

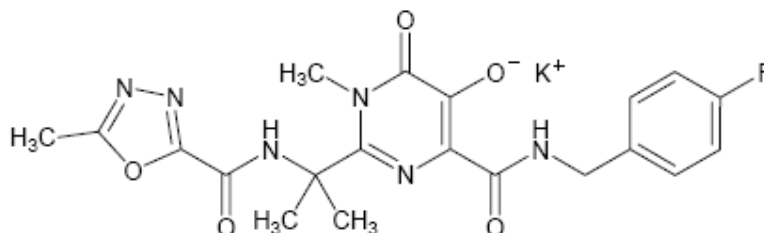
# RALTEGRAVIR

## En el tratamiento de la infección por el VIH-1

(Informe para el Comité de Actualización de la  
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía)  
25/06/2008

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Raltegravir (sal potásica) (*N*-[(4-Fluorophenyl)methyl]-1,6-dihydro-5-hydroxy-1-methyl-2-[1-methyl-1-[[[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbonyl]amino]ethyl]-6-oxo-4-pyrimidinecarboxamide monopotassium salt).



**Indicación clínica solicitada:** Está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en pacientes adultos tratados previamente y que presentan signos de replicación del VIH-1 a pesar de estar recibiendo tratamiento antirretroviral.

**Autores:** Este informe ha sido realizado por Nuria Muñoz Muñoz\* / Ramón Morillo Verdugo\*\* para la GFT de Hospitales de Andalucía. Servicio de Farmacia. \*Hospital Virgen Macarena. \*\*Hospital de Ntra. Sra. de Valme (Sevilla).

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ninguno.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Raltegravir

**Nombre comercial:** Isentress®

**Laboratorio:** MSD

**Grupo terapéutico.** Denominación: Antirretrovirales.

**Código ATC:** JO5AX08

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario

**Vía de registro:** centralizado EMEA, 12-07. Ha recibido una aprobación condicional de comercialización con resultados de 24 semanas a expensas de aportar los resultados a 48 semanas.

#### Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Raltegravir 400 mg comp. Recubiertos	60	660176.1	14.04 €

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Raltegravir (MK-0518) es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa que es activo frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Raltegravir inhibe la actividad catalítica de la integrasa, una enzima codificada por el VIH y necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa evita la inserción covalente o integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Los genomas del VIH que no se integran no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas, por lo que inhibir la integración evita la propagación de la infección viral.

Es el primer fármaco disponible de una nueva familia de antirretrovirales, inhibidores de la integrasa, lo que supone una novedosa vía de acción contra el virus.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA - AEMyPS: Enero de 2008. Está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en pacientes adultos tratados previamente y que presentan signos de replicación del VIH-1 a pesar de estar recibiendo tratamiento antirretroviral.

FDA: Oct-2007, En combinación con otros fármacos antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos tratados previamente y que presentan replicación viral y resistencia a múltiples fármacos antirretrovirales.

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La posología recomendada es de 400 mg administrados dos veces al día, con o sin alimentos. No es aconsejable machacar o partir los comprimidos.

Poblaciones *especiales*

Niños y adolescentes: No se recomienda el empleo en niños debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 16 años.

Ancianos: En esta población la información disponible es limitada, por lo que deberá usarse con precaución.

Insuficiencia hepática: Raltegravir se elimina principalmente por glucuronización en hígado, sin embargo no es necesario ajustar dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha establecido seguridad y eficacia en pacientes con trastornos hepáticos graves, por lo que debería usarse con precaución.

Alteración renal: No es preciso ajustar las dosis en pacientes con alteración renal.

Embarazo: No existen estudios sobre el uso de raltegravir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales se están realizando aún, aunque han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos, por lo que no debe utilizarse en embarazo.

Lactancia: No se sabe si se excreta por leche humana, pero en ratas se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda la lactancia materna mientras se esté en tratamiento con raltegravir.

#### 4.4 Farmacocinética.

Debe administrarse siempre por vía oral en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Se absorbe rápidamente, con un tmax de aproximadamente 3h. Con la posología de dos veces al día, el estado de equilibrio farmacocinético se alcanza en los dos días siguientes al inicio de la medicación. Puede administrarse con o sin alimentos. Se une en un 83% a proteínas plasmáticas. La principal vía de aclaración es la glucunorización, a través de la UGT1A1.

#### 4.4 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Aunque al ser un nuevo mecanismo de acción no es del todo comparable a los antirretrovirales ya existentes, se compara con los últimos aparecidos, ya que fueron dirigidos al mismo tipo de pacientes, previamente tratados y con resistencia a las distintas familias de fármacos.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	<b>RALTEGRAVIR</b>	<b>DARUNAVIR</b>	<b>TIPRANAVIR</b>
Presentación	comp 400 mg	comp 300 mg	Comp 500 mg
Posología	400 mg de raltegravir/12 h	600 mg de darunavir + 100 mg de RTV /12 h	500 mg de darunavir + 200 mg de RTV /12 h
Características diferenciales	<p>Raltegravir es un inhibidor de la integrasa, enzima necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa evita la integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped.</p> <p>Está indicado en pacientes multitratados con fracaso virológico a pesar de estar recibiendo tratamiento.</p>	<p>Darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 que inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol del VIH , previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.</p> <p>Está indicado en pacientes adultos ampliamente pre tratados que han fracasado a más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa (IP).</p>	<p>Tipranavir es un inhibidor de la proteasa de VIH-1 que inhibe la reproducción del virus evitando la maduración de las partículas virales.</p> <p>Está indicado en pacientes adultos con virus resistente a múltiples inhibidores de la proteasa ampliamente pre tratados.</p>

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En enero de 2008 se solicita una búsqueda bibliográfica al CADIME. Se recibió el informe EPAR de la EMEA, que contempla dos ensayos en fase II de búsqueda de dosis de raltegravir, (estudios 004 y 005) en pacientes naive y pre tratados, y dos estudios en fase III, aún en marcha en la fecha de la aprobación, en los que se evalúa seguridad y eficacia de raltegravir 400 mg bid en combinación con la mejor terapia posible, frente a esta mejor terapia. Son los estudios BENCHMRK 1 y 2 y son las principales fuentes para estudiar eficacia y seguridad del fármaco.

Los dos estudios son de idéntico protocolo, uno en Europa, Asia y Sudamérica, y el otro en Norte y Sudamérica.

Los dos estudios son multicéntricos, doble ciego, randomizados y controlados con placebo. En la fecha de la autorización sólo se disponían de datos de 24 semanas. Los estudios no están publicados más que en forma de abstract de congresos. Igualmente en forma de abstract en el

CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) 2008 se presentaron los resultados de 48 semanas de los estudios BENCHMRK.  
Se muestran las características de los pacientes incluidos en los estudios BENCHMARK

	BENCHMRK-1			BENCHMRK-2		
	Raltegravir 400 mg bid (N= 232)	Placebo (N = 118)	Total (N= 350)	Raltegravir 400 mg bid (N= 230)	Placebo (N = 119)	Total (N= 350)
<b>Género n(%)</b>						
Hombre	195 (84.1)	103 (87.3)	298 (85.1)	210 (91.3)	107 (89.9)	317 (90.8)
Mujer	37 (15.9)	15 (12.7)	52 (14.9)	20 ( 8.7)	12 (10.1)	32 ( 9.2)
<b>Región n(%)</b>						
North America	0	0	0	192 (83.5)	99 (83.2)	291 (83.4)
Cent/south Am	23 (9.9)	11 (9.3)	34 (9.7)	38 (16.5)	20 (16.8)	58 (16.6)
Asia	38 (16.4)	20 (16.9)	58 (16.6)	0	0	0
Europe	171 (73.7)	87 (73.7)	258 (73.7)	0	0	0
<b>Edad (años)</b>						
Media (de)	46.1 (8.5)	43.7 (8.2)	45.3 (8.5)	45.3 (8.6)	46.5 (7.8)	45.7 (8.3)
Mediana (min-max)	45.5 (16-74)	43 (19-64)	45 (16-74)	45.0 (16-67)	47 (17-70)	45.0 (16-70)
<b>CD4 (/mm3)</b>						
Media (de)	156.4 (139)	152.8 (152)	155.2 (143.3)	146.4 (143.4)	163.2 (149.3)	152.1(145.5)
Mediana (min-max)	140 (1-792)	104.5 (3-759)	130 (1-792)	101.5 (1-757)	132 (0-674)	111 (0-757)
<b>Carga viral plasmática (log10 copias/mL)</b>						
Media (de)	4.6 (0.8)	4.5 (0.8)	4.6 (0.8)	4.7 (0.8)	4.7 (0.7)	4.7 (0.8)
Mediana (min-max)	4.8 (3-6)	4.6 (2-6)	4.7 (2-6)	4.8 (2-6)	4.7 (2-6)	4.7 (2-6)
<b>SIDA n(%)</b>						
Sí	217 (93.5)	106 (89.8)	323 (92.3)	209 (90.9)	110 (92.4)	319 (91.4)
<b>TAR PREVIO</b>						
Años	10.6	10.3	10.5	9.6	10.1	9.7
Mediana (m-M)	(0.3-8.8)	(1.3-5.4)	(0.3-8.8)	(0.0-18.9)	(0.0-9.4)	(0.0-19.4)
Nº ttos	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
Mediana (m-M)	(2-19)	(3-18)	(2-19)	(0-21)	(0-22)	(0-22)
<b>Co-infección VHeptatitis n (%)</b>						
No	183 (78.9)	91 (77.1)	274 (78.3)	202 (87.8)	110 (92.4)	312 (89.4)
VHB	14 (6.0)	3 (2.5)	17 (4.9)	22 (9.6)	4 (3.4)	26 (7.4)
VHC	31 (13.4)	22 (18.6)	53 (15.1)	6 (2.6)	5 (4.2)	11 (3.2)
VHB + VHC	4 (1.7)	2 (1.7)	6 (1.7)	0	0	0
<b>Estratificación n(%)</b>						
Enfuvirtide en terapia optimizada	88 (37.9)	43 (36.4)	131 (37.4)	87 (37.8)	46 (38.7)	133 (38.1)
Resistencia a + de 2 IP	225 (97.0)	112 (94.9)	337 (96.3)	222 (96.5)	114 (95.8)	336 (96.3)

Las características de los pacientes son similares. Más del 90% de los pacientes incluidos eran resistentes a más de 2 IP, y aproximadamente el 30% no tenían ningún IP activo. Es destacable el bajo porcentaje de pacientes co-infectados con VHB y VHC incluidos en los ensayos.

Los pacientes incluidos están muy pre tratados y presentan altísimo nivel de resistencia; así, p. ej., en el estudio BENCHMRK-1:

a) La mayoría de los pacientes tenía SIDA (82%) y había recibido un tratamiento previo intenso con FARV (mediana de 9,9 años y 12 fármacos utilizados).

b) Con exclusión de enfuvirtida (recibida por el 36% de pacientes), **no había ningún FARV efectivo en la pauta optimizada del 72% de los pacientes**, según resultados de resistencia genotípica, y en un 48% según resistencia fenotípica.

## 5.2 Resultados de los ensayos clínicos

Se han evaluado los ensayos pivotaes en fase IIIb, BENCHMARK-1 y 2. Se incluyen, además de los resultados evaluados en el EPAR de la EMEA combinando los dos ensayos, los comunicados en el CROI 2008 con datos de evaluación a las 48 semanas.

### **Descripción del ensayo:**

-Nº de pacientes: 350, asignados 2:1 a tratamiento activo o placebo.

-Diseño: Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en Europa, Asia/Pacífico y Sudamérica en el caso del BENCHMARK-1 y en Norte y Sudamérica en el caso de BENCHMARK-2.

-Tratamiento grupo activo: la mejor terapia posible, tratamiento de base optimizado (TBO), en función de los resultados de resistencia de los pacientes, añadiendo raltegravir 400 mg/12 h, grupo control: tratamiento de base optimizado, en función de test de resistencia, más placebo/12h. Como mejor terapia se permitió darunavir, por lo que su impacto sobre raltegravir fue también evaluado. Los pacientes se estratificaron según el uso o no de enfuvirtide, así como por el grado de resistencia a Inhibidores de Proteasa.

-Criterios de inclusión: pacientes mayores de 16 años infectados por VIH-1, con una CV plasmática >1000 copias/mL con un TAR estable de al menos dos meses y con test de resistencia genotípica/fenotípica que demostrara susceptibilidad reducida al menos a un fármaco de cada una de las familias existentes.

-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar modificado (aquellos que recibieron al menos una dosis de fármaco).

-Variable principal de eficacia: Porcentaje de pacientes con Carga viral <400 copias/mL.

-Variables secundarias de eficacia: proporción de pacientes que logran reducciones de la CV<50 copias/mL, incrementos en CD4, dosis- respuesta y seguridad y tolerabilidad.

<b>Resultados de eficacia en la semana 24</b>		
<b>Estudios BENCHMRK 1 y 2 agrupados</b>	<b>ISENTRESS 400 mg 2 v/d + TBO</b>	<b>Placebo + TBO</b>
<b>Parámetro</b>	<b>(N=462)</b>	<b>(N=237)</b>
<b>Porcentaje de ARN del VIH &lt; 400 copias/mL (IC 95%)</b>		
Todos los pacientes *	75 (71,79)	40 (34,47)
Características basales **		
ARN del VIH > 100000 copias/mL	64 (56,71)	18 (11,29)
ARN del VIH ≤ 100000 copias/mL	85 (81,89)	52 (44,60)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm <sup>3</sup>	62 (54,70)	21 (13,32)
Recuento CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	82 (76,88)	46 (35,57)
Recuento CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup>	87 (80,92)	55 (43,67)
Puntuación de sensibilidad (PSG) ***		
0	55 (45,64)	9 (4,19)
1	84 (78,90)	40 (30,51)
2 y más	85 (78,90)	69 (56,79)
<b>Porcentaje de ARN del VIH &lt; 50 copias/mL (IC 95%)</b>		
Todos los pacientes *	63 (58,67)	34 (28,40)
Características basales **		
ARN del VIH > 100000 copias/mL	47 (39,55)	15 (8,24)
ARN del VIH ≤ 100000 copias/mL	74 (69,79)	44 (36,52)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm <sup>3</sup>	44 (35,52)	17 (10,28)
Recuento CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	69 (61,76)	43 (33,55)
Recuento CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup>	80 (73,87)	42 (31,54)
Puntuación de sensibilidad (PSG) ***		
0	44 (35,54)	6 (2,15)
1	71 (63,77)	37 (28,48)
2 y más	71 (63,78)	56 (43,68)
<b>Cambio medio en el recuento de células CD4 (IC 95%) células/mm<sup>3</sup></b>		
Todos los pacientes *	84 (75,93)	37 (27,46)
Características basales **		
ARN del VIH > 100000 copias/mL	105 (90,120)	32 (16,47)
ARN del VIH ≤ 100000 copias/mL	72 (61,83)	39 (27,51)
Recuento CD4 ≤ 50 células/mm <sup>3</sup>	89 (76,102)	36 (22,50)
Recuento CD4 > 50 y ≤ 200 células/mm <sup>3</sup>	95 (81,109)	40 (27,52)
Recuento CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup>	64 (46,82)	34 (11,56)
Puntuación de sensibilidad (PSG) ***		
0	77 (56,97)	15 (2,27)
1	86 (74,99)	35 (19,51)
2 y más	83 (69,98)	58 (39,77)

\* Los pacientes que no completaron el tratamiento se consideraron fracasos: se considero que en los pacientes que se retiraron prematuramente el tratamiento habría fracasado después. Se comunican los porcentajes de pacientes con respuesta y los intervalos de confianza (IC) del 95% correspondientes.

\*\* Para los análisis por factores pronósticos, los fracasos virológicos fueron arrastrados para porcentajes < 400 y 50 copias/mL. Para los cambios medios en el recuento de células CD4 se uso el valor basal arrastrado para los fracasos virológicos.

\*\*\* La puntuación de sensibilidad genotípica (PSG) se definió como el número total de ART orales en el tratamiento de base optimizado (TBO) frente a los cuales el aislado viral de un paciente fue sensible desde el punto de vista genotípico según los resultados de las pruebas de resistencia genotípica. El uso de enfuvirtida en TBO en los pacientes no tratados previamente se considero como un fármaco activo en TBO. Asimismo, el uso de darunavir en TBO en los pacientes no tratados previamente con darunavir se considero como un fármaco activo en TBO.

Aunque aún no publicados más que en forma de poster en el CROI 2008, se exponen los resultados de seguimiento a 48 semanas, en los que se mantiene la tendencia mostrada a las 24 semanas.

**Tabla 1.** Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A et al: 48-week results from **BENCHMRK-1**, a phase III study of Raltegravir (RAL) in patients failing antiretroviral therapy (ART) with triple-class resistant HIV-1. CROI 2008, Boston.

<b>Resultados a las 48 semanas</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Tratamiento TBO +RAL (232 pac.) %ptes (95% IC)</b>	<b>Tratamiento TBO + PBO (118 pac.) %ptes (95% IC)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC 95%)*</b>
<i>Resultado principal</i> - % pacientes con CV<400 copias/mL	74 (67,79)	36 (28,46)	37 (26-47)	<0,00 1	3 (2-4)
<i>Resultados secundarios</i>  - CV<50 -Incremento CD4cel/mcl	65 (58,71) 120 (102,138)	31 (23,41) 49 (30,69)	33 (22-43) 71 (45,97)	<0,00 1	3 (2-5)

**Tabla 2** Steigbibel R, Kumar P, Eron J, Schechter M, Markowitz M, Loutfy M et al: 48-weeks results from **BENCHMRK-2**, a phase III study of Raltegravir (RAL) in patients failing antiretroviral therapy (ART) with triple-class resistant HIV-1. CROI 2008, Boston.

<b>Resultados a las 48 semanas</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Tratamiento TBO +RAL (230 pac.) %ptes (95% IC)</b>	<b>Tratamiento TBO + PBO (119 pac.) %ptes (95% IC)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC 95%)*</b>
<i>Resultado principal</i> - % pacientes con CV<400 copias/mL	71 (65,77)	38 (29,47)	33 (22-43)	<0,00 1	3 (2-5)
<i>Resultados secundarios</i>  - CV<50 -Incremento CD4cel/mcl	60 (53,66) 98 (84,113)	35 (26,44) 40 (24,56)	25 (14-35) 59 (37,80)	<0,00 1	4(3-7)

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Raltegravir supone una nueva opción de tratamiento al pertenecer a una nueva familia de antirretrovirales sin resistencia cruzada con las ya existentes.

Los resultados indican superioridad del brazo que incluye raltegravir frente al grupo control, con RAR de 35% a las 24 semanas, tendencia que se mantiene en los resultados de 48 semanas. A pesar de que la variable principal es el porcentaje de pacientes con carga viral <400 y no <50 que es lo habitual en este tipo de ensayos, los resultados también son buenos para esta variable.

Los resultados se estratificaron por CV al inicio, CD4 inicial y PSG (puntuación de sensibilidad genotípica). Los mejores resultados se obtuvieron en aquellos pacientes con carga viral menor de 100.000 copias/mL al inicio, en los de CD4 iniciales más altos y en los que tenían aún antirretrovirales activos.

También se obtuvieron mejores resultados en aquellos pacientes que incluían en su TBO darunavir o enfuvirtide, y que no los habían utilizado antes.

Sin embargo, el fármaco presenta una baja barrera genética, con dos patrones de resistencia principales: N155 y Q148, que se correlacionan con fallo virológico y reducen la susceptibilidad a raltegravir, por lo que la EMEA recomienda a los fabricantes un seguimiento más intenso de las resistencias al fármaco.

Los resultados obtenidos se podrán aplicar al mismo tipo de pacientes que los incluidos en los ensayos, con pocas opciones terapéuticas, y similares a los de nuestro medio, salvo por el bajo número de pacientes co-infectados.

Los resultados son similares a los obtenidos por recientes antirretrovirales en este tipo de pacientes, si bien en este caso los pacientes podían llevar incluso alguno de ellos en el tratamiento de base optimizado.

### **5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones**

#### **5.4 Evaluación de fuentes secundarias**

- Guías de Práctica clínica

Ni la guía americana ni la española de GESIDA actualizadas en enero de 2008 las incluyen aún como recomendación sino como "opciones de tratamiento en investigación" dada su reciente aparición, aunque reconoce que la aparición simultánea de nuevos fármacos activos frente a nuevas dianas supone un cambio del pronóstico de pacientes que hasta hace poco no tenían ninguna opción terapéutica.

## **6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

### **6.1. Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)**

En el análisis conjunto de los ensayos BENCHMRK, no hay efectos adversos que se produzcan con grandes diferencias de frecuencia en el grupo de raltegravir que el de placebo. Los efectos adversos más comunes fueron diarrea (16.6% en el grupo RAL frente a 19.5% del grupo placebo) y alteraciones dermatológicas (rash y herpes zoster)

En cuanto a efectos adversos graves, se recomienda especial seguimiento de reacciones adversas como osteonecrosis, miopatía, rhabdomiolisis y síndrome de reactivación inmunitaria, ya que se notificaron algunos casos.

También se observó una mayor frecuencia de cáncer (de diversos tipos) en el grupo RAL a las 24 y 48 semanas. Una vez ajustados los resultados, el riesgo relativo es de 1.2% (0.4-4.1) a las 24 semanas y de 1.5% (0.5-6.3) a las 48 semanas. Aunque el número de casos es bajo, los tipos de neoplasias diversos, y la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en los tres primeros meses de tratamiento, la EMEA recomienda una especial vigilancia.

### **6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.**

Ver apartado anterior

### **6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.**

### **6.4. Precauciones de empleo en casos especiales**

Ancianos y niños: No parece que haya efectos sobre la farmacocinética del fármaco en pacientes ancianos. Sin embargo en los estudios no había mayores de 75 años y muy pocas mujeres mayores de 65, por lo que se debe usar con precaución en estos pacientes. No hay datos en menores de 16 años, por lo que no se recomienda su uso en ellos.

Enfermedad hepática

No parece que haya importantes efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del fármaco. Sin embargo en los ensayos no se incluyeron pacientes con enfermedad hepática grave y muy pocos con infección por el virus de la hepatitis B y/o C, por lo que su uso en estos pacientes debe ser limitado. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática durante el tratamiento, deberá considerarse la interrupción o suspensión del mismo.

Embarazo y lactancia:

No debe utilizarse durante el embarazo ya que los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. También se ha observado la secreción en leche de ratas, por lo que no se recomienda la lactancia materna.

Enfermedad renal

No es necesario ajuste de la posología para pacientes con alteración renal.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Interacciones:

Raltegravir no es sustrato de las enzimas del cit.P450, por lo que evita toda interacción con los fármacos metabolizados por esta vía. Su principal vía de eliminación es por glucuronización mediada por la UGT1A1.

Únicamente necesita ajuste de dosis en uso concomitante con rifampicina, aunque se recomienda evitar su uso conjunto.

En cuanto al uso conjunto con inhibidores de la bomba de protones, se recomienda evitarlo si es posible, aunque no se indica ningún ajuste de dosis en caso de utilizarlos, a pesar de que aumenta en un 300% el AUC de raltegravir.

<b>6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco</b>
---

No detectados

## 7. AREA ECONÓMICA

**7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.**  
Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Fármacos		
	Raltegravir 400 mg	Darunavir/RTV, 300/100 mg	Tipranavir/RTV 250/(100 mg)
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	14.04 €	5,5 € DRV/ 0,77 € RTV	5,875 € TPV / 0,77 € RTV
<b>Posología</b>	1 comp/12 h	2 comp/12 h DRV + 1 comp/ 12h RTV	2 comp/12 h TPV + 2comp/12 h RTV
<b>Coste tratamiento/día</b>	28.08 €	22 +1,54= 23,54 €	23,5 + 3,08= 26,58 €
<b>Coste tratamiento completo (365 días)</b>	10249.1 €	8592,1 €	9701,7 €
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia</b>	+547.4€	-1.109,6€	Terapia de referencia

Este incremento del coste se ha comparado con los últimos fármacos aparecidos. Sin embargo, en los ensayos estos fármacos formaban parte de la TBO, es decir que raltegravir se añadía al tratamiento. Por lo tanto, el coste incremental supondrá realmente el coste completo del tratamiento con raltegravir, puesto que no sustituye a otro fármaco sino que se añade.

La mayor parte de las terapias con RAL serán combinaciones de 3 fármacos, y se dejará de poner otro, esencialmente T-20, por lo que el coste incremental de la combinación sería menor, e incluso muchas veces negativo. Las alternativas reales de RAL la mayoría de las veces –no siempre, pues en algún paciente pueden tener que ir juntos- serán maraviroc y T-20 (enfuvirtida).

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Maraviroc Celsentri® 60 compr. 150 mg 60 compr. 300 mg	Raltegravir Isentress® 60 compr. 400 mg	Enfuvirtida Fuzeon® 60 viales de 90mg
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	13,33€ (ambas presentaciones)	14,04€	25,94€
<b>Posología</b>	1 compr. 300 mg/12 h, con reducción o duplicación de dosis según interacciones.	1 compr. 400 mg/12h	1 vial c/12 h vía subcutánea
<b>Coste día</b>	26,66€	28,08€	51,88€
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año</b>	9.733,3€	10.249,2€	18.936,2€
<b>Costes asociados a</b>	(600-800 € del test Monogram Trofile asumido por fabricante)		
<b>Coste global o coste global tratamiento/año</b>	9.733,3€	10.249,2€	18.936,2€
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia/año</b>	Referencia	515,9€	9202,9€

**7.2-Coste Eficacia Incremental (CEI).**

Coste Eficacia Incremental (CEI)					
Referencia	VARIABLE evaluada	Diferencia de eficacia	NNT	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
BENCHMR K 1	CV<400 cop/mL	37% (26-47)	<b>3 (2-4)</b>	10249.1 €	30747.3 (20498.2 -- 49946.4)
BENCHMR K 1	CV<50 cop/mL	33% (22-43)	<b>3 (2-5)</b>	10249.1 €	30747.3 (20498.2 -- 51245.5)
BENCHMR K 2	CV<400 cop/mL	33% (22-43)	<b>3 (2-5)</b>	10249.1 €	30747.3 (20498.2 -- 51245.5)
BENCHMR K 2	CV<50 cop/mL	25% (14-35)	<b>4 (3-7)</b>	10249.1 €	49946.4 (30747.3 -- 71743.7)

Cada paciente VIH adicional que lograra alcanzar CV<50 tras tratamiento con raltegravir en nuestro medio, durante 48 semanas, supondría un coste adicional de 30747.3€ (20498.2 -- 51245.5).

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Raltegravir ha demostrado eficacia tras 48 semanas de tratamiento frente a terapia optimizada en los pacientes de los ensayos BENCHMRK. A pesar de que la indicación de la EMEA no restringe el tipo de paciente, los incluidos en el ensayo tenían resistencias a, al menos, un fármaco de cada una de las familias existentes. Incluso un 30% de los pacientes no tenía ya ningún fármaco activo. Se debería utilizar, por tanto, en este tipo de pacientes, con pocas opciones terapéuticas.
- Raltegravir pocas veces va a ser una alternativa, sino más bien un fármaco a añadir a darunavir o tipranavir –en menor medida, pues la probabilidad de interacción, quizás no significativa, es mayor-. Todas las guías recomiendan hacer los rescates al menos con dos fármacos activos, y si es posible 3, en base al estudio de resistencias y a la historia terapéutica del paciente.
- Ofrece además como ventaja no necesitar la potenciación de ritonavir como sucedía con los últimos fármacos aparecidos, además de no presentar interacciones importantes.
- Es de destacar el bajo porcentaje de pacientes co-infectados con virus de la hepatitis B y/o C que se incluyeron en el ensayo, por lo que los resultados no son del todo aplicables a nuestros pacientes, con mucho mayor porcentaje de co-infección.
- Su perfil de seguridad es similar al de otros fármacos antirretrovirales.
- Su coste es superior al de otros antirretrovirales, especialmente en el caso de que se añada al tratamiento previo.
- Son necesarios más datos para determinar su papel en el tratamiento de pacientes menos avanzados.

### 8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

#### EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: Junio 2008

“Decisión adoptada por la CFyT”: **D-1. SE INCLUYE EN LA GFT CON RECOMENDACIONES ESPECIFICAS.**

**Raltegravir es un tratamiento de rescate para pacientes en los que no se puede conseguir una combinación con tres fármacos activos usando las tres familias clásicas de antirretrovirales (ITIAN, ITINAN e IP -incluyendo darunavir y tipranavir-).**

### 8.3 Indicaciones.

Esta indicado para el tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, en pacientes adultos ampliamente pre tratados y que presentan replicación viral a pesar de estar recibiendo tratamiento antirretroviral.

### 8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No

### 8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No.

## **9.- BIBLIOGRAFÍA.**

- 1- Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A et al: 48-week results from BENCHMRK-1, a phase III study of Raltegravir (RAL) in patients failing antiretroviral therapy (ART) with triple-class resistant HIV-1. En 15th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections; february 3-6,2008; Boston, CA Abstract 788. Disponible en: <http://www.retroconference.org/AbstractSearch/Default.aspx?Conf=17>. Consultado el 12/7/08.
- 2- Steigbibel R, Kumar P, Eron J, Schechter M, Markowitz M, Loutfy M et al: 48-weeks results from BENCHMRK-2, a phase III study of Raltegravir (RAL) in patients failing antiretroviral therapy (ART) with triple-class resistant HIV-1. En 15th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections; february 3-6,2008; Boston, CA Abstract 789. Disponible en: <http://www.retroconference.org/AbstractSearch/Default.aspx?Conf=17>. Consultado el 12/7/08.
- 3- Discusión científica del European Public Assessment Report de la EMEA. ISENTRESS. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/isentress/isentress.htm>. Consultado el 12/7/2008.
- 4- Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, et al. Protocol 005 Team. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. Lancet. 2007;369:1261-9.
- 5- Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2008). Disponible en: [http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida\\_dcycrc200802\\_TARVGesiday\\_PNS.zip](http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcycrc200802_TARVGesiday_PNS.zip). Consultado el 12/7/2008.

**ANEXO I**

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Texto provisional pendiente de revisión

**Nuria Muñoz Muñoz/Ramón Morillo Verdugo**, autores de este informe declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

**Junio /2008**

---