

ANTIRRETROVIRAL RALTEGRAVIR PARA USO PEDIÁTRICO

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS/MS

1. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

2. INTRODUÇÃO

Em março de 2013, a ANVISA publicou a ampliação da faixa etária de uso do antirretroviral raltegravir, para crianças a partir de 2 anos de idade, registrando as apresentações de 25mg e 100mg em comprimidos mastigáveis. Anteriormente, o raltegravir tinha registro apenas para adolescentes a partir de 16 anos de idade, na apresentação farmacêutica de comprimidos de 400mg.

3. DESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO

O raltegravir é representante da classe de antirretrovirais dos Inibidores da Integrase, único da classe disponível no país, sendo um fármaco que compõe esquemas de resgate, de terceira linha. Por isso está reservado para uso em falha virológica confirmada e deverá ser usado com pelo menos mais um fármaco ativo, a fim de se evitar a monoterapia e surgimento de resistência viral.

Portanto, o raltegravir não é utilizado em esquema antirretroviral inicial no Brasil, sendo reservado para pacientes multiexperimentados em terapia antirretroviral (TARV), com resistência a pelo menos um medicamento ARV das classes inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo (ITRN), inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo (ITRNN) e inibidor da protease (IP).

4. CENÁRIO INTERNACIONAL

Em 2011 o raltegravir foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) dos EUA para uso em crianças entre 2 e 18 anos de idade.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) ¹ indica o raltegravir apenas para compor esquemas de resgates, como ARV de 3ª linha, inclusive para crianças, em situações excepcionais.

O NIH (*National Institutes of Health*) norte-americano também não recomenda o raltegravir na terapia inicial, por falta de estudos na população pediátrica para esta indicação, reservando para crianças multi-experimentadas em ARV ².

Nenhum outro guideline internacional recomenda o raltegravir na terapia inicial para a população pediátrica, reservando-o para compor esquemas de terceira linha.

5. ESTUDOS CLÍNICOS

Estudos em adultos mostraram que o raltegravir é efetivo tanto contra o HIV-1 selvagem como contra o multirresistente, que são os isolados resistentes aos IP, ITRN e ITRNN, e em adultos virgens e experimentados em TARV³⁻⁷.

O estudo que embasou o registro do raltegravir para crianças, tanto no FDA como na ANVISA, foi o IMPAACT 1066. É um ensaio aberto, multicêntrico de fase I/II que avaliou a farmacocinética, tolerabilidade e eficácia de formulações do raltegravir em crianças infectadas pelo HIV 8. Três coortes foram estabelecidas: 12 a 19 anos; 6 a <12 anos e 2 a <6 anos de idade. Foram avaliados os dados de segurança nas semanas 24 e 48 e de eventos adversos acima do grau 3. O desfecho virológico primário foi alcançar carga viral <400 cópias/mL ou redução ≥ 1 log entre a medida basal e após 24 semanas.

Os resultados de segurança foram considerados satisfatórios, com nenhuma descontinuação do raltegravir por eventos adversos ou mortes relacionadas ao medicamento. Respostas virológicas favoráveis foram encontradas em 78,9% dos casos na semana 48.

A segurança, eficácia e farmacocinética do raltegravir em crianças entre 4 semanas e 2 anos de idade está sendo avaliada como um braço do protocolo 1066⁹.

Os resultados do estudo 1066 estão em consonância com outros, conforme a tabela 1. Um estudo com 19 crianças e adolescentes multiexperimentados em TARV avaliou as respostas clínica, imunológica e virológica a esquemas ARV estruturados com raltegravir¹⁰. Foram incluídas 2 crianças com 6 e 9 anos e 17 adolescentes entre 14 e 18 anos, seguidos por mais de 60 semanas. 89% apresentaram aumento de CD4 de 70% a 90% comparados aos números basais e 68% dos pacientes tiveram supressão viral em 4 meses de tratamento com raltegravir. Não foram

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 126

evidenciados eventos adversos graves associados nem resistência viral ao raltegravir ao fim do estudo.

Outro estudo investigou os efeitos de raltegravir, etravirina e darunavir/r em 12 adolescentes infectados pelo HIV-1 por transmissão vertical 11. Todos eram experimentados em TARV, em um tempo médio de 15 anos, com resistência as 3 classes de ARV, documentadas por genotipagem. 92% dos adolescentes tratados com raltegravir tiveram carga viral <400 cópias/mL após 12 meses e aumento médio de 500 células de CD4/mL, desde a medida basal, após 9 meses de tratamento.

Tabela 1: Comparação entre o estudo em adultos (BENCHMRK) e os estudos pediátricos de raltegravir: (adaptado de 9)

Idade média dos pacientes (anos)	Número de pacientes incluídos	Tempo médio de seguimento	% de pacientes com CV<400 cp/mL	% de pacientes com CV<50 cp/mL	Referência
45 (41-51)	462	240 sem	45	42	7
16 (15-18)	19	80,1 sem (49,4-96,4)	21	68	10
15 (12-17)	12	12 meses (9-21)	92	50	11
2-18	96	48 sem	78,9	56,7	8

a. Critérios para uso do medicamento

A seguir estão as recomendações descritas no Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes, que entrará em breve em consulta pública, relacionadas ao uso de ARV de terceira linha:

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 126

- ✓ Critérios gerais de indicação de ARV de 3ª linha: falha virológica confirmada; teste de genotipagem realizado há menos de 12 meses; resistência a pelo menos uma antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN, IP). Mesmo não tendo sido detectadas mutações para ITRNN, caso tenha havido falha prévia com medicamento dessa classe deve-se considerar que há resistência, no mínimo, para Efavirenz e Nevirapina.
- ✓ O Raltegravir está indicado nos casos em que o uso de Darunavir/ritonavir (DRV/r) ou Tipranavir/ritonavir (TPV/r) não permitam estruturar um esquema com potência para suprimir a replicação viral.
- ✓ Critérios para substituição de Enfuvirtida por Raltegravir: pacientes em uso de Enfuvirtida há mais de 4 meses, com sucesso virológico (carga viral indetectável); pacientes virgens de raltegravir ou naqueles com uso prévio desse medicamento, com teste de resistência na integrase demonstrando sensibilidade; última carga viral realizada no máximo há 60 dias.

Mais de 300 crianças e adolescentes já utilizam o Raltegravir de 400mg, na dose de adultos, de modo off label, pois o registro na ANVISA anteriormente vigente era para adolescentes acima de 16 anos e adultos. O Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais estima que apenas 16 crianças entre 2 e 11 anos de idade teriam indicação imediata de uso da apresentação de 100mg.

b. Posologia

A prescrição do Raltegravir pode variar segundo critérios de peso e idade, descritos no quadro a seguir:

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 126

Inibidores da Integrase			
Raltegravir (RAL)	Dose pediátrica (2 a <12 anos): 14kg a <20kg: 100mg de 12/12h; 20kg a <28kg: 150mg de 12/12h, 28 a <40kg: 200mg de 12/12h, ≥40kg: 300mg de 12/12h. ≥12 anos: 400mg 12/12h.	Comprimido mastigável 100mg (pode ser partido ao meio) Comprimido 400mg: manter entre 15°C a 30°C.	Administrar com ou sem alimento.

6. IMPACTO FINANCEIRO

Tendo como base o preço por miligrama (mg) praticado na última negociação entre o Ministério da Saúde (MS) e a empresa Merck Sharp & Dohme para aquisição do Raltegravir 400mg, a média da cotação do dólar (período de 09/01 a 04/04, que antecedeu a discussão na CONITEC) e a população abaixo de 16 anos de idade que atende aos critérios de prescrição desse medicamento, estima-se um gasto total da ordem de R\$ 786.244,86 para o primeiro ano de sua disponibilização no SUS. Com base nesse cálculo e no que diz respeito exclusivamente ao Raltegravir em dose pediátrica, para a faixa etária entre 2 e 12 anos, o gasto específico para o primeiro ano pós-incorporação pode ser estimado em até R\$ 66 mil. Cabe notar que, em comparação à melhor alternativa hoje disponível no SUS, qual seja, a do uso da Enfuvirtida, a incorporação do Raltegravir pediátrico pode representar uma economia de mais de R\$ 308 mil para essa subpopulação no mesmo período. Se considerada a população abaixo de 16 anos de idade, essa economia atinge mais de R\$ 3,6 milhões.

Estendendo-se a análise para um período de cinco anos, com base no crescimento linear do consumo e política de desconto de preços, o gasto total estimado para a população elegível abaixo

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 126

de 16 anos representa cerca de R\$ 4,2 milhões, enquanto que para a subpopulação entre 2 e 12 anos de idade, aproximadamente R\$ 350 mil.

7. CONCLUSÕES

Apesar dos avanços da terapia antirretroviral terem reduzido significativamente a transmissão vertical do HIV nas últimas décadas, o Brasil ainda tem casos de crianças com transmissão do HIV em crianças por esta via. A tendência de tratamento cada vez mais precoce após o diagnóstico da infecção pelo HIV faz com que muitas crianças se tornem multiexperimentadas em idades menores, tornando necessários novos ARV em apresentação pediátrica, inclusive de novas classes.

A ampliação do registro do raltegravir na ANVISA para crianças a partir de 2 anos de idade é bastante útil para esta população, por ser um medicamento de uma nova classe de ARV, fundamental para compor esquemas de resgate, pelas alta eficácia e segurança deste medicamento e por permitir a troca da enfuvirtida, medicamento de difícil aplicação e alto custo, em pacientes com supressão viral sustentada.

Portanto, a incorporação do raltegravir pediátrico no SUS é de grande relevância para o manejo clínico das crianças e adolescentes vivendo com HIV/AIDS multiexperimentados.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 24ª reunião do plenário realizada nos dias 09/04/2014 e 10/04/2014 recomendaram a ampliação de uso do raltegravir para o uso pediátrico, observando-se que o preço por miligrama para incorporação da apresentação 100mg deste medicamento não seja superior ao preço por miligrama da apresentação 400mg, já disponível no SUS.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 126

9. DECISÃO

PORTARIA Nº 40, DE 6 DE OUTUBRO DE 2014

Torna pública a decisão de incorporar o
antirretroviral raltegravir para uso
pediátrico no âmbito do
Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o antirretroviral raltegravir para uso pediátrico no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://www.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEONARDO BATISTA PAIVA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 194, de 08 de outubro de 2014, pág. 122.

10. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2013

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 126

2. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado em 07/01/2014.
3. Food and Drug Administration. Isentress (raltegravir) tablets. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022145s004lbl.pdf. Accessed March 15, 2013.
4. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(5):509–515.
5. Miller M, Witmer M, Stillmock K, et al. Biochemical and antiviral activity of MK-0518, a potent HIV integrase inhibitor. Presented at: Oral abstract session of AIDS 2006 – XVI International AIDS Conference; August 13–18, 2006; Toronto, Canada. Abstract THAA0302.
6. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359(4):339–354.
7. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(7):587–596.
8. Nachman S, Zheng N, Acosta E, Teppler H, Homony B, Graham B, Fenton T, Xu X, Wenning L, Spector SA, Frenkel LM, Alvero C, Worrell C, Handelsman E, Wiznia A; the IMPAACT P1066 study team. Pharmacokinetics, Safety and 48 Week Efficacy of Oral Raltegravir in Human Immunodeficiency Virus type-1 (HIV) infected Children 2 through 18 years of Age. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct 21.
9. Larson et al. Raltegravir for HIV-1 infected children and adolescents: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics* 2013;4 79–87.
10. Briz V, León-Leal JA, Palladino C, et al. Potent and sustained antiviral response of raltegravir-based highly active antiretroviral therapy in HIV type 1-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(3):273–277.
11. Thuret I, Chaix M-L, Tamalet C, et al. Raltegravir, etravirine and r-darunavir combination in adolescents with multidrug-resistant virus. *AIDS*. 2009;23(17):2364–2366.

Ministério da Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 126