



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
PROGRAMA NACIONAL DE DST/AIDS
Ministério da Saúde – Unidade III
SEPN Quadra: 511 Bloco: “C”
70750-543-Brasília/DF
Tel. (0xx61) 3448 8008 a 8009

NOTA TÉCNICA N.º 307/2008 - UAT/PN -DST-AIDS/SVS/MS

Assunto: **Critérios para indicação de Raltegravir 400mg (RAL)**

Atualmente, no Brasil, encontram-se cerca de 184 mil pessoas em uso de tratamento antirretroviral.

Parte desta população desenvolveu resistência viral, necessitando utilizar novas classes de anti-retrovirais.

O Raltegravir 400mg é um medicamento pertencente a uma nova classe de antirretrovirais denominada inibidores de integrase.


O Comitê Assessor para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV, indicou ao Programa Nacional de DST/Aids, em setembro de 2008, a necessidade de incorporá-lo ao elenco de antirretrovirais disponibilizados no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Na incorporação do Raltegravir 400mg, foi necessário redefinir também os critérios de indicação do Darunavir 300mg e da Enfuvirtida (T20) (Anexo I). Sua utilização no Brasil será direcionada na estruturação de esquemas de resgate para pacientes multi-experimentados em terapia antirretroviral, harmonizando seus critérios de indicação com aqueles utilizados para Darunavir 300mg e Enfuvirtida (T20) (Anexo I).

O Raltegravir 400mg apresenta-se em embalagem com 60 comprimidos revestidos e deve seguir a posologia de 1 comprimido duas vezes ao dia, não necessitando a associação de ritonavir 100mg como booster ou da ingestão concomitante de alimentos. Sua distribuição à rede do SUS se dará no início do ano de 2009.

O Fluxo de solicitação e autorização e o formulário de dispensação para o uso deste medicamento seguirá conforme os fluxos centralizados e descentralizados já estabelecidos para os medicamentos Darunavir 300mg e Enfuvirtida (T20) (Anexo II e III).

Brasília, 05 de janeiro de 2009.


Rachel Baccarini
Unidade de Assistência e Tratamento

Aprovo a nota técnica.
Em 05/01/08


Mariângela Batista Galvão Simão
Diretora

De acordo,
Em 05/01/09


Gerson Penna
Secretário

ANEXO I

RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM ADULTOS INFECTADOS PELO HIV - 2008

SUPLEMENTO CAPÍTULO 8 - MANEJO DA FALHA TERAPÊUTICA – INCORPORAÇÃO DO RALTEGRAVIR

INDICAÇÃO DE NOVOS ANTI-RETROVIRAIS PARA PACIENTES MULTIEXPERIMENTADOS

Ver em Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV 2008, disponível em: http://www.aids.gov.consensoAdulto_2008

I - PRINCÍPIOS GERAIS DA TERAPIA DE RESGATE

Abaixo o quadro sintetiza o manejo da falha terapêutica.

QUADRO 1 – Orientações gerais para esquemas de resgate

1.	Solicitar o teste de genotipagem precocemente quando for identificada falha virológica.
2.	Buscar carga viral indetectável.
3.	Evitar monoterapia funcional.
4.	Não usar ITRNN, se já tiver ocorrido falha prévia a esquema contendo este medicamento ou resistência documentada, mesmo que em exames antigos.
5.	Considerar o efeito residual característico dos ITRN.
6.	Usar 3TC, mesmo se houver resistência (exceção: resgate com esquemas contendo abacavir e, possivelmente, ddl).
7.	Sempre que utilizar IP, este deve ser potencializado com ritonavir.
8.	Basear escolhas nos dados de resistência (analisar também as mutações dos testes anteriores), na história terapêutica do paciente (esquemas prévios e atuais) e nos dados de estudos clínicos.
9.	Discutir ou encaminhar (vide item 9 na página 17): <ul style="list-style-type: none">- resistência ampla ou múltiplas falhas virológicas;- desvios das regras acima.

Considerações para indicação de antirretrovirais no manejo da multirresistência.

O comitê define suas estratégias de manejo de pacientes multiexperimentados no âmbito de uma política de medicamentos baseada nas melhores evidências científicas disponíveis, tendo como base uma visão de terapia seqüencial, sempre que possível, preservando alternativas futuras.

Na definição de critérios para uso do raltegravir, o comitê considerou sua indicação harmonizando com os critérios de indicação de darunavir e enfuvirtida.

Na estruturação de esquemas de resgate para pacientes multiexperimentados, em que é possível optar por um dos três anti-retrovirais, o darunavir foi considerado preferencial, o raltegravir foi reservado para situações que apenas darunavir não compõe um esquema com potência para suprimir a replicação viral e a enfuvirtida (inibidor de entrada) ficou como anti-retroviral “reservado” para pacientes sem outras opções para utilização de esquemas com pelo menos dois medicamentos ativos.

II - CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO DO DARUNAVIR/R NA COMPOSIÇÃO DE ESQUEMAS ANTIRRETROVIRAIS DE RESGATE

- Falha virológica
- Teste de genotipagem realizado no máximo 12 meses antes da troca para darunavir, demonstrando:
 - Atividade do darunavir (S ou I)
 - Ausência de outro IP/r com atividade plena (S)
 - Presença de uma droga ativa para acompanhar o darunavir no esquema de resgate. Não devem ser consideradas, mesmo que sensíveis (S) no teste de genotipagem, lamivudina, nevirapina e efavirenz, quando já tenha ocorrido falha virológica na vigência de seu uso. Raltegravir e enfuvirtida devem ser consideradas drogas ativas em pacientes virgens das mesmas.

III - CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO DO RALTEGRAVIR NA COMPOSIÇÃO DE ESQUEMAS ANTIRRETROVIRAIS DE RESGATE

Introdução

O raltegravir pertence a uma nova classe de anti-retrovirais, os inibidores da integrase. Seu mecanismo de ação é impedir a integração do cDNA viral já transcrito ao núcleo do linfócito T-CD4+, ou seja, ao cromossomo humano (Reviews in Antiviral Therapy, 2008). Este novo anti-retroviral foi desenvolvido pelo laboratório Merck e, recentemente, foram publicados resultados de estudos fase II e III desenvolvidos para pacientes multiexperimentados em TARV, incluindo pessoas que vivem com HIV na Europa, Ásia, Peru e Pacífico (BENCHMRK-1) e América do Norte, América Central e América do Sul (BENCHMRK-2) (*New England Journal of Medicine*, 359;4: 339-354, 2008).

Os estudos BENCHMRK-1 e 2 são ensaios clínicos randomizados (ECR) multicêntricos, duplo-cegos, placebo-controlados, que demonstraram, na análise na semana 48 os seguintes resultados: dos 443 pacientes recrutados para receberem esquema anti-retroviral otimizado por genotipagem (optimized background therapy ou OBT) + raltegravir, 64% alcançaram supressão viral (carga viral < 50 cópias/ml, ou seja, não detectada), enquanto no grupo OBT + placebo isso ocorreu em apenas 34% dos 228 pacientes recrutados ($p < 0,001$) (*New England Journal of Medicine*, 359;4: 339-354, 2008).

Em relação ao perfil de toxicidade, nos estudos BENCHMRK, 54,8% dos pacientes que receberam raltegravir tiveram eventos adversos (EA) associado a algum dos medicamentos em uso comparados a 55,3% no grupo placebo. EA laboratoriais ocorreram em 25,5% no grupo raltegravir e 23,2% no grupo placebo. Menos de 3% dos pacientes interromperam o tratamento por eventos adversos. Os EA mais frequentes no grupo raltegravir foram menos comuns que no grupo placebo: diarreia (6,9% e 14,4%), reação no sítio de injeção da enfuvirtida (7,3% e 11,9%) e náusea (3,9% e 6,8%).

A análise preliminar de dados nos estudos que envolveram raltegravir sugeriu maior risco de tumores malignos. Foram descritos casos de Sarcoma de Kaposi, Linfoma, Carcinoma de Células Escamosas, Hepatocarcinoma e Câncer Anal. Entretanto, quando ajustado por tratamento/ano no seguimento durante a fase duplo-cega, o risco relativo para ocorrência de câncer foi de 1,54 (IC de 95%, 0,5 a 6,34) quando comparado ao grupo placebo (*New England Journal of Medicine*, 359;4: 339-354, 2008). Considera-se que a ocorrência de tumores malignos esteja relacionada à reconstituição imunológica, conforme descrito com esquemas que proporcionam essa restauração e não com toxicidade medicamentosa.

Conforme já discutido, o desenvolvimento da classe de inibidores da integrase surge como uma alternativa terapêutica essencial para o grupo de pacientes multiexperimentados em TARV que possuem escassas opções de tratamento, o que vem ocorrendo em vários países.

Administração: 1 comprimido de 400 mg via oral duas vezes ao dia

Para indicação de **novas classes de antirretrovirais (raltegravir e enfuvirtida)** o paciente deve estar em falha terapêutica e deve haver resistência anti-retroviral documentada em Genotipagem* recente (até 1 ano).

Critérios de indicação do raltegravir:

1) Pacientes em falha virológica:

- a) Paciente experimentado com histórico de falha virológica com esquemas que incluíram medicamentos das três classes de anti-retrovirais (ITRN, ITRNN e IP);
- b) Ter genotipagem realizada há no máximo 1 ano, mostrando resistência a pelo menos um anti-retroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP), podendo não estar presentes mutações para os ITRNN, mas necessariamente que esta classe tenha sido usada e que tenha ocorrido falha virológica. Caso o único anti-retroviral plenamente ativo seja um ITRNN, sem história de uso prévio e falha virológica com seu uso no passado, deverá ser considerado o uso de raltegravir (com ou sem enfuvirtida), estruturando um esquema com

- pelo menos dois anti-retrovirais ativos e com maior barreira genética de resistência;
- c) Que seja possível montar um esquema de resgate com mais uma droga ativa (preferencialmente S*), além do raltegravir, conforme última genotipagem;
 - c.1) Enfuvirtida deve ser considerada ativa (S) somente se não houve falha virológica prévia a esquemas contendo este medicamento;
 - d) Deverá fazer parte do esquema o melhor IP/r, mesmo havendo resistência plena (R), definido pelo perfil de mutações revelado pelo teste de genotipagem.

A indicação de raltegravir associado apenas com drogas com atividade reduzida ou resistência (I ou R) deve ser considerada excepcionalmente em pacientes sem outras opções terapêuticas (e que já falharam a esquemas incluindo enfuvirtida). Esta recomendação se refere a pacientes com doença avançada, definida como dano imunológico grave (contagem LT-CD4+ < ou igual 100/mm³), e/ou presença de condições definidoras de AIDS.

Pacientes sem outras opções terapêuticas, assintomáticos, com menor risco de progressão de doença (contagem de LT-CD4+ > ou igual 100 células/mm³) já experimentados com enfuvirtida e que apresentaram falha virológica¹, sugere-se que não se indique raltegravir neste momento, até a incorporação de novos anti-retrovirais no Brasil.

Na presença de IP/r com atividade plena (S) e outras drogas com redução de atividade (I ou R), considerar um esquema de resgate com duas drogas plenamente ativas (raltegravir associado ao IP/r), associando os melhores análogos de nucleosídeos, segundo teste de genotipagem, sem necessariamente incluir a enfuvirtida. Nesta situação, as desvantagens da introdução da enfuvirtida podem ser maiores que as vantagens de uma terceira droga em um esquema altamente ativo, devido à complexidade da administração injetável, aos efeitos adversos associados a sua administração, sua baixa barreira genética e seu alto custo.

2) Substituição da enfuvirtida por raltegravir

Algumas características da enfuvirtida determinam que sua indicação deva ser extremamente criteriosa.

Como sabido, seu uso injetável por via subcutânea, estabelece, além da dificuldade em sua administração, a ocorrência de reações adversas sistêmicas e locais.

Tais reações reduzem a capacidade de adesão ao longo do tempo, aspecto essencial para a durabilidade de esquemas com antirretrovirais que possuem baixa barreira genética. A baixa adesão com supressão viral incompleta determina em esquemas com baixa barreira genética, a ocorrência de alto nível de resistência (ver capítulo 8).

Soma-se a estas características, o elevado custo deste antirretroviral, o que sugere que a simplificação de esquemas de resgate que utilizam enfuvirtida,

substituindo-a por raltegravir, desde que o paciente esteja com supressão viral completa (carga viral indetectável), seja uma opção com menos efeitos adversos, maior capacidade de adesão, mais eficaz e efetiva, bem como, de menor custo.

Portanto, os critérios para substituição da enfuvirtida por raltegravir são os seguintes:

- a) Pacientes em uso há mais de 4 meses de enfuvirtida, com sucesso virológico: Carga Viral indetectável (pelo menos < 400 cópias/ml) nos últimos 60 dias;
- b) Manutenção do esquema anti-retroviral com pelo menos 2 drogas ativas, conforme última genotipagem.

IV - CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO DA ENFUVIRTIDA NA COMPOSIÇÃO DE ESQUEMAS ANTIRRETROVIRAIS DE RESGATE

Pacientes em falha virológica:

- a) Paciente experimentado e com falha virológica documentada nas três classes (ITRN, ITRNN e IP);
- b) Ter Genotipagem realizada há no máximo 1 ano, mostrando resistência a drogas das três classes (ITRN, ITRNN e IP), podendo não estar presente mutações para os ITRNN, mas necessariamente que esta classe tenha sido usada e que tenha falhado;
- c) Deverá fazer parte do esquema o melhor IP/r, mesmo havendo resistência plena (R), de acordo com o perfil de resistência definido pelo teste de genotipagem;
- d) Não deve ser utilizado como único anti-retroviral ativo no esquema (monoterapia funcional).

Devido às características já mencionadas da enfuvirtida, sua escolha na composição dos esquemas de resgate, deve ser considerada, preferencialmente, na impossibilidade de compor um esquema com pelo menos dois outros antirretrovirais com atividade plena.

Considerar a suspensão da enfuvirtida caso os pacientes apresentem falha virológica, conforme proposto nos estudos TORO I e II, especialmente nas situações sem resposta clínica e/ou imunológica:

- Queda da carga viral menor que 0,5 log na avaliação de seis a oito semanas;
- Queda da carga viral menor que 1 log na avaliação de 14 a 16 semanas;
- Aumento da carga viral maior ou igual a 2 log em qualquer momento e aumento da carga viral maior que 1 log em pacientes que obtiveram resposta inicial.

ANEXO II

Fluxo para solicitação de Raltegravir (RAL) 400mg pela Rede Pública de Saúde.

Considerando (i) a introdução de uma nova classe de antirretrovirais, os inibidores de integrase (Raltegravir 400mg) utilizado exclusivamente na composição de esquemas antirretrovirais de resgate; (ii) o elevado risco de resistência desenvolvido em curto prazo quando da utilização desse medicamento em monoterapia; (iii) e o seu elevado custo de fabrico, este Programa resolve que:

1. A liberação do Raltegravir 400mg será realizada somente após análise e autorização do Médico Autorizador do PN-DST/AIDS ou do Médico Autorizador dos Estados cujo procedimento de liberação já esteja descentralizado, mediante o envio do Formulário de Dispensação, devidamente preenchido pelo médico responsável pela solicitação, e cópia anexada do resultado do teste de Genotipagem. As Unidades Dispensadoras de Medicamentos — UDM — deverão encaminhar esses Formulários para as Coordenações Estaduais de DST e Aids que, por sua vez, deverão enviá-los para análise e autorização do Médico Autorizador, devidamente identificado e assinado pelo responsável da Coordenação de DST e Aids, com a manutenção de uma cópia arquivada.
2. O medicamento será fornecido somente se forem atendidas as orientações contidas na NOTA TÉCNICA N.º 307/2008/UAT/PN-DST-AIDS/SVS/MS Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos infectados pelo HIV /2008 – Suplemento Capítulo 8 – Manejo da Falha Terapêutica - Incorporação do Raltegravir.
3. Até que novas recomendações deste Programa sejam emitidas, não serão atendidas as solicitações de fornecimento que não se basearem nos critérios técnicos do Anexo I da NOTA TÉCNICA N.º 307/2008/UAT/PN-DST-AIDS/SVS/MS para esse medicamento, exceto para aqueles que já estiverem fazendo uso decorrente de ação judicial.
4. Esse Fluxo de Solicitação segue os mesmos critérios utilizados para a solicitação de Darunavir 300mg e Enfuvirtida (T20) e expresso na Nota Técnica n.º. 22/2008 – UAT/PN-DST-AIDS/SVS/MS.

FLUXO DE LIBERAÇÃO DO RALTEGRAVIR 400MG

MÉDICO PRESCRITOR

- **Preenche** o Formulário de Dispensação para o Raltegravir.
- **Anexa** ao Formulário cópia do resultado do teste de Genotipagem.
- **OBS.:** O campo **AUTORIZADOR** do Formulário de Dispensação para o Raltegravir é reservado para assinatura e carimbo do Médico Autorizador do PN-DST e Aids ou dos Estados descentralizados.



UNIDADE DISPENSADORA DE MEDICAMENTO (UDM)

- **Encaminha** o Formulário de Dispensação para o Raltegravir e o resultado do teste de Genotipagem **para** a Coordenação Estadual de DST e Aids.



COORDENAÇÃO ESTADUAL DE DST E AIDS

- **Arquiva** uma cópia do Formulário de Dispensação para o Raltegravir e do resultado do teste de Genotipagem.
- **Encaminha** o Formulário de Dispensação para o Raltegravir e o resultado do teste de Genotipagem **para** os Médicos Autorizadores, que para os Estados não descentralizados deverá ser para a Unidade de Assistência e Tratamento – UAT do Programa Nacional de DST e Aids, pelos fax **(61) 3448 8080 / 3448 8057**
- **OBS.:** O envio por fax agiliza o processo de análise e parecer (autorização ou não). No entanto, o parecer do Médico Autorizador do PN-DST e Aids ficará condicionado ao recebimento da versão original do Formulário de Dispensação para o Raltegravir, com cópia anexada do resultado do teste de Genotipagem.



PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS

- **Médico Autorizador do PN-DST e Aids:** **Analisa** o Formulário e o teste de Genotipagem, segundo as recomendações técnicas preconizadas para o uso do Raltegravir contidas nas Recomendações para Terapia antirretroviral em Adultos 2008.
 - **Emite** parecer acerca da liberação ou não do Raltegravir.
 - **Remete** o parecer por fax para a Coordenação Estadual de DST e Aids, em média 5 dias úteis a contar do recebimento do Formulário e cópia do resultado do teste de Genotipagem, lembrando que o parecer será emitido somente após o recebimento da versão original dos documentos.
 - **Arquiva** uma cópia do Formulário de Dispensação para o Raltegravir e do resultado do teste de Genotipagem, bem como do parecer do Médico Autorizador.
- OBS.:** Quando da liberação do Raltegravir pelo Médico Autorizador, o seu envio seguirá o fluxo até então estabelecido para a distribuição dos demais antirretrovirais, ou seja, **a análise do consumo realizado no mês de referência expresso no Boletim Mensal de Avaliação de Uso de Medicamentos/Aids e dos estoques existentes expressos no Mapa de Movimento Mensal de Medicamentos/Aids.**

Parecer do Médico Autorizador do PN-DST e Aids



FORMULÁRIO DE DISPENSAÇÃO DE: ENFUVIRTIDA DARUNAVIR RALTEGRAVIR

Médico Solicitante: _____

CRM: _____

Telefone/e-mail do Médico Solicitante: _____

Estado/Município: _____

Unidade de Atendimento: _____

Telefone e Responsável para Contato: _____

Nome Completo do Paciente: _____

Nome da Mãe: _____

Data de Nascimento: ____/____/____

Município de Nascimento: _____

História terapêutica do paciente (esquemas antirretrovirais utilizados com respectivos períodos de início e troca)

Justificativa para uso do medicamento solicitado (enviar cópia do teste de genotipagem e anexar o laudo do MRG, quando disponível):

Esquema proposto (registrar a combinação de ARV solicitada):

CD4 Atual: Cel/mm ³		DATA __/__/__	CV Atual: Cópias/ml		DATA __/__/__
--------------------------------------	--	------------------	------------------------	--	------------------

Médico Solicitante:
Data: ____/____/____

(carimbo e assinatura)

Médico Autorizador:
Data: ____/____/____

(carimbo e assinatura)

CE DST/AIDS
Data: ____/____/____

(carimbo e assinatura)

Todos os campos são de preenchimento obrigatório