



## **INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Elaboración de Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al PNUME

### **I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Darunavir 300mg y 600mg tableta
<b>Indicación específica:</b>	Darunavir 300mg tableta: pacientes con falla virológica, según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH Darunavir 600mg tableta: pacientes con falla virológica, según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH
<b>Institución que lo solicita:</b>	Estrategia Sanitaria Nacional de ITS VIH/SIDA – Dirección General de Salud de las Personas (DGSP)
<b>Número de casos anuales:</b>	80 casos

### **II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Darunavir (J05AE10)
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Darunavir 300mg tableta Darunavir 600mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Darunavir 300mg tableta: 01 Registro Sanitario en proceso Darunavir 600mg tableta: 01 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	-----

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica empleando la Pirámide de Haynes en las bases de datos de acceso libre o aquellas de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): Bases de Datos de TripDataBase, DynaMed, UpToDate, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR), Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring, The Cochrane Library; Guías de Práctica Clínica, Evaluaciones de instituciones independientes; y Pubmed; datos de ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos; páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria; así como una búsqueda a texto libre en internet.

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

La emergencia respecto a la resistencia a los fármacos antirretrovirales es actualmente la causa principal de fracaso terapéutico en el tratamiento de la infección por el VIH y supone un problema de salud pública, así como un problema clínico para muchos enfermos que, con los años, ven reducidas las posibles combinaciones de fármacos capaces de mantener la eficacia en la supresión de la carga viral y, a la vez, una

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.



tolerabilidad y seguridad aceptables. Existen dos grandes grupos de técnicas para la determinación de resistencia del VIH al tratamiento antirretroviral: las pruebas genotípicas las cuales evalúan mutaciones en el material genético del virus, mientras que las pruebas fenotípicas evalúan la capacidad del virus para replicarse con diferentes concentraciones de fármacos antirretrovirales.<sup>3</sup>

Una variedad de la población viral es el resultado de una sofisticada recombinación, eventos de replicación y/o de selección que induce a la resistencia del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Esta población viral evade a los agentes antirretrovirales, debido a cambios fenotípicos dentro y alrededor del sitio activo de la enzima. Estas mutaciones, que dan lugar a resistencia a los medicamentos, dan como resultado una reducción de la eficacia de la terapia de gran actividad antirretroviral (TARGA). Las correlaciones entre las pruebas genotípicas y fenotípicas con el tratamiento, la historia clínica, y la importancia de las mutaciones identificadas en el VIH-1 de pacientes infectados se utilizan para determinar la presencia de mutaciones que confieren resistencia a los inhibidores proteasa (IP).<sup>4</sup>

La enzima transcriptasa reversa (TR) del VIH-1 es una enzima altamente susceptible de cometer errores en su función de transcripción reversa, introduciendo bases nitrogenadas en forma errática en el cADN y, por lo tanto, modificando la secuencia de aminoácidos en las moléculas traducidas. Por otra parte, tanto los fármacos inhibidores de TR como los inhibidores de la proteasa ejercen una presión selectiva sobre el conjunto de virus existente en un momento dado en el plasma de un sujeto infectado, seleccionando aquellos que presentan mutaciones a nivel de su genoma que los hacen más aptos a las nuevas condiciones existentes en el medio. Estos fenómenos llevan a la producción de virus defectivos pero también a la emergencia de virus con mutaciones en sitios particulares que les brindan resistencia a los fármacos utilizados.<sup>5</sup>

A continuación se muestra las mutaciones de los genes de la proteasa asociado con la resistencia de los inhibidores de la proteasa<sup>6</sup>:

<sup>3</sup> García F, Domínguez M. La genotipificación y fenotipificación de la resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) a los fármacos antirretrovirales. *Colomb Med* 2003; 34: 143-154

<sup>4</sup> Mata C, Escoto M, Torres B, Flores M, Vázquez M, Gálvez-Gastelum F et al. Natural polymorphisms and unusual mutations in HIV-1 protease with potential antiretroviral resistance: a bioinformatic analysis. *BMC Bioinformatics* 2014, 15:72

<sup>5</sup> Vázquez J, Solórzano F, Alvarez T, Sanchez G, Miranda G. Infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de México. *Rev Invest Clín* 2004; Vol. 56(2):153-168

<sup>6</sup> Alldredge B, Corelli R, Ernst M, Guglielmo B, Jacobson P, Kradjan W. et al. Pharmacotherapy of Human Immunodeficiency Virus Infection. En: Adams J, Dumond J, Kashuba A (autores). *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 10.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincot, William and Wilkins; 2013; p.1695 - 1697



**MUTATIONS IN THE PROTEASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO PROTEASE INHIBITORS**

<b>Atazanavir +/- ritonavir</b>	I 10 F V C	G 16 E M I T V	K 20 R M I T V	L 24	V 32 I F	L 33 I F	F 34 Q V	M 36 L V	M 46 L	G 48 V	I 50 L	F 53 L Y	I 54 V M T A	D 60 E	I 62 V	I 64 L M V	A 71 V I T L	G 73 C S T A	V 82 A T F I	I 84 V	N 85 V	L 88 S	I 90 M	I 93 L M
<b>Darunavir/ritonavir</b>	V 11 I				V 32 I F	L 33			M 47 V	I 50 V	I 54 M L						T 74 P V	L 76	I 84 V	L 89 V				
<b>Fosamprenavir/ritonavir</b>	L 10 F I R V				V 32 I				M 46 L	I 47 V	I 50 V	I 54 L V M					G 73 S	L 76 V	V 82 A F S T	I 84 V		L 90 M		
<b>Indinavir/ritonavir</b>	I 10 I R V	K 20 M R	L 24 I		V 32 I	L 33 I		M 36 I	M 46 L		I 54 V						A 71 V T	G 73 S	L 76 V I	V 77 A F T	I 82 V	I 84 V	L 90 M	
<b>Lopinavir/ritonavir</b>	L 10 F I R V	K 20 M R	L 24 I		V 32 I F	L 33			M 46 L A	I 47 V	I 50 V	F 53 L	I 54 L V L A M T S				L 63 P	A 71 V T	G 73 S	L 76 V	V 82 A F T S	I 84 V	L 90 M	
<b>Nelfinavir</b>	I 10 F I			D 30 N				M 36 I	M 46 L								A 71 V T		V 77 I A F T S	V 82 A F T S	I 84 V	N 88 D S	L 90 M	
<b>Saquinavir/ritonavir</b>	I 10 I R V		L 24 I						G 48 V		I 54 V L			I 62 V			A 71 V T	G 73 S	V 77 I A F T S	V 82 A F T S	I 84 V	L 90 M		

Según el análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú<sup>7</sup>, se informa que desde el año 1983 hasta diciembre de 2012, se han notificado un total de 48809 casos de VIH y 29454 casos de SIDA. Como ha sido mencionado previamente, el número de casos de VIH y SIDA notificados ha presentado una tendencia decreciente desde el año 2009, para los casos de SIDA esta tendencia se dio en todos los grupos de edad, mientras que para los casos de VIH notificados, la tendencia fue más pronunciada en los menores de 15 años, en el grupo de 25 a 34 años y en el de 35 a 44 años. En el Perú al año 2012, se estima 3200 niños menores de 15 años viviendo con VIH (Spectrum/ONUSIDA, 2013). Según los datos disponibles por la notificación de casos al sistema de vigilancia, en el periodo 1986-2012 se notificaron un total de 1428 casos de VIH y 725 casos de SIDA en menores de 15 años, evidenciándose una tendencia decreciente en el número de casos notificados en el grupo de menores de 5 años de edad, desde el año 2005. La curva de casos notificados presentó mayores fluctuaciones en el grupo de 5 a 14 años, lo que posiblemente se debe a que en este grupo se notifica un mayor número de niños que no pudieron ser captados durante la atención prenatal, o que habiendo sido identificados como expuestos al VIH, sus padres abandonaron el seguimiento en los primeros 18 meses de edad, antes de determinar su estado serológico.

El uso de inhibidores de proteasas con bajas dosis de ritonavir ha potenciado el incremento de la durabilidad de los regímenes de los inhibidores de proteasas (IP), la disminución del número de tabletas y el aumento de la exposición de la droga sin aumentar la dosis y esto dió lugar como un punto de referencia para la respuesta virológica en la supresión del RNA viral del HIV-1 a menos de 50copias/mL.<sup>8</sup>

<sup>7</sup> Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú, 2013. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/ASISVIH2013.pdf>

<sup>8</sup> Long M, PhD, King J, Acosta E. Pharmacologic Aspects of New Antiretroviral Drugs. Current HIV/AIDS Reports 2009 ;10 (6):43-50

De acuerdo a su mecanismo de acción<sup>9</sup>, el Darunavir se une al sitio de la actividad de la proteasa e inhibe escisión de los precursores de la poliproteínas Gap-pol en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.

A continuación se muestra las características de los agentes antirretrovirales<sup>10</sup>:

**Características de los agentes antirretrovirales para el tratamiento del virus inmunodeficiencia humana en adultos**

Drug	Dose	Pharmacokinetic Parameters	Administration Considerations
<b>Protease Inhibitors (continued)</b>			
<b>Nelfinavir (NFV)</b> <b>Viracept</b> Preparations Powder for oral suspension: 50 mg per one level scoop (200 mg per one level teaspoon) Tablets: 250 and 625 mg	750 mg TID or 1,250 mg BID	Oral bioavailability: 20%-80% Serum t <sub>1/2</sub> : 3.5-5 hours Intracellular t <sub>1/2</sub> : unknown Elimination: hepatic metabolism via CYP3A4	Administer with meal or light snack (exposure increased twofold to threefold)
<b>Saquinavir (SQV)</b> <b>Invirase (hard gel capsules)</b> Preparations Hard gel capsule: 200 mg Tablets: 500 mg	Unboosted saquinavir not recommended Saquinavir/ritonavir: 1,000/100 BID; 1,600/100 daily under investigation	Oral bioavailability: 4% (as the sole PI) Serum t <sub>1/2</sub> : 1-2 hours Intracellular t <sub>1/2</sub> : unknown Elimination: hepatic metabolism via CYP3A4 (inhibitor)	Take within 2 hours of a meal and take with RTV
<b>Fosamprenavir (FPV)</b> <b>Lexiva</b> Tablet: 700 mg	In ARV-naïve patients: FPV 1,400 mg BID or FPV 1,400 mg + RTV 200 mg daily or FPV 700 mg + RTV 100 mg BID In PI-experienced patients: FPV 700 mg + RTV 100 mg BID	Oral bioavailability: not determined Serum t <sub>1/2</sub> : 7.1-10.6 hours (APV) Intracellular t <sub>1/2</sub> : unknown Elimination: hepatic metabolism via CYP3A4 (inhibitor)	Can be taken without regard to meals but should not be taken with high-fat meals
<b>Lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV)</b> <b>Kaletra</b> Preparations Tablet: LPV 200 mg + RTV 50 mg Solution: LPV 80 mg + RTV 20 mg per mL	Two tablets or 5 mL BID or Four tablets or 10 mL daily (recommended for treatment-naïve patients only)	Oral bioavailability: not determined Serum t <sub>1/2</sub> : 5-6 hours Intracellular t <sub>1/2</sub> : unknown Elimination: hepatic metabolism via CYP3A4 (inhibitor)	Take with food (increases AUC by 48%). Tablet stable at room temperature
<b>Atazanavir (ATV)</b> <b>Reyataz</b> Preparations Capsules: 100, 150, 200, 300 mg	400 mg daily Atazanavir/RTV: 300/100 daily	Oral bioavailability: 60%-70% Serum t <sub>1/2</sub> : 6-7 hours Intracellular t <sub>1/2</sub> : unknown Elimination: hepatic metabolism via CYP3A4 (modest inhibitor)	Take with food, and avoid acid suppressing agents (which prevent ATV solubility and absorption)
<b>Darunavir (DRV)</b> <b>Prezista</b> Preparations Tablet: 300 mg, 600 mg	DRV 600 mg + RTV 100 mg BID	Oral bioavailability: 37% alone, 82% with RTV Serum t <sub>1/2</sub> : 15 hours Intracellular t <sub>1/2</sub> : unknown Elimination: hepatic metabolism via CYP3A4 (inhibitor)	Food ↑ C <sub>max</sub> and AUC by 30%; administer with food

Darunavir(DRV): la vida media (t<sub>1/2</sub>) es más prolongada en comparación a Atazanavir (ATV) y Lopinavir. La biodisponibilidad cuando se administra solo es 37% y conjuntamente con ritonavir 82%.

**IV. Tratamiento**

Guías de Práctica Clínica en adultos

El Department of Health and Human Services of United States en la “Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents”<sup>11</sup>, actualizada en abril 2015, realizaron cambios en la lista de regímenes recomendados, alternativos y

<sup>9</sup> Darunavir: Pediatric drug information. Lexicomp. UpToDate® (version 121). [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>10</sup> Allredge B, Corelli R, Ernst M, Guglielmo B, Jacobson P, Kradjan W. et al. Pharmacotherapy of Human Immunodeficiency Virus Infection. En: Adams J, Dumond J, Kashuba A (autores). Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 10.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincot, William and Wilkins. 2013; p.1695 - 1697

<sup>11</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Last updated May 1, 2014; last reviewed April 8, 2015



otros para pacientes naive. Estos cambios fueron realizados en base a nuevos datos de ensayos clínicos y estudios de cohortes, así como experiencia en la práctica clínica. Entre estos cambios se consideran los siguientes:

- Cinco regímenes recomendados para la terapia antirretroviral (ART) de pacientes naive:

Cuatro regímenes en base a inhibidores de la integrasa (INSTI) y un régimen en base a un IP potenciado con ritonavir (IP/r).

- Dolutegravir/abacavir/lamivudina: solamente para pacientes quienes son HLA-B\*5701 negativo **(AI)**
- Dolutegravir más tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir)/emtricitabina **(AI)**
- Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina: solamente para pacientes con tratamiento pre-antirretroviral CrCl >70mL/min **(AI)**
- Raltegravir más tenofovir/emtricitabina **(AI)**

Un régimen en base a un IP potenciado

- Darunavir/ritonavir más tenofovir/emtricitabina **(AI)**
- Los resultados de un ensayo clínico comparativo grande en la que comparan atazanavir/ritonavir (ATV/r) más TDF/FTC con darunavir/ritonavir (DRV/r) o raltegravir (RAL) más TDF/FTC mostraron una mayor tasa de toxicidad relacionada a la interrupción en el brazo de ATV/r. Por lo tanto, ATV/r más TDF/FTC se ha cambiado de la categoría de recomendado a la alternativa.
- El Grupo también cambió EFV/TDF/FTC de la categoría de recomendado a la categoría de alternativo debido a las preocupaciones sobre la tolerabilidad de efavirenz (EFV) en los ensayos clínicos y la práctica, sobre todo por la alta tasa de toxicidades relacionadas al sistema nervioso central (SNC), y una posible asociación con tendencias suicidas observado en un análisis de cuatro estudios clínicos.
- Los regímenes que figuraban en la lista como recomendado para los pacientes con una situación basal de ARN del VIH <100000copias/mL o recuento de CD4 >200células/mm<sup>3</sup> se encuentran ahora en la categoría alternativa u otros, con la misma advertencia para limitar su uso a los pacientes con los niveles de ARN del VIH y CD4 citados.
- Dos regímenes que utilizan menos de dos INTI (DRV/r más RAL y lopinavir/ritonavir [LPV/r] más 3TC) figuran entre los otros regímenes, con la advertencia que su uso se limita a los pacientes que no pueden tomar TDF o ABC.
- Las coformulaciones de ATV y DRV con cobistat (COBI) se han adicionado al régimen alternativo.



Panel's Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> <li>An antiretroviral regimen for a treatment-naive patient generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination with a third active antiretroviral drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, or a protease inhibitor with a pharmacokinetic enhancer (cobicistat or ritonavir).</li> <li>The Panel classifies the following regimens as Recommended regimens for antiretroviral-naive patients:               <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolutegravir/abacavir/lamivudine<sup>a</sup>—<b>only</b> for patients who are HLA-B*5701 negative (AI)</li> <li>Dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir)/emtricitabine<sup>a</sup> (AI)</li> <li>Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine—<b>only</b> for patients with pre-antiretroviral therapy CrCl &gt;70 mL/min (AI)</li> <li>Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine<sup>a</sup> (AI)</li> </ul> </li> <li><b>Protease Inhibitor-Based Regimen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Darunavir/ritonavir plus tenofovir/emtricitabine<sup>a</sup> (AI)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>On the basis of individual patient characteristics and needs, an Alternative regimen or, less frequently, an Other regimen, may in some instances be the optimal regimen for a patient. A list of Alternative and Other regimens can be found in <a href="#">Table 6</a>.</li> <li>Given the large number of excellent options for initial therapy, selection of a regimen for a particular patient should be guided by factors such as virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug-drug interaction potential, resistance testing results, comorbid conditions, and cost. <a href="#">Table 7</a> provides guidance on choosing an antiretroviral regimen based on selected clinical case scenarios. <a href="#">Table 8</a> highlights the advantages and disadvantages of different components in a regimen.</li> </ul>
<p><b>Rating of Recommendations:</b> A = Strong; B = Moderate; C = Optional</p> <p><b>Rating of Evidence:</b> I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert Opinion</p>

<sup>a</sup> Lamivudine may substitute for emtricitabine or vice versa.

La British HIV Association en la “*Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013)*”<sup>12</sup> en sus recomendaciones menciona que en pacientes con resistencia a tres clases de medicamentos (INTR, INNTR e IP), indica cambiar a un nuevo régimen de ART que contiene al menos dos y preferiblemente tres agentes completamente activos, los cuales incluye IP/r como DRV/r o tipranavir/r (TPV/r) y un agente con un mecanismo novedoso (antagonista del receptor CCR5 o inhibidor de la integrasa/inhibidor de fusión) con ETV una opción basada en la susceptibilidad viral (nivel de evidencia: 1C).

La Guía de la Organización Mundial de la Salud<sup>13</sup> considera en sus nuevas recomendaciones que para el tratamiento de tercera línea deben incluir nuevos fármacos con un riesgo mínimo de resistencia cruzada a los regímenes utilizados anteriormente, como los inhibidores de la integrasa y los de segunda generación NNRTI y IP (recomendación condicional, evidencia de baja calidad). En las personas con VIH resistente a múltiples fármacos que tienen pocas opciones de tratamiento, la combinación de RAL, ETV y Darunavir/ritonavir (DRV/r) fue bien tolerada y se asoció con una tasa de supresión virológica similar a la esperada en las personas sin tratamiento previo. Además la OMS recomienda que DRV/r debe mantenerse como un fármaco de tercera línea.

En el Perú, la Norma Técnica de Salud de Atención Integral del adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)<sup>14</sup>, establece que la recomendación de los

<sup>12</sup> Williams I, Churchill D, Anderson J et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Medicine* 2014; 15 (1): 1-85. Disponible en: [http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/hiv1029\\_2.pdf](http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/hiv1029_2.pdf).

<sup>13</sup> World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2013 revision.

<sup>14</sup> Resolución Ministerial N° 962-2014/MINSA. Norma Técnica en Salud N° 097 - MINSA/DGSP.V.02 "Norma Técnica de Salud para la Atención Integral y Tratamiento Antirretroviral de los niños, niñas y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)



esquemas de tratamiento antirretroviral para pacientes nuevos, están basados en la combinación de dos medicamentos inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa (INTR) más un medicamento inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR).

En pacientes con falla virológica, los medicamentos disponibles como parte del esquema de rescate son Atazanavir, Lopinavir, Darunavir, Raltegravir, Etravirina y Maraviroc, los cuales se elegirán de acuerdo al resultado de la prueba de genotipificación para VIH. Asimismo, para el uso de los medicamentos como Darunavir, Raltegravir, Etravirina y Maraviroc se requiere la autorización del Comité de Expertos en atención integral del adulto con infección por VIH.

### Guías de Práctica Clínica en niños

El Department of Health and Human Services of United States en la “*Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*”<sup>15</sup>, actualizada en abril 2015, establece las siguientes recomendaciones:

## **What to Start: Regimens Recommended for Initial Therapy of Antiretroviral-Naive Children** (Last updated April 27, 2015; last reviewed April 27, 2015)

Panel's Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection of an initial regimen should be individualized based on a number of factors including characteristics of the proposed regimen, patient characteristics, and results of viral resistance testing (AIII).</li> <li>• The Panel recommends initiating combination antiretroviral therapy (cART) in treatment-naive children using one of the following preferred agents plus a dual-nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor backbone combination:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ For neonates/infants aged <math>\geq 42</math> weeks postmenstrual <b>and</b> <math>\geq 14</math> days postnatal and children <math>&lt; 3</math> years: lopinavir/ritonavir (AI);</li> <li>◦ For children aged 3 years to <math>&lt; 6</math> years: efavirenz or lopinavir/ritonavir (AI*);</li> <li>◦ For children aged <math>\geq 6</math> years: atazanavir/ritonavir or efavirenz or lopinavir/ritonavir (AI*).</li> </ul> </li> <li>• The Panel recommends the following preferred dual-nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone combinations:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ For infants <b><math>&lt; 3</math> months</b>: zidovudine plus (lamivudine or emtricitabine) (AI*);</li> <li>◦ For children aged <math>\geq 3</math> months: abacavir plus (lamivudine or emtricitabine) (AI) or zidovudine plus (lamivudine or emtricitabine) (AI*);                   <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ HLA-B*5701 genetic testing should be performed before initiating abacavir-based therapy, and abacavir should not be given to a child who tests positive for HLA-B*5701 (AII*);</li> </ul> </li> <li>◦ For children aged <math>\geq 12</math> years: abacavir plus lamivudine or plus emtricitabine (AI).</li> <li>◦ For adolescents at Tanner Stage 4 or 5: abacavir plus lamivudine or plus emtricitabine (AI) or tenofovir disoproxil fumarate plus lamivudine or plus emtricitabine (AI*).</li> </ul> </li> <li>• Table 8 provides a list of Panel-recommended alternative and acceptable regimens.</li> <li>• For infants aged <math>&lt; 42</math> weeks postmenstrual or <math>&lt; 14</math> days postnatal, data are currently inadequate to provide recommended dosing to allow the formulation of an effective, complete cART regimen (see <a href="#">Specific Issues in Antiretroviral Therapy in Newborn Infants with HIV Infection</a>).</li> <li>• Both emtricitabine and lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate have antiviral activity and efficacy against hepatitis B. For a comprehensive review of this topic, and hepatitis C and tuberculosis during HIV coinfection, the reader should access the <a href="#">Pediatric Opportunistic Infections Guidelines</a>.</li> </ul>
<p><b>Rating of Recommendations:</b> A = Strong; B = Moderate; C = Optional</p> <p><b>Rating of Evidence:</b> I = One or more randomized trials in children<sup>†</sup> with clinical outcomes and/or validated endpoints; I* = One or more randomized trials in adults with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints with accompanying data in children<sup>†</sup> from one or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies in children<sup>†</sup> with long-term outcomes; II* = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational studies in adults with long-term clinical outcomes with accompanying data in children<sup>†</sup> from one or more similar nonrandomized trials or cohort studies with clinical outcome data; III = Expert opinion</p> <p><sup>†</sup> Studies that include children or children/adolescents, but not studies limited to post-pubertal adolescents</p>

<sup>15</sup> 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>. Accessed [06/16/2015]



Darunavir con dosis menores de ritonavir cuando se administran una vez (para niños  $\geq 3$  a 12 años), la información es limitada en la farmacocinética de una vez al día de darunavir/ritonavir en niños pequeños. Si bien el modelamiento de los estudios identificó un régimen de dosificación una vez al día ahora aprobado por la FDA, al Panel le preocupa la falta de datos de eficacia para las personas mayores de  $\geq 3$  a  $< 12$  años tratados con una dosis diaria de darunavir/ritonavir. Por lo tanto, una dosis diaria para el tratamiento inicial no se recomienda en este grupo de edad. Para los niños de edades comprendidas entre  $\geq 3$  a  $< 12$  años, dos veces al día darunavir potenciado con ritonavir es un régimen alternativo de IP. Para los niños mayores quienes tienen una carga viral indetectable en tratamiento dos veces al día con darunavir/ritonavir, los profesionales pueden considerar cambiar a un tratamiento una vez al día para mejorar la facilidad de uso y apoyar la adherencia si no están presentes las mutaciones de resistencia asociadas a darunavir.

**Table 10. ART Regimens or Components Not Recommended for Initial Treatment of HIV Infection in Children** (page 1 of 2)

Regimen or ARV Component	Rationale for Being Not Recommended
Unboosted <b>ATV</b> -containing regimens in children aged $< 13$ years and/or weight $< 39$ kg	Reduced exposure
<b>DRV</b> -based regimens once daily in children $\geq 3$ to 12 years	Insufficient data to recommend
Unboosted <b>DRV</b>	Use without ritonavir has not been studied.
Dual (full-dose) PI regimens	Insufficient data to recommend
Dual NRTI combination of <b>ABC plus ddi</b>	Insufficient data to recommend
Dual NRTI combination of <b>ABC plus TDF</b>	Insufficient data to recommend
Dual NRTI combination of <b>d4T plus ddi</b>	Significant toxicities

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection

G-30

La Guía de la Organización Mundial de la Salud<sup>16</sup> en lo correspondiente a niños recomienda para el tratamiento de segunda línea los inhibidores de proteasa al lopinavir/ritonavir y como una alternativa el atazanavir/ritonavir en niños mayores de 6 años.

	Children (including adolescents)	First-line ARV regimen	Second-line ARV regimen
LPV/r-based first-line regimen	Younger than 3 years	ABC + 3TC + LPV/r AZT + 3TC + LPV/r	No change <sup>a</sup>
	3 years and older	ABC + 3TC + LPV/r AZT + 3TC + LPV/r	AZT + 3TC + EFV ABC or TDF <sup>b</sup> + 3TC + EFV
NNRTI-based first-line regimen	All ages	ABC + 3TC + EFV (or NVP)	AZT + 3TC + LPV/r <sup>c</sup>
		TDF <sup>b</sup> + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	
		AZT + 3TC + EFV (or NVP)	ABC or TDF + 3TC <sup>c</sup> (or FTC) + LPV/r <sup>c</sup>

<sup>a</sup> No change is recommended unless in the presence of advanced clinical disease progression or lack of adherence specifically because of poor palatability of LPV/r. In this case, switching to a second-line NVP-based regimen should be considered. Based on the recent approval of the use of EFV in children less than 3 years, an EFV-based regimen could be considered as an alternative. However, more data are needed to inform how best to use EFV in this population.

<sup>b</sup> TDF may only be given to children  $> 2$  years.

<sup>c</sup> ATV/r can be used as an alternative to LPV/r in children older than 6 years.

<sup>16</sup> Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2013 revision. World Health Organization





Según la evidencia las mutaciones del análogo de la timidina y el fracaso con el régimen de LPV/r es muy limitado en niños pequeños, basado en este contexto ante la ausencia de alternativas sólidas de segunda línea, como los regímenes que contienen DRV/r, recomiendan que los niños menores de tres años de edad deben mantenerse con LPV/r hasta la edad de tres años, a pesar del fracaso del tratamiento. Sin embargo, un cambio rápido se debe considerar en situaciones en los fracasos de los resultados debido a la baja adherencia de LPV/r, o en casos de enfermedad avanzada por VIH.

DRV/r es de elección después del fracaso con LPV/r o ATV/r y sería valioso como un fármaco de tercera línea o como terapia de segunda línea en los niños pequeños cuando la primera línea falla con LPV/r y el ATV/r no se pueda utilizar en niños menores de 6 años. La terapia combinada de DRV, RAL y ETV se recomienda en niños mayores y adolescentes.

A continuación se muestra un análisis comparativo de ATV/r, DRV/R y LPV/r:

**Análisis comparativo de ATV/r, DRV/R y LPV/r**

Major parameters	ATV/r	LPV/r	DRV/r
Consistency with paediatric regimens	No <sup>a</sup>	Yes	No <sup>b</sup>
Number of pills per day (standard dose as a fixed-dose combination)	1	4	2 to 4
Convenience (once- versus twice-daily regimen)	Once daily	Twice daily	Once or twice daily
Safety in pregnancy	Yes	Yes	Yes
Gastrointestinal intolerance (diarrhoea)	Not frequent	Common	Not frequent
Availability of co-formulations (as heat-stable fixed-dose combinations)	Yes	Yes	No <sup>d</sup>
Use with a TB treatment regimen that contains rifampicin	No	Yes <sup>c</sup>	No
Hyperbilirubinaemia	+	-	-
Dyslipidaemia	±	+	±
Potential for future reduction in cost	Low	Low	High
Accessibility in countries (registration status)	Low	High	Low
Availability of generic formulations	Yes	Yes	No

<sup>a</sup> Approved only for children >6 years old.

<sup>b</sup> Approved only for children >3 years old.

<sup>c</sup> Only if used in higher doses.

<sup>d</sup> A heat stable FDC is currently under development.

En el Perú, la Norma Técnica de Salud de Atención Integral y Tratamiento Antirretroviral de los niños, niñas y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana<sup>17</sup>, recomienda que si se presentara el primer fallo o resistencia y según genotipificación, los esquemas pueden incluir uno de los siguientes antirretrovirales:

<sup>17</sup> Resolución Ministerial N° 567-2013/MINSA. Aprobar la NTS N° 102 - MINSA/DGSP.V.01 "Norma Técnica de Salud para la Atención Integral y Tratamiento Antirretroviral de los Niños, Niñas y Adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)



Darunavir/ritonavir (DRV/rtv) Uso aprobado para niños mayores de 06 años.	6–18 años: 20–30 kg: DRV 375 mg + RTV 50 mg cada 12 hrs 30–39 kg: DRV 450 mg + RTV 60 mg cada 12 hrs ≥40 kg: DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12hrs ≥18 años: DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12 hrs
--	---

## V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

### Estudios clínicos en pacientes adultos con tratamiento previo de antiretrovirales

El estudio POWER 1<sup>18</sup> realizado en Australia, Brasil, Canadá y Europa; y el estudio POWER 2<sup>19</sup> realizado en Argentina y EE.UU., fueron estudios que evaluaron la eficacia y seguridad a las 24 semanas de tratamiento en pacientes con tratamientos antirretrovirales previos, con un diseño comparativo, aleatorizado y parcialmente ciego. En los criterios de inclusión se consideraron pacientes mayores de 18 años que habían recibido tratamiento previo con al menos dos NRTI, y al menos un NNRTI y un IP, y que tenían una carga viral mínima (ARN VIH-1) de >1000copias/mL e infección a una cepa del VIH-1 con al menos una mutación primaria al inhibidor de proteasa (IP). Los pacientes se repartieron en los siguientes grupos: DRV/r 400/100mg qd (una vez al día); 800/100mg qd, 400/100mg bid (dos veces al día), y 600/100mg bid; en el brazo de control con otros IP (CIP) (uno o más de los IP disponibles excepto tipranavir, que no estaba comercializado en el momento del inicio del estudio). Todos los pacientes recibieron una TBO (Terapia Basal Optimizada) compuesta por dos o más NRTI con o sin enfuvirtida. La eficacia virológica se evaluó como el descenso de la carga viral de > 1 log RNA desde el nivel basal en la semana 24 (por análisis de tiempo de pérdida de respuesta virológica). Otras variables de eficacia medidas fueron la reducción media de la CV, proporción de pacientes con CV <400copias/mL, <50copias/mL y mediana de aumento de CD4+. Los pacientes fueron estratificados en función a las características demográficas y de la enfermedad según el siguiente cuadro:

<sup>18</sup> Katlama C, Esposito R, Gatell JM, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. AIDS 2007 Feb 19; 21 (4): 395-402

<sup>19</sup> Haubrich R, Berger D, Chiliade P, et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. AIDS 2007 Mar 30; 21 (6): F11-18



## Estudio POWER 1

	All TMC114/r	CPI arm
<b>Demographics</b>		
<i>n</i>	255	63
Male (%)	86	87
Mean age (years)	44	43
Caucasian (%)	80	83
African American (%)	11	10
Hispanic (%)	4	3
Oriental/Asian (%)	1	0
Other (%)	4	5
<b>Disease characteristics</b>		
Mean infection duration (years)	11.5	12.1
Mean viral load (log <sub>10</sub> copies/ml)	4.5	4.4
Median CD4 cell count (cells/μl)	176	197
Mean CD4 (%)	13	13
Hepatitis B or C co-infection (%)	12	21
CDC class C (%)	46	40
Viral load ≥ 20 000 copies/ml (%)	59	56
≥ 3 primary PI mutations (%) [8]	58	56
<b>PI sensitivity</b>		
0 (%)	64	57
1 (%)	16	20
≥ 2 (%)	20	23
<b>Antiretrovirals previously used</b>		
≥ 2 PIs (%)	96	100
≥ 1 NNRTI (%)	94	98
≥ 4 NRTIs (%)	95	98
<b>Mean antiretrovirals previously used</b>		
All	11	11
NRTIs	5	5
NNRTIs	1	1
PIs	4	4

## Estudio POWER 2

	All TMC114/r	CPI
<b>Demographics</b>		
No.	225	53
Male (%)	92	89
Mean age (years)	45	46
Caucasian (%)	64	62
African-American (%)	19	21
Hispanic (%)	14	13
Other (%)	4	4
<b>Disease characteristics</b>		
Mean baseline HIV-1 RNA (log <sub>10</sub> copies/ml)	4.7	4.6
Median CD4 cell count (cells/μl)	99	113
CDC class C (%)	40	43
HIV-1 RNA ≥ 20 000 copies/ml (%)	72	66
Primary PI mutations ≥ 3 (%) <sup>a</sup>	66	70
<b>Mean duration of prior therapy (years)</b>		
NRTI therapy	8	8
NNRTI therapy	2	2
PI therapy	5	5
<b>Mean No. antiretroviral drugs previously used</b>		
All	11	11
NRTI	5	5
NNRTI	1	1
PI	4	4
Previous enfuvirtide use (%)	23	23
Previous tipranavir use (%)	4	4

Clotet, et al<sup>20</sup>, continuaron el estudio POWER 1 y POWER 2 para la evaluación de seguridad y eficacia de darunavir a las 48 semanas. Las dosis administradas fueron 600mg dos veces al día para darunavir y para el otro brazo de control con IP (lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir). Todos los pacientes recibieron un TBO (terapia basal optimizada). Los análisis fueron por intención a tratar. Por otro lado, Arastech et al<sup>21</sup>, continuaron el estudio de POWER 1 (n=65), POWER 2 (n=66) y POWER 3 (n=336) y CPI (124) en 96 semanas, para evaluar la eficacia y seguridad de darunavir en pacientes con ≥1000copias/mL de RNA del VIH 1, mutación primaria de IP y tratamiento previo de ≥ NRTI, NNRTI e IP. La carga viral fue 4.59 log<sub>10</sub> copias/mL para darunavir y 4.49 log<sub>10</sub> copias/mL para CPI, que fueron randomizados para recibir DRV/r 600/100mg dos veces al día en combinación terapia basal optimizada (TBO). Asimismo, Katlama et al<sup>22</sup>, continuaron el estudio de POWER 1 y POWER 2 en 144 semanas.

McKeage K. et al<sup>23</sup> realizaron una revisión narrativa de los estudios POWER 1 y POWER 2 y sus extensiones, los cuales tuvieron como variable principal el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción de la carga viral de ≥1log<sub>10</sub> copias/mL. Todos los análisis se llevaron a cabo por intención de tratar (ITT). En la semana 48, 96 y 144 los análisis de subgrupos sólo incluyeron a los pacientes quienes recibieron DRV/r 600/100mg dos veces al día comparado con CPI. La proporción de pacientes que

<sup>20</sup> Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007 ; 369 (9568): 1169-78

<sup>21</sup> Arastéh K, Yeni P, Pozniak A, Grinsztejn B, Jawaweera D, Roberts A, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. *Antiviral Therapy* 2009;14:859-864

<sup>22</sup> Katlama C, Bellos N, Grinsztejn B, et al. POWER 1 and 2: combined final 144-week efficacy and safety results for darunavir/ritonavir (DRV/r) 600/100 mg bid in treatment experienced HIV patients [abstract no. P21]. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 2008Nov 9-13.

<sup>23</sup> McKeage K, Perry C, Keam S. Darunavir A Review of its Use in the Management of HIV Infection in Adults. *Drugs* 2009; 69 (4): 478- 498.



alcanzaron las cargas virales de <400 y <50 copias/mL, y cambios en la carga viral y recuento de células CD4+ fueron evaluados como objetivos secundarios. Los pacientes tratados con DRV/r en los estudios POWER 1 y POWER 2, DRV/r a dosis de 600/100mg fueron superiores a la semana 24 hasta la semana 144 en la respuesta virológica e inmunológica. DRV/r logró una reducción de la carga viral de base  $\geq 1 \log_{10}$  copias/mL en comparación con los del grupo CPI. Asimismo, el porcentaje de interrupción del tratamiento, básicamente por fracaso virológico en la semana 48, fue significativamente superior en el grupo CIP 83 (67%) que DRV/r 11 (8%).

Study/subgroup analysis	Treatment (mg) <sup>a</sup>	No. of pts <sup>b</sup>	Pts with viral load reduction from BL $\geq 1 \log_{10}$ copies/mL (%) <sup>c</sup>	Mean plasma viral load reduction from BL ( $\log_{10}$ copies/mL) <sup>d</sup>	Pts (%) with viral load		Mean increase from BL in CD4+ count (cells/mm <sup>3</sup> ) [LOCF] <sup>e</sup>
					<400 copies/mL	<50 copies/mL	
<b>Results at 24 weeks</b>							
POWER 1 <sup>[62]</sup>	DRV/r 600/100 bid	60	77**	2.03**	67**	53**	124**
	DRV/r 400/100 bid	61	69**	1.69**	69**	49**	71*
	DRV/r 800/100 od	60	72**	1.83**	62**	48**	75*
	DRV/r 400/100 od	60	70**	1.78**	63**	43**	68*
	CPI/r	60	25	0.63	25	18	20
POWER 2 <sup>[63]</sup>	DRV/r 600/100 bid	39	62**	1.7*	49*	39**	59*
	DRV/r 400/100 bid	39	54**	1.4*	49*	36*	68**
	DRV/r 800/100 od	41	49**	1.3*	30*	20*	75**
	DRV/r 400/100 od	40	45*	1.2*	34*	18	64*
	CPI/r	42	14	0.3	10	7	12
<b>Results at 48 weeks</b>							
POWER 1 and 2 <sup>[64]</sup>	DRV/r 600/100 bid	110	61***	1.63***		45***	102***
	CPI/r	120	15	0.35		10	19
<b>Results at 96 weeks</b>							
POWER 1 and 2 <sup>[65]</sup>	DRV/r 600/100 bid	131	56**	1.58**		39**	133**
	CPI/r	124	10	0.25		9	15
<b>Results at 144 weeks</b>							
POWER 1 and 2 <sup>[66]</sup>	DRV/r 600/100 bid	131	51**			37**	97** <sup>¶</sup>
	CPI/r	124	10			9	4 <sup>¶</sup>

El estudio TITAN<sup>24</sup> es un estudio controlado, aleatorizado, fase III que comparó la eficacia y seguridad de darunavir-ritonavir a las 48 semanas en pacientes previamente tratados con lopinavir-ritonavir y en pacientes lopinavir-naive.

Los pacientes recibieron terapia basal optimizada más tratamiento sin cegamiento con DRV/r 600/100mg dos veces al día ó LPV/r 400/100mg dos veces al día. La variable principal fue la no inferioridad (IC 95% límite inferior para la diferencia en respuesta al tratamiento -12% o mayor) para el VIH ARN de menos de 400 copias/mL en plasma a las 48 semanas (análisis por protocolo).

Los resultados fueron los siguientes: de 595 pacientes randomizados y tratados, 187 (31%) fueron inhibidor de la proteasa naive y 476/582 (82%) fueron susceptibles a cuatro o más inhibidores de la proteasa. En la semana 48, el VIH ARN de menos de 400 copias/mL fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron DRV/r en comparación con aquellos que recibieron LPV/r (77% [220 de 286] vs 68% [199 de 293]; diferencia estimada 9%, IC 95% 2-16). Las pocas fallas virológicas con DRV/r en comparación con LPV/r desarrollaron mutaciones del inhibidor de la proteasa primario (21% [n=6] vs 36% [n=20]) y mutaciones asociadas al análogo de nucleósido (14% [n=4] vs 27% [n=15]).

<sup>24</sup> Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. Lancet 2007; 370 (9581): 49-58



Los datos de seguridad fueron generalmente similares entre los grupos; los eventos adversos grado 3 o 4 ocurrieron en 80 pacientes que recibieron DRV/r (27%) y en 89 pacientes que recibieron LPV/r (30%).

Los autores concluyeron que en pacientes con experiencia previa a lopinavir-naive, DRV/r fue no-inferior al tratamiento con LPV/r en términos de la variable virológica y debe ser considerada como una opción de tratamiento para esta población.

### Características Demográficas de la población

	Darunavir-ritonavir twice daily+OBR (n=298)	Lopinavir-ritonavir twice daily+OBR (n=297)	All patients (n=595)
<b>Demographics</b>			
Male, n (%)	229 (77%)	241 (81%)	470 (79%)
Mean age, years (SD)	40.9 (9.0)	40.8 (8.6)	40.9 (8.8)
White, n (%)	161 (54%)	168 (57%)	329 (55%)
Black, n (%)	54 (18%)	51 (17%)	105 (18%)
Hispanic, n (%)	44 (15%)	43 (15%)	87 (15%)
<b>Disease characteristics</b>			
Mean duration of infection, years (SD)	9.1 (5.5)	9.1 (5.8)	9.1 (5.6)
Mean baseline log <sub>10</sub> HIV RNA (SD)	4.33 (0.79)	4.28 (0.81)	4.30 (0.80)
Median baseline log <sub>10</sub> HIV RNA (range)	4.35 (2.33-6.31)	4.30 (1.69-6.66)	4.31 (1.69-6.66)
Median CD4 count, cells per µL (range)	235 (3-831)	230 (2-1,906)	232 (2-1,096)
Hepatitis B/C co-infection, n (%)	52 (18%)	37 (13%)	89 (15%)
<b>CDC class, n (%)</b>			
A	142 (48%)	137 (46%)	279 (47%)
B	55 (19%)	66 (22%)	121 (20%)
C	101 (34%)	94 (32%)	195 (33%)
<b>History of antiretroviral treatment</b>			
Median duration of previous treatment, months (range)			
NRTIs	61 (3-226)	62 (1-250)	61 (1-250)
NNRTIs	29 (0-222)	27 (0-115)	28 (0-222)
PIs	41 (0-119)	41 (0-202)	41 (0-202)
Previous antiretroviral experience, n (%)			
≥ 4 NRTIs	156 (52%)	151 (51%)	307 (52%)
≥ 1 NNRTI	225 (76%)	229 (77%)	454 (76%)
0 PI	94 (32%)	93 (31%)	187 (31%)
1 PI	108 (36%)	115 (39%)	223 (38%)
≥ 2 PIs	96 (32%)	89 (30%)	185 (31%)
<b>1-class experienced</b>			
PI	1 (<1%)	0	1 (<1%)
NRTI	7 (2%)	7 (2%)	14 (2%)
<b>2-class experienced</b>			
NRTI+NNRTI	87 (29%)	86 (29%)	173 (29%)
NRTI+PI	65 (22%)	61 (21%)	126 (21%)
<b>3-class experienced</b>			
NRTI+NNRTI+PI	138 (46%)	143 (48%)	281 (47%)
Structured treatment interruption, n (%)	64 (22%)	71 (24%)	135 (23%)
Number of antiretrovirals at screening, n (%)*			
1	3 (1%)	0	3 (<1%)
2	8 (3%)	7 (3%)	15 (3%)
3	201 (86%)	194 (86%)	395 (86%)
4	20 (9%)	23 (10%)	43 (9%)
5	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)

(Continues on next page)



Bánhegyi D, continuó el estudio TITAN<sup>25</sup> en el cual evalúa la eficacia y seguridad de Darunavir a las 96 semanas en pacientes con tratamiento antiretrovirales previo encontrando lo siguiente:

TITAN (n=595)			
Resultado a las 96 semanas	DRV/r	LPV/r	Diferencia IC 95% ()
Pacientes con CV <400copias/mL***	66.8%	58.9%	8.7% (0.7-16.7)
Pacientes con CV <50copias/mL*	60.4%	55.2%	5.8% (-2.3-13.9)
Falla virológica, HIV-1 RNA >400copias/mL)	13.8%	25.6%	

\* ITT/TLOVR [por intención de tratar (ITT) / tiempo sin evidenciar una pérdida respuesta virológica (TLOVR)]

\*\* p <0.001

Los abandonos debidos a eventos adversos fueron del 8.1% para ambos DRV/r y LPV/r. La diarrea relacionada con el tratamiento de grado 2-4 fue de 8.1% (DRV/r) vs 15.2% (LPV/r). Los incrementos en triglicéridos y colesterol total fueron menos pronunciados con DRV/r. A las 96 semanas, la no inferioridad (VIH-1 RNA <400copias/mL) de DRV/r sobre LPV/r se mantuvo; la diferencia en la respuesta fue estadísticamente significativa. Tasa de VF y la diarrea relacionada con el tratamiento de grado 2-4 fueron menores con DRV/r vs LPV/r.

El Centro de Investigación YRG de SIDA<sup>26</sup>, en el sur de India, estudió a 87 pacientes infectados por el VIH-1 que experimentaron falla virológica a tratamientos de segunda línea que contiene inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (CV >1000copias/mL de ARN del VIH), observándose que un total de 29 (33%) pacientes tuvieron alguna resistencia asociada a mutaciones (RAM) de los cuales 24 tuvieron una RAM a darunavir, 2 pacientes tuvieron 2 RAM a darunavir y un paciente tuvo ≥3 RAM a darunavir. Según los investigadores al observar una baja prevalencia (3%) de ≥3 resistencia asociada a mutaciones a darunavir, indicaría que este fármaco puede ser una buena opción para el tratamiento de tercera línea antirretroviral en el sur de la India.

En el estudio ANRS 139 TRIO<sup>27</sup> de fase II no comparativo, multicéntrico, evaluaron a 103 pacientes con tratamiento previo a antiretrovirales y con resistencia múltiple a agentes antiretrovirales con pocas opciones de tratamiento. Los pacientes recibieron DRV/r 600/100mg dos veces al día en combinación con raltegravir y etravirina, con o sin terapia (NRTIs o enfuvirtida).

ANRS 139 TRIO <sup>28</sup>				
	Semana	Pts (%) < 50copias/mL	Mediana del cambio de la carga viral (log <sub>10</sub> copias/mL)	Mediana del cambio del recuento de células CD4 (células/uL)
DRV/r 600/100mg + RAL 400mg + ETRA 200mg	24	90	-2.3	105
	48	86	-2.4	108
	96	88	-2.3	150

El 19% de los pacientes presentó falla virológica a las 96 semanas.

<sup>25</sup> Bánhegyi D, Katlama C, da Cunha C, Schneider S, Rachlis A, Tomaka F, et al. Week 96 efficacy, virology and safety of darunavir/r versus lopinavir/r in treatment-experienced patients in TITAN. Current HIV Research [serial on the Internet]. (2012, Mar), [cited October 14, 2014]; 10(2): 171-181. Available from: MEDLINE Complete

<sup>26</sup> Saravanan S, Madhavan V, Balakrishnan P, Smith D, Solomon S, Sivamalar S, et al. Darunavir Is a Good Third-Line Antiretroviral Agent for HIV Type 1-Infected Patients Failing Second-Line Protease Inhibitor-Based Regimens in South India. AIDS research and human retroviruses. 2013;29 (3): 630 -32.

<sup>27</sup> Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yazdanpanah Y, et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2012;59 (5): 489-493. Available from: MEDLINE Complete.

<sup>28</sup> Deeks E. Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. Drugs [serial on the Internet]. (2014, Jan), [cited October 20, 2014]; 74(1): 99-125. Available from: MEDLINE Complete



### Estudios clínicos en niños

El estudio DELPHI<sup>29</sup> es un ensayo abierto, de fase II, el cual evaluó la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de darunavir con dosis bajas de ritonavir en 80 pacientes pediátricos de 6 a 17 años con infección por el VIH-1 previamente tratados, que pesan al menos 20kg. Estos pacientes recibieron DRV/r en base a su peso corporal en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. La respuesta virológica se definió como una disminución de la carga viral del ARN plasmático del VIH-1 de al menos  $1.0\log_{10}$  vs el basal. En el estudio, a los pacientes con riesgo de interrumpir el tratamiento debido a intolerancia a la solución oral de ritonavir (ej. aversión al gusto) se les permitió cambiar a la formulación de cápsula. De los 44 pacientes que tomaban solución oral de ritonavir, 27 se cambiaron a la formulación de cápsulas de 100mg y no se observaron cambios en la seguridad debido al exceso de la dosis de ritonavir en base al peso. Según el algoritmo de TLOVR, 24 pacientes (30.0%) presentaron fracaso virológico, de los cuales 17 pacientes (21%) fueron rebotes y 7 pacientes (9%) fueron no respondedores.

DELPHI	
Resultado a las 48 semanas	DRV/r (n=80)
Pacientes (%) con reducción de la CV $\geq 1\log_{10}$ RNA	59 (74%)
Pacientes con CV <400copias/mL	47 (59%)
Pacientes con CV <50copias/mL	38 (48%)
La mediana del incremento de recuento de reticulocitos CD4+ a partir del valor basal células/mm <sup>3</sup>	110

Deeks E.<sup>30</sup> realizó una revisión narrativa del estudio ARIEL de fase 2 el cual evaluó la farmacocinética, eficacia y seguridad de darunavir en niños de una edad promedio de 4.6 años con un peso de 10 a 20kg, los pacientes seleccionados para la semana 24 fueron 27 pacientes y para la semana 48 fueron 21 pacientes. La falla virológica a la semana 24 fue 40.7% y a la semana 48 fue de 14.3%.

ARIEL				
	Semana	Pts (%) < 50copias/mL	Pts (%) < 400copias/mL	Mediana del cambio del recuento de células CD4 (células/uL)
DRV 20 + rtv2.6 – 3.2mg	24	92	89	109
	48	83.3		187

El ensayo DIONE<sup>31,32</sup> es un estudio abierto, fase II el cual evaluó la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de Darunavir con dosis bajas de ritonavir en 12 pacientes pediátricos naive al tratamiento ARV infectados por el VIH-1 de entre 12 a 18 años de edad y con un peso de al menos 40kg. Estos pacientes recibieron DRV/r 800/100mg una vez al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (zidovudina + lamivudina o abacavir + lamivudina). La respuesta virológica fue definida como una disminución de la carga viral plasmática (ARN del VIH-1) de al menos  $1.0\log_{10}$  vs el valor basal.

<sup>29</sup> Blanche S, Bologna R, Cahn P, Rugina S, Flynn P, Fortuny C, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS* 2009, 23:2005–2013.

<sup>30</sup> Deeks E. Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs* [serial on the Internet]. (2014, Jan), [cited October 20, 2014]; 74(1): 99-125. Available from: MEDLINE Complete

<sup>31</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). PREZISTA (darunavir) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

<sup>32</sup> Flynn P, Komar S, Blanche S, Giaquinto C, Noguera-Julian A, et al. Efficacy and Safety of Darunavir/Ritonavir at 48 Weeks in Treatment-naive, HIV-1-infected Adolescents: Results From a Phase 2 Open-label Trial (DIONE). *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep;33(9):940-5. doi: 10.1097/INF.0000000000000308.



DIONE	
<i>Resultados en la semana 48</i>	PREZISTA/ritonavir N=12
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml <sup>a</sup>	83.3% (10)
porcentaje de cambio de CD4+ desde el valor basal	14
cambio medio en el recuento celular de CD4+ desde el valor basal <sup>b</sup>	221
disminución $\geq 1,0 \log_{10}$ desde el valor basal en la carga viral plasmática	100%

a. Imputaciones según el algoritmo TLOVR.

b. Pacientes que no completaron el ensayo están imputados como fracaso: en los pacientes que interrumpieron prematuramente se imputa un cambio igual a 0.

## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

El Centro de Farmacovigilancia<sup>33</sup> del Perú informó que a nivel nacional se han reportado (hasta octubre 2014): 6 reacciones adversas en 5 personas las cuales fueron: (1) síndrome de reconstitución inmunológica, (1) trastorno del sueño, (1) mareo, (1) diarrea, (1) medicamento ineficaz y (1) anemia. A nivel internacional se han informado 5295 reacciones adversas en 1975 pacientes. Los pacientes que presentaron  $\geq 1\%$  fueron: (3%) rash, (3%) diarrea, (2%) síndrome de reconstitución inmunológica, (2%) fiebre, (1%) náusea, (1%) anemia, (1%) aguda falla renal, (1%) hepatitis, (1%) lipodistrofia, (1%) rash maculopapular, (1%) dolor abdominal, (1%) daño hepatocelular, (1%) neumonía, (1%) dolor de cabeza, (1%) vómitos, (1%) función anormal hepática e (1%) incremento de las enzimas hepáticas.

Las reacciones adversas más frecuentes de Darunavir son las siguientes<sup>34</sup>:

- Dermatológicas: rash (adulto: 6% a 10.3%; pediátrico: 5% a 10%)
- Endocrino metabólico: hipertrigliceridemia (adulto: 3% a 10% (grado 2); 2% a 7% (grado 3); 1% a 3% (grado 4)), colesterol en suero elevado (adulto: 23% a 25% (grado 2); 1% a 10% (grado 3); pediátrico: 1% (grado 3))
- Gastrointestinales: dolor abdominal (adulto: 6%; pediátrico: 8.3% a 10%), diarrea (adulto: 9% a 14%; pediátrico: 11% a 19%), náuseas (adultos: 4% al 7%; pediátrico: 4% a 25%), vómitos (adultos: 2% a 5%; pediátrico: 13% a 33%)
- Neurológico: dolor de cabeza (adultos: 3% a 7%; pediátrico: 9%)

<sup>33</sup> Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS Darunavir. Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú.

<sup>34</sup> Micromedex Drug Summary Information. Darunavir. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>





En la Guía AIDSinfo<sup>35</sup> se menciona que la diarrea y el aumento de triglicéridos es mayor con LPV/r con respecto a DRV/r y ATV/r

Adverse Effect	NRTIs	NNRTIs	PIs	INSTI	EI
Dyslipidemia	d4T > ZDV > ABC: ↑LDL and TG	EFV: ↑TG, ↑LDL, ↑HDL	All RTV-boosted PIs: ↑LDL, ↑TG, ↑HDL LPV/r = FPV/r and LPV/r > DRV/r and ATV/r: ↑TG	EVG/r/TDF/FTC: ↑TG, ↑LDL, ↑HDL	N/A
Gastrointestinal Effects	Nausea and vomiting: ddi and ZDV > other NRTIs Pancreatitis: ddi	N/A	GI intolerance (e.g., diarrhea, nausea, vomiting) Diarrhea: Common with LPV/r; more frequent than DRV/r and ATV/r	Nausea and diarrhea: EVG/r/TDF/FTC	N/A
Hepatic Effects	Reported with most NRTIs. Steatosis most common with ZDV, d4T, or ddi. ddi: Prolonged exposure linked to non-cirrhotic portal hypertension, esophageal varices. Flares: HIV/HBV-co-infected patients may develop severe hepatic flares when TDF, 3TC, and FTC are withdrawn or when HBV resistance develops.	NVP > other NNRTIs NVP: Severe hepatotoxicity associated with skin rash or hypersensitivity. 2-week NVP dose escalation may reduce risk. Risk is greater for women with pre-NVP CD4 count >250 cells/mm <sup>3</sup> and men with pre-NVP CD4 count >400 cells/mm <sup>3</sup> . NVP should <u>never</u> be used for post-exposure prophylaxis, or in patients with hepatic insufficiency (Child-Pugh B or C).	All PIs: Drug-induced hepatitis and hepatic decompensation have been reported; greatest frequency with TPV/r. IDV, ATV: Jaundice due to indirect hyperbilirubinemia TPV/r: <b>Contraindicated</b> in patients with hepatic insufficiency (Child-Pugh B or C)	N/A	MVC: Hepatotoxicity with or without rash or HSRs reported

En la revisión narrativa realizada por Deeks E.<sup>36</sup> se menciona sobre la tolerabilidad de DRV/r en pacientes con tratamiento previo con HIV-1.

AE	POWER 1 and 2 (pooled) [45]		TITAN [44]	
	DRV 600 mg + RTV 100 mg bid (n = 131)	CPI + RTV (n = 124)	DRV 600 mg + RTV 100 mg bid (n = 298)	LPV mg 400 + RTV 100 mg bid (n = 297)
AEs	NR	NR	93	92
Serious AEs	20 [16.6 <sup>a</sup> ]	14 [22.6 <sup>a</sup> ]	9	10
Deaths <sup>d</sup>	5	1	2	3
AEs causing discontinuation	9.2	4.8	7	7
Most common AEs (incidence >10 %) <sup>e</sup>				
Diarrhoea	20 [16.6 <sup>a</sup> ]	28 [46.7 <sup>a</sup> ]	32	42
Nausea	18 [15.3 <sup>a</sup> ]	13 [21.3 <sup>a</sup> ]	18	21
Headache	15 [12.1 <sup>a</sup> ]	20 [33.3 <sup>a</sup> ]	11	NR
Nasopharyngitis	14	11	12	11
Fatigue	12	17		
URTI	12	7	10	NR
Rash-related			16	7
Herpes simplex infection	12 [10.2 <sup>a</sup> ]	2 [2.6 <sup>a</sup> ]		

<sup>35</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (accesado 06 de octubre 2014)

<sup>36</sup> Deeks E. Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. Drugs [serial on the Internet]. (2014, Jan), [cited October 20, 2014]; 74(1): 99-125. Available from: MEDLINE Complete



La Revue Prescrire<sup>37</sup> considera que para el medicamento Darunavir las particularidades de los efectos indeseables principalmente son: prolongación de los intervalos de las ondas QT, infarto del miocardio, angina, taquicardia, hipertensión arterial, accidentes transitorios isquémicos, síncope, edema periférico, disnea, tos, ansiedad, confusiones, trastorno de la memoria, sueños anormales, litiasis renal, insuficiencia renal, hiponatremia, hipotiroidismo y queratoconjuntivitis.

En el estudio DELPHI<sup>38</sup> el cual evaluó la seguridad en 60 niños, la mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 o 2. El 26% experimentaron eventos adversos grado 3 o 4. El 14% presentó eventos adversos serios. Una alta incidencia de eventos adversos serios (incidencia  $\geq 2\%$ ) fue observada en infecciones e infestaciones (9%) y desordenes gastrointestinal 3%. Anormalidades de laboratorio (incidencia  $\geq 1\%$ ) fueron de grado 2 – 4: 13% disminución de los recuentos de neutrófilos, incremento de la amilasa pancreática, incremento de ALT, AST y lipasa.

En la Guía para el uso de antiretrovirales<sup>39</sup> se menciona que existen interacciones entre los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido y los inhibidores de la proteasa. La administración de DRV/r concomitante con efavirenz disminuye la AUC 13% y  $C_{min}$  31% de darunavir. Sin embargo, la administración concomitante de DRV con nevirapina aumenta la AUC en ambos productos (24% y 27% respectivamente).

Pls		NNRTIs			
		EFV	ETR	NVP	RPV <sup>a</sup>
ATV Unboosted	PK Data	EFV: no significant change ATV AUC ↓ 74%	ETR AUC ↑ 50% and $C_{min}$ ↑ 58% ATV AUC ↓ 17% and $C_{min}$ ↓ 47%	↓ ATV possible	↑ RPV possible
	Dose	Do not coadminister.	Do not coadminister.	Do not coadminister.	Standard doses
ATVic	PK Data	↓ ATV ↓ COBI	↓ ATV ↓ COBI	↓ COBI	↑ RPV possible ↔ ATV expected
	Dose	EFV standard dose  In ART-Naive Patients: • ATV 400 mg plus COBI 150 mg Once Daily  Do not coadminister in ART-experienced patients.	Do not coadminister.	Do not coadminister.	Standard doses
ATVir	PK Data	(ATV 300 mg plus RTV 100 mg) Once Daily: • ATV concentrations are similar to those with unboosted ATV without EFV.	(ATV 300 mg plus RTV 100 mg) Once Daily: • ETR AUC and $C_{min}$ both ↑ ~30% • ATV AUC ↔ and $C_{min}$ ↓ 18%	(ATV 300 mg plus RTV 100 mg) Once Daily: • ATV AUC ↓ 42% and $C_{min}$ ↓ 72% • NVP AUC ↑ 25%	↑ RPV possible
	Dose	EFV standard dose  In ART-Naive Patients: • (ATV 400 mg plus RTV 100 mg) Once Daily  Do not coadminister in ART-experienced patients.	ETR standard dose  (ATV 300 mg plus RTV 100 mg) Once Daily	Do not coadminister.	Standard doses
DRVic	PK Data	↓ DRV possible ↓ COBI possible	Effect on DRV unknown ↓ COBI possible	Effect on DRV unknown ↓ COBI possible	↔ DRV expected ↑ RPV possible
	Dose	Do not coadminister.	Do not coadminister.	Do not coadminister.	Standard doses

<sup>37</sup> La Revue Prescrire 2013; 33 (362):490. Fecha de acceso: octubre 2014. Disponible en: <http://www.prescrire.org/Fr/Summary.aspx>

<sup>38</sup> Blanche S, Bologna R, Cahn P, Rugina S, Flynn P, Fortuny C, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. AIDS 2009, 23:2005–2013.

<sup>39</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (accesado 06 de octubre 2014)



Pls	NNRTIs				
	EFV	ETR	NVP	RPV <sup>a</sup>	
DRV/r	PK Data	With (DRV 300 mg plus RTV 100 mg) BID: • EFV AUC ↑ 21% • DRV AUC ↓ 13% and C <sub>min</sub> ↓ 31%	ETR 100 mg BID with (DRV 600 mg plus RTV 100 mg) BID: • ETR AUC ↓ 37% and C <sub>min</sub> ↓ 49% • DRV: no significant change	With (DRV 400 mg plus RTV 100 mg) BID: • NVP AUC ↑ 27% and C <sub>min</sub> ↑ 47% • DRV AUC ↑ 24% <sup>b</sup>	RPV 150 mg Once Daily with (DRV 800 mg plus RTV 100 mg) Once Daily: • RPV AUC ↑ 130% and C <sub>min</sub> ↑ 178% • DRV: no significant change
	Dose	Clinical significance unknown. Use standard doses and monitor patient closely. Consider monitoring drug levels.	Standard doses Safety and efficacy of this combination, despite reduced ETR concentration, have been established in a clinical trial.	Standard doses	Standard doses

Asimismo, existen interacciones entre los inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósido y los inhibidores de la proteasa. La administración concomitante de DRV/r con TDF/r aumenta la AUC en 22% y la C<sub>min</sub> 37% de TDF.

Concomitant Drug Class/Name	NRTI	Effect on NRTI and/or Concomitant Drug Concentrations	Dosage Recommendations and Clinical Comments
Pls			
ATV +/- RTV or COBI	ddl	With ddl-EC plus ATV (with food): • ddl AUC ↓ 34% • ATV no change	Administer ATV with food 2 hours before or 1 hour after ddl.
	TDF	With ATV (unboosted): • ATV AUC ↓ 25% and C <sub>min</sub> ↓ 23% to 40% (higher C <sub>min</sub> with RTV than without RTV) • TDF AUC ↑ 24% to 37%	<b>Avoid concomitant use without RTV or COBI.</b> <b>Dose:</b> • ATV 300 mg daily plus (RTV 100 mg or COBI 150 mg) daily when coadministered with TDF 300 mg daily. • If using TDF and H2 receptor antagonist in ART-experienced patients, use ATV 400 mg daily plus (RTV 100 mg or COBI 150 mg) daily. Monitor for TDF-associated toxicity.
	ZDV	With ATV (unboosted): • ZDV C <sub>min</sub> ↓ 30% and AUC ↔	Clinical significance unknown.
DRV/c	TDF	Increased TDF possible	Monitor for TDF-associated toxicity.
DRV/r	TDF	TDF AUC ↑ 22% and C <sub>min</sub> ↑ 37%	Clinical significance unknown. Monitor for TDF toxicity.
LPV/r	TDF	• LPV/r AUC ↓ 15% • TDF AUC ↑ 34%	Clinical significance unknown. Monitor for TDF toxicity.
TPV/r	ABC	ABC AUC ↓ 35% to 44%	Appropriate doses for this combination have not been established.
	ddl	• ddl-EC AUC ↔ and C <sub>min</sub> ↓ 34% • TPV/r ↔	Separate doses by at least 2 hours.
	TDF	• TDF AUC ↔ • TPV/r AUC ↓ 9% to 18% and C <sub>min</sub> ↓ 12% to 21%	No dosage adjustment necessary.
	ZDV	• ZDV AUC ↓ 35% • TPV/r AUC ↓ 31% to 43%	Appropriate doses for this combination have not been established.

Key to Symbols: ↑ = increase, ↓ = decrease, ↔ = no change

Key to Abbreviations: 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ART = antiretroviral therapy; ARV = antiretroviral; ATV = atazanavir; ATV/c = atazanavir/cobicistat; AUC = area under the curve; C<sub>max</sub> = maximum plasma concentration; C<sub>min</sub> = minimum plasma concentration; COBI = cobicistat; d4T = stavudine; ddl = didanosine; DRV/c = darunavir/cobicistat; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; EC = enteric coated; EFV = efavirenz; EFV/c/TDF/FTC = efavirenz/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine; HCV = hepatitis C virus; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; LPV/r = lopinavir/ritonavir; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; P/r = ritonavir-boosted protease inhibitor; PK = pharmacokinetic; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; RTV = ritonavir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; TPV/r = tipranavir/ritonavir; ZDV = zidovudine

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

L-28



## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

### Disponibilidad de Darunavir tableta el mercado mundial<sup>40</sup>:

Forma farmacéutica: Sólido oral

Región*	Ventas en dólares americanos (\$):		
	Periodo final (año)	Periodo final (año)	% de variación
	31 diciembre 2014	31 diciembre 2013	
Estados Unidos de América (EUA)	1129.3M	984.5M	14.7%
Unión Europea: Top 5	61M	550.9M	10.9%
Resto de Europa	216.5M	202.1M	7.1%
América latina	.4M	.7M	-42.9%
Resto del mundo	95.1M	93.7M	1.5%
A nivel mundial	2052.4M	1831.9M	12%

\*Países por Región:

*EUA:* Estados Unidos, Puerto Rico.

*EU Top 5:* Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido.

*Resto de Europa:* Austria, Belarus, Bélgica, Bulgaria, Croacia, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Grecia, Hungría, Irlanda, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Países Bajos, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Federación de Rusia, Eslovaquia, Eslovenia, Suecia, Suiza.

*América Latina:* Argentina, Brasil, Centroamérica, Chile, Colombia, República Dominicana, Ecuador, México, Perú, Uruguay, Venezuela.

*Resto del mundo:* Argelia, Australia, Bangladesh, Canadá, China, Egipto, África Occidental Francesa, India, Indonesia, Israel, Japón, Jordania, Corea, Kuwait, Líbano, Malasia, Marruecos, Nueva Zelanda, Pakistán, Filipinas

### Costo del tratamiento

Medicamento	Dosis diaria (mg)	Cantidad de tableta por mes	Precio <sup>41</sup> Unitario (S/.)	Costo por mes (S/.)	Cantidad de tabletas por año	Costo por año (S/.)
Darunavir 300mg tableta	1200	120	13.78	1653.60	1460	20118.80
Ritonavir 100mg tableta	200	60	3.00	180.00	730	2190.00
Costo tratamiento Darunavir/ritonavir				1833.60		22308.80

### Casos de pacientes por el Ministerio de Salud:

#### Pacientes que reciben antirretrovirales de tercera línea

	2011	2012	2013	2014	Mar-15
<b>Darunavir 300mg tableta</b>					
Casos	2	5	20	33	40
Tabletas por mes	240	600	2400	3960	4800
Tabletas por año	2920	7300	29200	48180	58400

Fuente:

Reporte de hoja de monitoreo TARGA de las DISA/DIRESA/GERESA e IGSS (fuente de abastecimiento: DARES/MINSA). Incluye pacientes atendidos en establecimientos del MINSA, ONGs y Sanidades de las FFAA y PNP

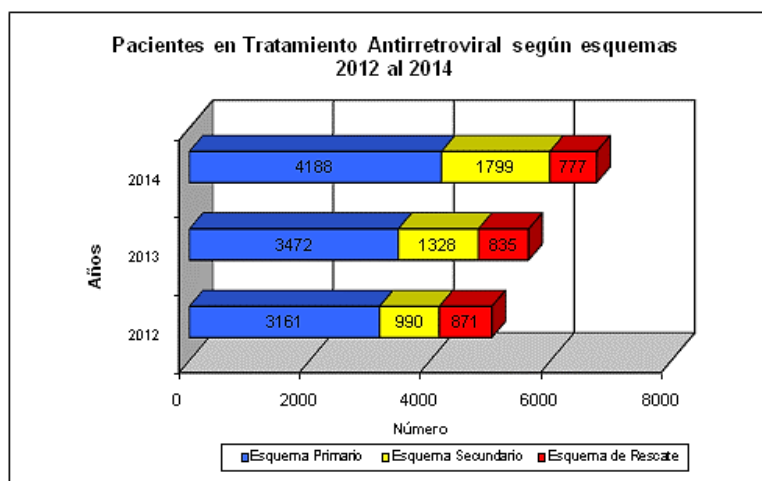
### ESSALUD presenta los siguientes indicadores:

INDICADORES	2012	2013	2014
Total de Pacientes en TARV	5022	5635	6764
Casos Nuevos con tratamiento ARV	440	579	738

Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA

<sup>40</sup> Newport Global™ Generic. Thomson Reuters. Disponible en: <https://newport.thomson-pharma.com/newport/Product/profile.do?apiGrpId=8616>

<sup>41</sup> MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al seguro Integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DIRESAS a noviembre 2014). [Internet]. [Mes de consulta: marzo 2015]. URL disponible en: <http://www.digemid.gob.pe/>



Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA

Los consumos reportados por ESSALUD son:

DESCRIPCION	UM	CONSUMO UNIDADES				
		2010	2011	2012	2013	2014
Darunavir 300mg tableta	TB	19380	40252	91083	144903	205082

Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA (EsSalud)

El costo del consumo reportado por ESSALUD es el siguiente:

DESCRIPCION	UM	CONSUMO EN SOLES (S./.)				
		2010	2011	2012	2013	2014
Darunavir 300mg tableta	TB	282.967,38	587.719,45	1.329.902,88	2.005.131,21	2.673.137,64

Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA (EsSalud)

### VIII. Resumen del estatus regulatorio

La Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) considera al Darunavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 3 años de edad y con al menos 15 kg de peso corporal<sup>42,43</sup>.

Darunavir de 75mg, 400mg, 600mg y 800mg para niños >3 años y adultos se encuentra considerado en la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud<sup>44</sup>.

El Scottish Medicines Consortium (SMC) de Escocia<sup>45</sup> recomienda el uso de Darunavir en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años con al menos 20kg de peso corporal que han fracasado en más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la

<sup>42</sup> Food and Drug Administration (FDA). Prezista (Darunavir) [En línea]. [Fecha de consulta: mayo 2015]. URL disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/021976s034,202895s011lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021976s034,202895s011lbl.pdf)

<sup>43</sup> European Medicines Agency (EMA). PREZISTA® (Darunavir) [En línea]. [Fecha de consulta: mayo 2015]. URL disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000707/WC](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000707/WC)

<sup>44</sup> WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 19 Ed. Geneva. Actualizado abril 2015; citado 18 de mayo del 2015. Disponible: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015\\_8-May-15.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf)

<sup>45</sup> Scottish Medicines Consortium. Prezista (darunavir). Fecha de accesos: octubre 2014. Disponible en: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/861\\_13\\_darunavir\\_Prezista/darunavir\\_Prezista](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/861_13_darunavir_Prezista/darunavir_Prezista)



proteasa. El darunavir se encuentra en el Formulario Nacional Británico para Niños para la infección del VIH resistentes a otros inhibidores de la proteasa tratados previamente con antirretrovirales, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

En el Perú<sup>46</sup>, Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1 en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Darunavir 300mg y 600mg comprimido puede utilizarse para proporcionar adecuadas pautas posológicas:

- Para el tratamiento de la infección del VIH-1 en pacientes adultos previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR), incluyendo aquellos que han sido ampliamente pre-tratados.
- Para el tratamiento de la infección por el virus VIH-1 en pacientes pediátricos previamente tratados con TAR a partir de los 3 años y con al menos 15kg de peso.

En la base de datos “List of Prequalified Medicinal Products”<sup>47</sup> de la Organización Mundial de la Salud, darunavir de 600mg tableta se encuentra precalificada.

Therapeutic area	INN	Formulation and strength	Applicant	Manufacturing site	Packaging	Reference no.	Date of PQ	Status
HIV	Darunavir (as ethanolate)	Film-coated tablets 75mg	Janssen-Cilag International NV, Belgium	Janssen Ortho LLC, Gurabo, Puerto Rico, United States (Manufacturing and release testing); Janssen-Cilag SpA, Latina, Italy (Testing and final QC release and packaging)	HDPE bottle 480	HA529 (a)	11-Sep-2012	
HIV	Darunavir (as ethanolate) 600mg	Film-coated tablets	Janssen-Cilag International NV, Belgium	Janssen Ortho LLC, Gurabo, Puerto Rico, USA (manufacturing and release testing); Janssen-Cilag SpA, Latina, Italy (packaging, testing and QC release); Pharmicare Limited, Korsten, Port Elizabeth, South Africa (QC release)	HDPE bottle 60	HA531	04-Dec-2012	
HIV	Darunavir (as ethanolate)	Film-coated tablets 150mg	Janssen-Cilag International NV, Belgium	Janssen Ortho LLC, Gurabo, Puerto Rico, United States (Manufacturing and release testing); Janssen-Cilag SpA, Latina, Italy (Testing and final QC release and packaging)	HDPE bottle 240	HA530 (a)	11-Sep-2012	

<sup>46</sup> Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; c2014 [citado 15 oct 2014]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>

<sup>47</sup> World Health Organization - WHO. List of Prequalified Medicinal Products. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>



## **IX. Conclusiones**

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Darunavir 300mg y 600mg tableta, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes con falla virológica según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH y con autorización previa del Comité de Expertos en atención integral de pacientes infectados con VIH/SIDA.