



INFORME TÉCNICO N° 07 - 2011

INFORME TÉCNICO DE MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento solicitado	Darunavir 300mg tabletas
Indicación clínica	Tratamiento de la infección por el VIH en adultos con experiencia previa a los antirretrovirales
N° de pacientes	50 casos

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

- El tratamiento antirretroviral (TAR) de la infección por VIH ha mejorado continuamente desde que en 1996 se introdujo el tratamiento combinado potente. Se han aprobado nuevos fármacos con nuevos mecanismos de acción, de mayor potencia, tolerancia y actividad frente a virus multirresistentes. El objetivo del tratamiento es reducir la carga viral por debajo de los límites de detección (<50 copias/mL) y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible.
- La primera línea terapéutica debería consistir en 2 Inhibidores Nucleosidos de la Transcriptasa Reversa (INTR) + 1 Inhibidor No Nucleósido de la Transcriptasa Reversa (INNTR). Ante un fracaso virológico confirmado, se debería cambiar el TAR lo antes posible para evitar el acumulo de mutaciones y la elevación de la carga viral. La segunda línea de TAR debería consistir en un Inhibidor de proteasa (IP) potenciado con ritonavir (IP/r) más 2 INTR, uno de los cuales debería ser Zidovudina (AZT) o Tenofovir (TDF) en función del utilizado en la primera línea terapéutica. El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TAR se conoce como terapia de tercera línea o de rescate. En esta situación la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las tres familias de antirretrovirales más utilizados: INTR, INNTR e IP.
- En la guía de práctica clínica de la Organización Mundial de la Salud sobre el tratamiento antirretroviral para la infección por VIH en adultos y adolescentes actualizada en 2010, se incluye un capítulo específico sobre regímenes de tercera línea. Sin embargo, una serie de guías de práctica clínica adicionales incluyen capítulos sobre la terapia de rescate de pacientes con fracaso avanzado (*treatment experienced patient*).



- Darunavir, Raltegravir y Etravirina no se encuentran consideradas en la Lista Modelo de medicamentos Esenciales de la OMS.¹ La decisión final de la comisión fue no incluir estos medicamentos debido a la tensión entre el enfoque de salud pública y el costo de estos esquemas de tercera línea, además de la relativa poca experiencia en estas drogas introducidas recientemente:

“The evidence submitted to the Expert Committee for all three antiretrovirals was not sufficient to allow for further definition of optimal third line regimens, particularly taking account of a public health approach. The Committee therefore chose not to add any third line antiretroviral agents to the List at this time, while being cognizant of the need to ensure that patients failing first and second line treatment have access to life prolonging options. There is therefore an urgent need to identify a cost effective, public health approach to the choice of third line antiretroviral treatments, for both adults and children.”

- La guía de la OMS² formula dos recomendaciones (ambas con una fuerza de la recomendación débil, y una calidad de la evidencia baja) sobre el tratamiento de tercera línea en pacientes con fracaso avanzado:
 - ✓ Los regímenes de tercera línea deberían incluir nuevos fármacos con actividad anti-VIH tales como Darunavir potenciado, Raltegravir y Etravirina.
 - ✓ Los pacientes con fracaso de un régimen de segunda línea sin nuevas opciones de TAR deben continuar con el régimen tolerado.

El grupo de trabajo admite que muchos países enfrentan dificultades financieras que podrían limitar la adopción de regímenes de tercera línea.

La calidad de la evidencia no fue en base a un enfoque sistemático, sino a una revisión de la literatura dirigida de estudios relevantes*, con el Régimen de Base Optimizado (RBO) elegido por genotipificación y fenotipificación y en poblaciones de estudio que fueron de países desarrollados que cuentan con recursos. La fuerza de la recomendación no es posible establecerla hasta obtener más información disponible del rol de la Etravirina, Darunavir y Raltegravir en el contexto de 3ra línea de tratamiento.

La información de Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados (ECCAs) en los países desarrollados y en desarrollo están disponibles para Darunavir potenciado con ritonavir (DRV/r), Etravirina (ETR) y Raltegravir (RAL). En conjunto estos datos apoyan el éxito de estos nuevos agentes en pacientes que experimentaron tratamiento con antirretrovirales (TAR). Darunavir/r demostró ser no inferior y bien tolerado comparado a Lopinavir/ritonavir (LPV/r).

* Los estudios que sirvieron para su aprobación en las agencias reguladoras y para la inclusión en la guía de la OMS son:

¹ WHO. Model List of Essential Medicines. 17th list, March 2011.

² Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach.2010 revision. World Health Organization.



**DRV/r (TITAN Power 1-2-3)
RAL (BENCHMARK 1-2, FASIER)
ETR (Duet 1,2, TMC-125 C223, Cohen, Montaner)
Combinación de los tres (TRIO)**

DARUNAVIR

El Darunavir (DRV) es un inhibidor de la proteasa (IP) que presenta actividad elevada *in vitro* sobre una amplia variedad de colonias multiresistentes del VIH-1. Los IP se unen a la proteasa viral de las células infectadas e inhiben la división de las poliproteínas Gag-Pol del VIH. De esta manera evitan la correcta maduración de los viriones y dan lugar a partículas virales incapaces de infectar nuevos linfocitos T CD4+.

2.1 EFICACIA

- Darunavir 300 mg tabletas fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)³ el 23 de junio 2006 y por la European Medicines Agency (EMA)⁴ el 12 de febrero del 2007 para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH-1 en pacientes adultos previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR), incluyendo aquellos que han sido ampliamente pretratados, coadministrado con dosis bajas de ritonavir en combinación con otros tratamientos antirretrovirales.
Antes de iniciar el tratamiento con Darunavir coadministrado con dosis bajas de Ritonavir, es preciso prestar una especial atención al historial de tratamiento del paciente y las mutaciones asociadas con agentes diferentes. El uso de Darunavir debe guiarse por el historial de tratamiento y el análisis del genotipo o fenotipo (cuando proceda).
- *Dosificación en pacientes previamente tratados con TAR*^{2,3}
La pauta posológica recomendada es 600 mg dos veces al día tomadas con Ritonavir 100 mg dos veces al día tomados con alimentos.
En pacientes adultos previamente tratados con TAR sin mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir* y que tienen una carga viral < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l, puede usarse una dosis de 800 mg una vez al día con Ritonavir 100 mg una vez al día tomadas con alimentos
* Mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.
- Las agencias reguladoras aprobaron la utilización del Darunavir en base a los ensayos POWER 1 y 2 (fase IIb) que compararon la eficacia y tolerancia de diferentes dosis de DRV/r frente a un IP/r comparador (IP/rC) asociados ambos a un Régimen optimizado de fármacos. Los pacientes incluidos tenía Carga viral (CV) >1000 copias/mL, habían sido tratados previamente con fármacos de las tres familias y tenían ≥1 mutaciones primarias a IP. La aleatorización se

³ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. Accesado el 28/11/2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁴ European Medicines Agency (EMA). Accesado el 30/06/2011. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>



estratificó por el número de mutaciones, la CV y el uso de Enfurvitide. A las 24 semanas, la dosis de DRV/r se unificó a 600/100 mg BID

El estudio Power 3 es un estudio observacional de la combinación de ambos estudios solicitado por las agencias reguladoras para disponer de los resultados de eficacia y seguridad en 300 pacientes con las dosis de DRV/r 600mg/100 mg, ya que los estudios Power 1 y 2 habían incluido sólo 120 pacientes con estas dosis.

Posteriormente en ese mismo año se publicó el **estudio TITAN** que evalúa la eficacia en pacientes con tratamientos previos y en fracaso virológico pero sin tratamientos previos con Lopinavir. Se trata de un estudio abierto en fase IIIb comparativo de Darunavir + RBO (consistente en 2 INTR + 1 INNTR) con Lopinavir + tratamiento RBO. No se utilizó en el RBO enfurvitide ni fármacos en investigación.

RESULTADOS DEL ESTUDIO POWER 3:

- La combinación de los resultados de efectividad y seguridad a las 48 semanas de los ECA de fase IIb (Power 1 y Power 2) (674 pacientes)⁵ mostró que los pacientes con fracaso avanzado tratados con **(DRV/r)** 600/100 mg dos veces al día junto a un régimen de base optimizado (RBO) elegido según genotipo y fenotipo, mostró una mayor tasa de respuesta virológica (definida como una reducción de la carga viral al menos 1 log₁₀/mL) que el grupo comparador tratado con un IP potenciado con Ritonavir elegido por el investigador junto a un RBO (85 eventos, 61% vs 15%, RAR 46%, IC 95% 35-75%, p<0.001).

Un mayor porcentaje de pacientes tratado con DRV/r consiguió cargas virales inferiores a 50 copias/ml a las 48 semanas (72 eventos, 45% vs 10%, Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) 35%, IC 95% 25-46, p<0,0001). Tras ajustar por exposición al tratamiento, la incidencia de efectos adversos graves fue de 16,6 por 100 pacientes-año expuestos en el grupo DRV/r y de 22,6 por 100 pacientes-año expuestos en el grupo comparador.

RESULTADOS DEL ESTUDIO TITAN:

- Es un ECA multicéntrico de fase III (604 pacientes)⁶ en este estudio DRV/r 600/100 mg dos veces al día con RBO comparado con LPV/r 400/100 mg dos veces al día con RBO en pacientes con fracaso avanzado y sin tratamiento previo con Lopinavir, consiguió mayor tasa de respuesta (definida como carga viral <400 copias/ml) a las 48 semanas (429 eventos, 77% vs 67%, RAR 10%, IC 95% 2-17, p<0,001). También hubo mayor porcentaje de pacientes tratados con DRV/r que consiguieron cargas virales inferiores a 50 copias/ml (390 eventos, 71% vs 60%, RAR: 11%, IC 95% 3-19, p=0,005). Los datos de seguridad fueron similares en los dos grupos: los efectos adversos de grado 3 o 4 ocurrieron en un 27% de los pacientes tratados con DRV/r y un 30% de los tratados con LPV/r.

⁵ Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, 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 randomized trials. *The Lancet*. 2007;369:1169-77.

⁶ Valdez J, Berger D, MacMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, 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 randomized controlled phase III trial. *The Lancet*. 2007;370: 49-58.



- UpToDate. **"Selection of antiretroviral therapy for the treatment-experienced patient with drug-resistant HIV infection. 2011."**⁷ Mencionan que actualmente hay muchos medicamentos potenciales a considerar como parte de un régimen para pacientes tratados previamente con virus resistentes a fármacos. A la luz de la diversidad de las historias de medicación del paciente, los perfiles de resistencia a los medicamentos, y las opciones de tratamiento, nunca habrá estudios que comparen formalmente a todos los regímenes posibles en esta población de pacientes. Recomiendan tres medicamentos activos para su inclusión en la terapia de combinación en los pacientes infectados por VIH con resistencia a múltiples fármacos, siempre que sea posible (Grado 1B). Esta estrategia aumenta la probabilidad de lograr la supresión viral y disminuir el riesgo de resistencia a los medicamentos. La prueba de resistencia genotípica y fenotípica y una historia médica completa ayudará a determinar qué medicamentos pueden ser completamente activos. Estos principios fueron ilustrados en un ensayo no comparativo (TRIO), que evaluó la eficacia de Raltegravir, Etravirina y Darunavir / Ritonavir, en 103 pacientes infectados por VIH con resistencia a múltiples fármacos. Seleccionaron a los pacientes con experiencia de TAR con tres o más mutaciones de inhibidores de proteasa y tres o más mutaciones de INTR al inicio del estudio. Sin embargo, todos fueron naïve a Raltegravir, Etravirina y Darunavir / Ritonavir con una susceptibilidad previsto en base a pruebas de resistencia para INNTR y IP. Además, el 87% de los pacientes también recibieron tratamiento de base optimizado (basado en pruebas de resistencia a los medicamentos), incluyendo ya sea Enfuvirtida o INTR. A las 24 semanas, el 90% de los pacientes había logrado la supresión virológica. Aunque se trataba de un estudio pequeño no comparativo, las tasas de supresión viral fueron altas y comparable a las observadas incluso entre los pacientes naïve.

DARUNAVIR

En pacientes con una historia de resistencia a múltiples inhibidores de proteasa (IP), las opciones de tratamiento son a menudo limitados a (DRV/r) o Tripanavir/Ritonavir (TPV/r), que tienen una alta barrera genética de resistencia y una amplia actividad contra una amplia gama de aislados virales resistentes al fármaco. En el caso de Darunavir las mutaciones importantes en el gen de la proteasa que afectan negativamente su actividad antiviral son: 11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 54L/M, 73S, 76V, 84V and 89V. La actividad antiviral óptima con darunavir se observa en pacientes con menos de 3 de estas mutaciones.⁷

- **Documento de consenso GESIDA (actualizado al 2011)**⁸. El uso de IP/r en el primer TAR ha reducido significativamente el número de fracasos virológicos y la selección de mutaciones frente a los IP y los fármacos acompañantes. Todos los IP/r tienen una barrera genética elevada y, de hecho, sólo excepcionalmente aparecen mutaciones primarias o secundarias frente al IP en un primer fracaso virológico. El desarrollo de resistencias en los IP es un proceso gradual que requiere el acumulo de varias mutaciones en el gen de la proteasa. Existen mutaciones seleccionadas específicamente por un IP (no

⁷ UpToDate. Selection of antiretroviral therapy for the treatment-experienced patient with drug-resistant HIV infection. 2011

⁸ Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2011).España.



potenciado) que no presentan resistencias cruzadas (se consideran mutaciones específicas, *signature mutations*, de cada IP): D30N (Nelfinavir-NFV), I47A y L76V (Lopinavir), G48V (Saquinavir- SQV), I50L (Atazanavir-ATV) o I50V (Fosamprenavir-FPV y Darunavir) y alguna de ellas puede, por el contrario, producir hipersusceptibilidad a otros IP: la 47A confiere elevada resistencia fenotípica a LPV (>100 veces), resistencia cruzada con FPV e hipersusceptibilidad a SQV; la 50L causa hipersusceptibilidad a todos los IP excepto ATV350, o la 50V causa resistencia a LPV, FPV y DRV e hipersusceptibilidad a TPV. La continua aparición de nuevas mutaciones obliga a consultar información actualizada sobre patrones de resistencia y su significado clínico. El rescate de un tratamiento a dos INTR más un IP/r debe realizarse con 3 fármacos activos que pueden incluir INNTR, INTR, IP/r y otros de las nuevas familias.

- Si se pretende utilizar un IP, DRV/r ha demostrado ser más eficaz que LPV/r cuando existen mutaciones de resistencia frente a IP o no existen suficientes fármacos activos (ensayo TITAN).
- **Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.**⁹ Los ensayos clínicos más recientes apoyan la estrategia de realizar pruebas de resistencia (genotipo y/o fenotipo) a los inhibidores de la transcriptasa inversa (TI) y a los inhibidores de la proteasa (PT) mientras el paciente se encuentra con el tratamiento que ha fracasado, diseñando un nuevo régimen basado en la historia del tratamiento y los resultados de la prueba de resistencia, y la selección de por lo menos dos y preferiblemente tres fármacos activos para el nuevo régimen de tratamiento. Las puntuaciones altas de susceptibilidad genotípica y/o fenotípicas (medidas cuantitativas de la actividad de la fármacos) se asocian con una mejor respuesta virológica. Los pacientes que reciban más fármacos activos tienen una mejor respuesta virológica y más prolongada que aquellos con menor número de fármacos activos en el régimen. Los medicamentos antirretrovirales activos son aquellos con actividad frente a cepas resistentes a fármacos virales, incluyendo los nuevos miembros de las clases existentes (el INNTR-Etravirina, los inhibidores de la proteasa darunavir-[DRV] y tipranavir [TPV]) y los fármacos con los nuevos mecanismos de acción (inhibidores de la integrasa_Raltegravir).

2.2 SEGURIDAD

- **Efectos adversos más significativos (por su frecuencia o su gravedad)**^{5,6}
En los estudios POWER se ha observado una buena tolerancia en general con escasos efectos secundarios. Así la intolerancia gastrointestinal, diarrea fue similar a la de otros IP/r, 14-16% frente al 29% del grupo control y los efectos adversos más frecuentes fueron la cefalea (17% vs 24%), nasofaringitis (11%-12%) y las náuseas (18-10%). En el estudio TITAN presentaron exantema

⁹ 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. January 10, 2011; 1–166. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.



cutáneo un 16% del grupo del Darunavir (en dos casos grado 3) frente al 7% del grupo lopinavir

La elevación de transaminasas sobre los niveles basales fue infrecuente a las 24 semanas 1-3%, en el grupo control 3%, siendo también similar en pacientes coinfectados por el VHC y B. En el estudio TITAN se apreció elevación de transaminasas grado 2-4 en 7-9% vs 9% del grupo con Lopinavir.

Hiperlipidemia: Tras 24 semanas, el incremento de triglicéridos de grado 3-4 en el grupo tratado con DRV/r fue de 7% frente a 8 % del grupo comparador, del colesterol grado 3 4% frente al 0%. En el estudio TITAN la elevación de triglicéridos grado 2-4 fue del 19% en el grupo con darunavir frente al 25% del Lopinavir con incrementos medios de 0.52mmol/L frente a 1.03 mmol/L de la rama con Lopinavir. En el POWER 3 se aprecia un incremento medio de 0,43 mmol /L o 16.8 mg/dL (SD 53,4), en el estudio TITAN de 0.44 mmol/L frente al 0.66 mmol/L del Lopinavir

- **Advertencias y precauciones especiales:** ^{2,3}
Pacientes de edad avanzada: Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de sujetos de edad igual o superior a 65 años.

Hepatopatía: No se ha establecido y seguridad ni eficacia, por lo que darunavir está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave y se administrará con precaución en pacientes con alteración hepática leve o moderada.

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosis en insuficiencia renal. Tampoco es probable que su eliminación aumente en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

- **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**
Darunavir y Ritonavir son inhibidores de la isoforma CYP3A4. La administración de DRV/r con otros medicamentos que se metabolizan por esta vía puede aumentar la exposición a estos últimos con un incremento o prolongación de su efecto terapéutico y de las reacciones adversas.

DRV /r no se debe administrar con otros fármacos cuyo aumento de concentración pueda ocasionar acontecimientos graves o potencialmente mortales, como amiodarona, bepridilo, quinidina, lidocaína sistémica, astemizol, terfenadina, midazolam vía oral, triazolam, cisaprida, pimozida, sertindol, simvastatina, lovastatina y alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

Cabe esperar, por otro lado, una disminución de los niveles de DRV /r si se administra con inductores de la actividad del CYP3A, como rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan, Lopinavir y que aumenten las concentraciones de DRV /r si se administra con inhibidores del CYP3A como Indinavir, azoles sistémicos como ketoconazol y clotrimazol.



2.3 COSTO

- En la guía de la OMS mencionan que en estudios realizados en entornos con disponibilidad de recursos y en análisis modelo de costo-efectividad, DRV/r ha demostrado ser costo efectivo en comparación con otros IP reforzados en pacientes que han recibido múltiples esquemas de tratamiento.
- No se ha establecido el costo del DRV en entornos de recursos limitados pero se espera que sea alto. La disponibilidad de estas drogas en entornos con recursos limitados ahora o en el futuro cercano es incierta.¹⁰

Medicamento	Dosis ^{2,3}	Costo/Unidad S/.	Unidades/mes	Costo/mes S/.	Costo total/mes DRV/r S/
Darunavir 300mg tableta	600mg/12h	14.68 ¹¹	120	1761.60	
Ritonavir 100mg Tableta	100mg/12h	2.00 ¹²	60	120	S/1881.60

- El costo por paciente en un mes de tratamiento con DRV/r es de S/1,881.60.
- En 50 pacientes el costo al mes sería S/ 94,080
- El costo del tratamiento en 50 pacientes por año sería S/ 1`128,960.

2.4 REGISTROS

A Diciembre 2011, existe sólo 01 Registro Sanitario vigente de Darunavir 300mg en tableta.¹³

¹⁰ Antirretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach.2010 revision. World Health Organization

¹¹ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE).Consultado el 29/11/11.

¹² Compra corporativa de medicamentos. DIGEMID_MINSA.

<http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Compra%20Corporativa%202008/novenacompra.html>

¹³ Sistema Integrado de información (SI_DIGEMID). DIGEMID.MINSA



III. CONCLUSIONES

1. El Darunavir (DRV) es un inhibidor de la proteasa (IP) que presenta actividad elevada *in vitro* sobre una amplia variedad de colonias multiresistentes del VIH-1. Los IP se unen a la proteasa viral de las células infectadas e inhiben la división de las poliproteínas Gag-Pol del VIH. De esta manera evitan la correcta maduración de los viriones y dan lugar a partículas virales incapaces de infectar nuevos linfocitos T CD4+.
2. Darunavir 300 mg tabletas fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH-1 en pacientes adultos previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR), incluyendo aquellos que han sido ampliamente pretratados, coadministrado con dosis bajas de Ritonavir en combinación con otros tratamientos antirretrovirales.
3. Las agencias reguladoras aprobaron la utilización del Darunavir en base a los ensayos POWER 1 y 2 (fase IIb), POWER 3 que es un estudio observacional de la combinación de ambos estudios (power 1 y 2) y el estudio TITAN que evalúa la eficacia en pacientes con tratamientos previos y en fracaso virológico pero sin tratamientos previos con lopinavir. Se trata de un estudio abierto en fase IIIb comparativo de darunavir + RBO (régimen de base optimizado, consistente en 2 INTR + 1 INNTR) con lopinavir + tratamiento RBO.

En los resultados del estudio **POWER 3**, Darunavir mostró una mayor tasa de respuesta virológica (definida como una reducción de la carga viral al menos 1 \log_{10}/mL) que el grupo comparador tratado con un IP potenciado con ritonavir elegido por el investigador junto a un RBO (85 eventos, 61% vs 15%, RAR 46%, IC 95% 35-75%, $p < 0.001$). Un mayor porcentaje de pacientes tratados con DRV consiguió cargas virales inferiores a 50 copias/ml a las 48 semanas (72 eventos, 45% vs 10%, RAR 35%, IC 95% 25-46, $p < 0,0001$). Tras ajustar por exposición al tratamiento, la incidencia de efectos adversos graves fue de 16,6 por 100 pacientes-año expuestos en el grupo DRV/r y de 22,6 por 100 pacientes-año expuestos en el grupo comparador

En los resultados del estudio **TITAN**, Darunavir consiguió mayor tasa de respuesta (definida como carga viral < 400 copias/ml) a las 48 semanas (77% vs 67%, RAR 10%, IC 95% 2-17, $p < 0,001$). También hubo mayor porcentaje de pacientes tratados con DRV que consiguieron cargas virales inferiores a 50 copias/ml (71% vs 60%, RAR: 11%, IC 95% 3-19, $p = 0,005$).

4. Darunavir no se encuentran considerada en la Lista Modelo de medicamentos Esenciales de la OMS. La decisión final de la comisión fue no incluir este medicamento debido a la tensión entre el enfoque de salud pública y el costo de este esquema de tercera línea, además de la relativa poca experiencia en estas drogas introducidas recientemente.



5. La guía de la OMS formula la siguiente recomendación (fuerza de la recomendación débil, y una calidad de la evidencia baja) sobre el tratamiento de tercera línea en pacientes con fracaso avanzado: Los regímenes de tercera línea deberían incluir nuevos fármacos con actividad anti-VIH tales como Darunavir, Raltegravir y Etravirina. La calidad de la evidencia no fue en base a un enfoque sistemático, sino a una revisión de la literatura dirigida de estudios relevantes (POWER 1,2 y 3 y estudio TITAN), con el Régimen de Base Optimizado (RBO) elegido por genotipificación y fenotipificación y en poblaciones de estudio que fueron de países desarrollados que cuentan con recursos. No es posible establecer la fuerza de la recomendación hasta obtener más información disponible del rol de la Darunvir, Etravirina y Raltegravir en el contexto de 3ra línea de tratamiento. En conjunto estos datos apoyan el éxito de estos nuevos agentes en pacientes que experimentaron tratamiento con antirretrovirales. DRV/r demostró ser no inferior y bien tolerado comparado a LPV/r.
6. El UpToDate y las guías de práctica clínica apoyan la estrategia de realizar pruebas de resistencia (genotipo y/o fenotipo) a los inhibidores de la transcriptasa inversa (TI) y a los inhibidores de la proteasa (PT) mientras el paciente se encuentra con el tratamiento que ha fracasado, diseñando un nuevo régimen basado en la historia del tratamiento y los resultados de la prueba de resistencia, y la selección de por lo menos dos y preferiblemente tres fármacos activos para el nuevo régimen de tratamiento en los pacientes infectados por VIH con resistencia a múltiples fármacos (Grado 1B). Esta estrategia aumenta la probabilidad de lograr la supresión viral y disminuir el riesgo de resistencia a los medicamentos. El rescate con 3 fármacos activos pueden incluir INNTR, INTR, IP/r y otros de las nuevas familias. Si se pretende utilizar un inhibidor de proteasa, DRV/r ha demostrado ser más eficaz que LPV/r cuando existen mutaciones de resistencia frente a IP o no existen suficientes fármacos activos (ensayo TITAN).
7. Con respecto a la seguridad de Darunavir se ha observado en los estudios **POWER** una buena tolerancia en general con escasos efectos secundarios. Así la intolerancia gastrointestinal, diarrea fue similar a la de otros IP/r, 14-16% frente al 29% del grupo control y el efecto adverso más frecuente fueron la cefalea (17% vs 24%), nasofaringitis (11%-12%) y las náuseas (18-10%). En el estudio **TITAN** presentaron exantema cutáneo un 16% del grupo del Darunavir frente al 7% del grupo Lopinavir

La elevación de transaminasas sobre los niveles basales fue infrecuente a las 24 semanas 1-3% y 3% en el grupo control, siendo también similar en pacientes coinfectados por el VHC y B. En el estudio **TITAN** se apreció elevación de transaminasas grado 2-4 en 7-9% vs 9% del grupo con Lopinavir.

Hiperlipidemia: Tras 24 semanas, el incremento de triglicéridos de grado 3-4 en el grupo tratado con DRV/r fue de 7% frente a 8 % del grupo comparador, colesterol grado 3 4% frente al 0 %. En el estudio **TITAN** la elevación de triglicéridos grado 2-4 fue del 19% en el grupo con Darunavir frente al 25% del Lopinavir con incrementos medios de 0.52mmol/L frente a 1.03 mmol/L del grupo con Lopinavir. En el **POWER 3** se aprecia un incremento medio de 0,43 mmol /L o 16.8 mg/dL (SD 53,4), en el estudio **TITAN** de 0.44 mmol/L frente al 0.66 mmol/L del Lopinavir.



Cabe mencionar que la información sobre seguridad a largo plazo es limitada ya que los estudios que reportan los efectos adversos fueron realizados en un corto tiempo (48 semanas a 96 semanas). Asimismo, los datos son limitados del uso de Darunavir en el embarazo y en pacientes de edad avanzada.

8. La pauta posológica recomendada es 600 mg dos veces al día con Ritonavir 100 mg dos veces al día tomados con alimentos.
9. Se cuenta con un solo registro sanitario vigente de Darunavir 300mg tabletas, lo que significa una situación de monopolio.
10. Las guías de práctica clínica establecen esquemas de primera, segunda y tercera línea de tratamiento. En estas guías, los medicamentos nuevos (con información aún limitada) como es el caso de DRV/r, Raltegravir y Etravirina son considerados dentro del esquema de tercera línea. Por lo que se sugiere establecer claramente los esquemas de tratamiento en la Norma Técnica con el fin de estandarizar criterios con lo establecido en las guías internacionales para evitar confusiones que pueden llevar al uso inadecuado de los mismos.

- La primera línea debería consistir en 2 Inhibidores Nucleosidos de la Transcriptasa Reversa (INTR) + 1 Inhibidor No Nucleósido de la Transcriptasa Reversa (INNTR).

AZT + 3TC + EFV ó NVP

- La segunda línea de TAR debería consistir en un Inhibidor de proteasa (IP) potenciado con ritonavir (IP/r) más 2 INTR, uno de los cuales debería ser Zidovudina (AZT) o Tenofovir (TDF) en función del utilizado en la primera línea terapéutica.

ATV/r y LPV/r son los IP/r de elección para TARV de segunda línea.

Si en el régimen de primera línea se utilizó d4T o AZT, utilizar TDF + 3TC como INTR de base en el régimen de segunda línea.

- El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TAR se conoce como terapia de tercera línea o de rescate. En esta situación la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las tres familias de antirretrovirales más utilizados: INTR, INNTR e IP. En los regímenes de tercera línea deberían incluirse nuevas drogas que muestren actividad contra el VIH, tales como inhibidores de la integrasa, IP/r e INNTI de segunda generación.

11. Según la OMS, DRV/r ha demostrado ser costo efectivo en comparación con otros IP reforzados en base a estudios realizados en países desarrollados con disponibilidad de recursos, pero no se ha establecido el costo del DRV en países con recursos limitados, en donde se espera que sea alto. En nuestro país, el tratamiento de 50 pacientes por un año con DRV/r representaría S/ 1`128,960.



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
“AÑO DEL CENTENARIO DE MACHU PICCHU PARA EL MUNDO”

12. En base a la información revisada se justificaría la inclusión de Darunavir 300mg tabletas en la Norma Técnica de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), sólo para el tratamiento de los pacientes adultos con fracaso a esquemas de segunda línea (según guías internacionales), y siempre que se establezca mecanismos que garanticen su utilización previa autorización del un Comité responsable de la selección del esquema de tercera línea, en base a los resultados de la prueba de resistencia (genotipificación). A fin de garantizar la independencia en la toma de decisiones, se recomienda establecer la declaración de conflictos de interés por parte de los miembros del Comité.

13. Frente a la evidencia del alto costo que representaría la atención con DRV/r en pacientes infectados con VIH que fracasan al tratamiento de segunda línea, la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS y VIH/SIDA, debe asumir las medidas necesarias que garanticen una correcta selección de pacientes candidatos a recibir la terapia con DRV/r; así como el monitoreo (presentación de informes periódicos) correspondiente a los pacientes que ingresan, se encuentran bajo tratamiento y presentan reacciones adversas por el tratamiento, a fin de evitar fracaso a esta terapia.

Lima, 5 de Diciembre del 2011

MCN/SVL/JGM/jgm