



INFORME N° 11 – 2011

INFORME TÉCNICO DE MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento solicitado	Darunavir 150mg tableta
Indicación clínica	Tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia humana en niños y adolescentes
N° de pacientes	10 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 multirresistente.
- 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: Inhibidores Nucleosidos de la Transcriptasa reversa (INTR), Inhibidores No Nucleosidos de la Transcriptasa reversa (INNTR) e Inhibidores de la Proteasa (IP).
- La resistencia a múltiples fármacos en los niños que han recibido múltiples tratamientos con ARV es un problema creciente. Existen datos limitados en que fundamentar las recomendaciones sobre las opciones de tratamiento de un régimen de tercera línea. El objetivo del tratamiento es mantener los valores de CD4, reducir las reacciones adversas y mejorar la prevención de infecciones oportunistas.
- En la guía de práctica clínica de la Organización Mundial de la Salud¹ sobre el tratamiento antirretroviral para la infección por VIH en infantes y niños actualizada en 2010, se incluye las recomendaciones de los esquemas de

¹ Antirretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach.2010 revision. World Health Organization



primera y segunda línea y un capítulo específico sobre *estrategias en caso de fracaso al esquema de segunda línea*, en una de las estrategias se menciona que Darunavir potenciado con Ritonavir (DRV/r) y Raltegravir pueden ser usados para construir un régimen antirretroviral de tercera línea en niños mayores, esta recomendación está sustentada en base a los estudios en población adulta y el único estudio (DELPHI) realizado en niños con Darunavir.

✓ Esquemas de primera línea²

INFANTES:

- Para infantes no expuestos a antirretrovirales (ART), empezar TAR con Nevirapina (NVP) + 2 INTR.
- Para infantes expuestos a NVP materna o infantil u otros INNTR usados para el tratamiento de la madre o para la Prevención de la Transmisión Vertical Madre-Niño (PTVMN), empezar TAR con Lopinavir/Ritonavir (LVP/r) + 2 INTR.
- Para infantes cuya exposición a ARV se desconoce, empezar TAR con NVP + 2INTR

NIÑOS:

- Para niños entre 12 y 24 meses de edad expuestos a NVP materna o infantil u otros INTR usados para el tratamiento materno o PTVMN, empezar con LPV/r + 2 INTR.
- Para niños entre 12 y 24 meses de edad no expuestos a INNTR, empezar con LPV/r + 2 INTR.
- Para niños mayores de 24 meses y menores de 3 años de edad empezar con NVP + 2 INTR.
- Para niños > de 3 años, empezar TAR con NVP o Efavirenz (EFV) + 2 INTR.
- Para infantes y niños, los INTR (columna vertebral del régimen para el TAR) debe ser uno de los siguientes: Lamivudina (3TC) + Zidovudina (AZT) o 3TC + Abacavir (ABC) o 3TC + Estavudina (d4T).

✓ Esquemas de segunda línea:

- Después del fracaso al régimen de primera línea en base a INNTR, un IP potenciado mas 2 INTR son recomendados como TAR de segunda línea. LPV/r es el IP potenciado de elección.
- Después del fracaso al régimen de primera línea de los INTR como AZT o d4T + 3TC, la opción de segunda elección es ABC + 3TC y como alternativa de elección ABC+ Didanosina (ddi).
- Después del fracaso al régimen de primera línea de ABC + 3TC, el régimen de segunda elección es AZT + 3TC y como alternativa AZT + ddi.

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



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 tabletas fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)³ y la European Medicines Agency (EMA)⁴ para su utilización en niños y adolescentes previamente tratados con TAR a partir de los 6 años y con al menos 20 kg de peso.
- *Dosificación en pacientes pediátricos previamente tratados con ARV (de 6 a 17 años y un peso de al menos 20 kg)*^{3,4}

Dosis recomendada para el tratamiento de pacientes pediátricos previamente tratados (de 6 a 17 años) para comprimidos de Darunavir/ritonavir	
≥ 20 kg - < 30 kg	375 mg de Darunavir/ 50 mg ritonavir dos veces al día
≥ 30kg - <40 kg	450 mg de Darunavir/ 60 mg ritonavir dos veces al día
≥ 40kg	600mg de Darunavir/ 100 mg ritonavir dos veces al día

- Las agencias reguladoras aprobaron la utilización del Darunavir en niños en base al Estudio DELPHI (fase II)

RESULTADOS DEL ESTUDIO DELPHI:^{3,4}

DELPHI es un ensayo abierto Fase II para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de Darunavir con dosis bajas de Ritonavir en 80 pacientes pediátricos con infección por el VIH-1 previamente tratados con ARV, de 6 a 17 años que pesan al menos 20 kg. Estos pacientes recibieron DRV/r 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 log₁₀ *versus* la basal.

En el estudio, los pacientes con riesgo de interrumpir el tratamiento debido a intolerancia a la solución oral de Ritonavir (p. ej. aversión al gusto) se les permitió cambiar a la formulación de cápsula. De los 44 pacientes que tomaban

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/>



solución oral de Ritonavir, 27 se cambiaron a la formulación de cápsulas de 100 mg y no se observaron cambios en la seguridad debido al exceso de la dosis de Ritonavir en base al peso.

DELPHI	
Resultados a la semana 48	DRV/r N=80
Pacientes (%) con ARN VIH <50 copias/ml ^a	47.5% (38)
Media de variación en el recuento de linfocitos CD4+ a partir del valor basal ^b	147

^a Imputaciones según algoritmo TLOVR (Tiempo hasta la pérdida de la eficacia virológica)

^b Pacientes que no completaron el ensayo están imputados como fracaso.

Según el algoritmo de TLOVR 24 (30,0%) pacientes presentaron fracaso virológico, de los cuales 17 (21,3%) pacientes fueron rebotes y 7 (8,8%) pacientes fueron no respondedores.

- Darunavir, no se encuentran considerada en la 17^o Lista Modelo de medicamentos Esenciales de la OMS.⁵ 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 Terapia Antirretroviral en infantes y niños de la OMS - 2010⁶** menciona las siguientes estrategias en el caso de fracaso a regímenes de segunda línea:
 - ✓ Estrategias del balance beneficio y riesgo para los niños que necesitan ser explorados en caso de fracaso al tratamiento de segunda línea.
 - ✓ Para los niños mayores que tienen más opciones de tratamiento disponibles para ellos, puede ser posible construir un régimen antirretroviral de tercera línea usando nuevas medicamentos para el tratamiento en adultos, como Darunavir y Raltegravir.
 - ✓ Los niños con un fracaso al tratamiento de segunda línea con antirretrovirales no nuevos deben continuar con un régimen tolerado.
 - ✓ Cuando se interrumpe el tratamiento antirretroviral puede ser considerado, la prevención de infecciones oportunistas, alivio de síntomas y manejo del dolor necesarios para continuar.

⁵ WHO. Model List of Essential Medicines. 17th list, March 2011.

⁶ Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. World Health Organization.



– **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric Infection. Department of Health and Human Services.2011⁷** Las recomendaciones del panel son:

- Los regímenes deben ser elegidos con base en el historial de tratamiento y las pruebas de Resistencia a medicamentos, incluyendo los resultados de pruebas anteriores y actuales de resistencia **(AI*)**.
- Idealmente, el nuevo régimen debería incluir tres medicamentos ARV en plena actividad con la evaluación de la actividad ARV anticipada basado en la historia de los tratamientos anteriores y los resultados de la prueba de resistencia **(AI*)**.
- La interpretación de los resultados de las pruebas de resistencia que muestra las combinaciones complejas de las mutaciones y la evaluación de futuras opciones de tratamiento debe ser realizado en colaboración con un pediatra especializado en VIH **(AI*)**.
- El uso de nuevos agentes con farmacocinética (PK) disponible limitada y/o datos de seguridad en la población pediátrica se debe realizar solamente con la colaboración de un pediatra especializado en VIH **(AIII)**.

Opciones de regímenes con al menos dos agentes en plena actividad tras el fracaso de tratamiento antirretroviral con evidencia de resistencia viral a la terapia con el objetivo de la supresión virológica.

Régimen anterior	Recomendado
2 INTRs + INNTR	2 INTRs (En base al test de resistencia) + IP
2 INTRs + IP	2 INTRIs (En base al test de resistencia) + INNTR 2 INTRIs (En base al test de resistencia) + alternativa IP (con bajas dosis de Ritonavir (r)) INTR (En base al test de resistencia) + NNRTI + alternativa IP/r
3 INTRs	2 INTRs (En base al test de resistencia) + (INNTR o IP) INTR (En base al test de resistencia) + (INNTR + IP)
Fracaso a regímenes que incluyen INTR, INNTR, IP	>1 INTR (En base al test de resistencia) + un nuevo IP (con bajas dosis de Ritonavir, En base al test de resistencia) >1 INTR + 2 IP potenciado (LPV/r + SQV, LPV/r + ATV) (considerando uno o más de ETR* o un inhibidor de la integrasa*) INTR + IP/r(En base a los test de resistencia) + ETR* INTR + IP/r (En base a los test de resistencia) + T-20 y/o antagonista CCR5* y/o inhibidor de integrasa*. Si el paciente rechaza a un IP/r : INTR + T-20 y/o inhibidor de integrasa* y/o antagonista CCR5*

⁷ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>.



El régimen de antirretrovirales debe ser elegido en base a la historia del tratamiento y el test de resistencia al ARV en el Segundo régimen. Esto es particularmente importante en la selección de los componentes de INTR de un régimen en base a INNTR donde la resistencia a los INNTR puede ocurrir rápidamente si el virus no es lo suficientemente sensible a los INTR. Los regímenes deben contener tres antirretrovirales en plena actividad para la supresión duradera y supresión virológica potente.

* No hay actualmente indicación pediátrica aprobada por la FDA para Etravirina, inhibidor de integrasa y antagonista CCR5.

2.2 SEGURIDAD

- No hay datos suficientes del uso de Darunavir con dosis bajas de Ritonavir en niños menores de 6 años o que pesan menos de 20 kg. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Darunavir en este grupo de pacientes.^{3,4}
- La evaluación de seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad del ensayo Fase II DELPHI, en el cual 80 pacientes pediátricos con infección por el VIH-1 previamente tratados con ARV de 6 a 17 años y que pesan al menos 20 kg, recibieron Darunavir con dosis bajas de ritonavir en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. En general, el perfil de seguridad en estos 80 niños y adolescentes fue similar al observado en la población adulta.^{3,4}

– Efectos adversos

Efectos adversos en el 2% o más de adultos que recibieron DRV/r incluyen:^{5,6}

Dolor de cabeza, distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náusea, vómito, rash, lipodistrofia, astenia, fatiga e incremento de lípidos.

Efectos adversos en menos del 2% de adultos que recibieron DRV/r incluyen:

Pancreatitis aguda, flatulencia, angioedema, prurito, síndrome de Steven Johnson, urticaria, mialgia, osteonecrosis, anorexia, diabetes mellitus, hipersensibilidad, síndrome de reconstitución inmune, hepatitis aguda, ginecomastia y sueños anormales.^{3,4}

– Advertencias y precauciones especiales:^{3,4}

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 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^{3,4}



Darunavir y ritonavir son inhibidores de la isoforma CYP3A4. La administración de Darunavir/rit 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.

Darunavir/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 Darunavir/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 Darunavir/r si se administra con inhibidores del CYP3A como indinavir, azoles sistémicos como ketoconazol y clotrimazol).

2.3 REGISTROS

A Diciembre 2011, no se cuenta con el Registro Sanitario de Darunavir 150mg tableta.⁸

2.4 COSTO

- En Pacientes $\geq 30\text{kg}$ - $< 40\text{kg}$, la dosis es de 450mg de Darunavir / 60mg ritonavir dos veces/día.

Medicamento	Dosis ^{2,3}	Costo/Unidad S/.	Unidades / 2 meses	Costo / 2 meses S/.	Costo total / 2 meses DRV/r
Darunavir 150mg tableta	450mg/12h	8.048 ⁹	360	2897.28	
Ritonavir 400mg/5ml solución oral x 90ml	60mg/12h	348.69 ¹⁰	1	348.69	S/. 3245.97

El costo por paciente en dos meses de tratamiento con Darunavir/r es de S/. 3,245.97.

En 10 pacientes el costo por dos meses sería S/. 32,459.70

El costo del tratamiento en 10 pacientes por año sería S/. 194,758.20

⁸ Sistema Integrado de información (SI_DIGEMID). DIGEMID.MINSA

⁹ British National Formulary 62. http://bnf.org/bnf/bnf/current/130111.htm#_130111. Consultado el 29/11/11.

¹⁰ British National Formulary 62. http://bnf.org/bnf/bnf/current/57196.htm#_57196. Consultado el 29/11/11.
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Compra%20Corporativa%202008/novenacompra.html>



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”

- En Pacientes ≥ 40 kg, las dosis es de 600mg de Darunavir/ 100mg ritonavir dos veces/día.

Medicamento	Dosis ^{2,3}	Costo/Unidad S/.	Unidades / mes	Costo / mes S/.	Costo total/mes DRV/r
Darunavir 150mg tableta	600mg/12h	8.048 ¹¹	240	1931.52	
Ritonavir 100mg tableta	100mg/12h	2.00 ¹²	60	120.00	S/. 2051.52

El costo por paciente en un mes de tratamiento con Darunavir/r es de S/. 2,051.52

En 10 pacientes el costo al mes sería S/. 20,515.20

El costo del tratamiento en 10 pacientes por año sería S/. 246,182.40

III. CONCLUSIÓN

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 tabletas fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)¹³ y la European Medicines Agency (EMA)¹⁴ en niños y adolescentes previamente tratados con TAR a partir de los 6 años y con al menos 20kg de peso.
3. Las agencias reguladoras aprobaron la utilización del Darunavir en niños en base al estudio de Fase II DELPHI, los resultados del estudio fueron que el 47.5% de pacientes tuvo un ARN VIH <50 copias/ml (Nº de pacientes = 80). La información sobre estudios de eficacia con el uso de Darunavir en este grupo de pacientes es aún limitada.
4. Con respecto a la seguridad de Darunavir en población pediátrica, el estudio DELPHI informa que los efectos adversos fueron similares a los reportados en la población adulta. Por lo tanto se necesitan de más estudios en la población pediátrica y a largo plazo para establecer la seguridad de este medicamento.

¹¹ British National Formulary 62. http://bnf.org/bnf/bnf/current/130111.htm#_130111. 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 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>

¹⁴ European Medicines Agency (EMA). Accesado el 30/06/2011. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>



5. 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 esta droga introducida recientemente.
6. En la guía de práctica clínica de la Organización Mundial de la Salud sobre el tratamiento antirretroviral para la infección por VIH en infantes y niños actualizada en 2010, se incluye las recomendaciones de los esquemas de primera y segunda línea y un capítulo específico sobre *Estrategias en caso de fracaso al esquema de segunda línea*, se menciona que Darunavir y Raltegravir pueden ser usados para construir un régimen antirretroviral de tercera línea en niños mayores, esta recomendación está sustentada en base a los estudios en población adulta y el único estudio (DELPHI) realizado en niños con Darunavir. La guía americana recomienda que los regímenes deben ser elegidos con base en el historial de tratamiento y las pruebas de Resistencia a medicamentos, incluyendo los resultados de pruebas anteriores y actuales de resistencia.
7. No se cuenta con Registro Sanitario de Darunavir 150mg tableta.
8. 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 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 estandarizar criterios con lo establecido en las guías internacionales para evitar confusiones con el uso inadecuado de los mismos
9. De acuerdo al análisis de costos y considerando el uso de ritonavir en solución oral, el cual cuenta con un solo Registro Sanitario en el país representando una situación de monopolio, el tratamiento de DRV/r en 10 pacientes por año sería aproximadamente de S/. 194,760.
Así mismo, si se contempla el uso de ritonavir en tableta el tratamiento de DRV/r en 10 pacientes por año sería aproximadamente de S/. 246,183.
10. En base a la información revisada se justificaría la inclusión de Darunavir 150mg tableta en 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 (VIH), sólo para el tratamiento de los niños y adolescentes con fracaso a esquemas de segunda línea (según guías internacionales), a partir de los 6 años y con al menos 20 kg de peso, 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.
11. 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



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”

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 e identificar problemas de seguridad en la población pediátrica.

Lima, 12 de Diciembre del 2011

MCN/SVL/JGM/jgm