



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Darunavir 300mg y 600mg tableta
Indicación específica:	Darunavir 300mg tableta: Darunavir co-administrado con ritonavir y con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento del VIH -1 Darunavir 600mg tableta: Tratamiento de la infección por el VIH en niños, adolescentes y adultos con experiencia previa a los antirretrovirales
Instituciones que lo solicitan:	Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña Dirección General de Salud de las Personas (DGSP) – ESN ITS VIH-SIDA
Número de casos anuales:	Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña: 12 casos Dirección General de Salud de las Personas (DGSP) – ESN ITS VIH-SIDA: 69 casos

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Darunavir (J05AE10)
Formulación propuesta para inclusión	Darunavir 300mg tableta Darunavir 600mg tableta
Verificación de Registro Sanitario:	Darunavir 300mg tableta: 01 Registro Sanitario en proceso Darunavir 600mg tableta: 01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME:	Zidovudina 300mg tableta

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 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.¹

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

¹ 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



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 pruebas genotípicas y fenotípicas con tratamiento, 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).²

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.³

A continuación se muestra las mutaciones de los genes de la proteasa asociado con la resistencia de los inhibidores de la proteasa⁴:

MUTATIONS IN THE PROTEASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO PROTEASE INHIBITORS																								
Atazanavir +/- ritonavir	L	G	K	L	V	L	F	M	M	G	I	F	I	D	I	I	A	G	V	I	I	N	L	I
	10	16	20	24	32	33	34	36	46	48	50	53	54	60	62	64	71	73	82	84	85	88	90	93
	I	E	R	I	I	I	Q	I	L	V	L	L	V	E	V	L	M	V	A	T	F	I	M	L
	V																							
Darunavir/ritonavir	V				V	L			I		I						T	L	I		L			
	11				32	33			47		50	54					74	76	84		89			
	I				I	F			V	V	M					P	V	V	V	V				
Fosamprenavir/ritonavir	L				V				M	I	I					G	L	V	I		L			
	10				32				46	47	50	54				73	76	82	84		90			
	F				I				I	V	V	L	V		S	V	A	F	S	T	V		M	
	R								L															
Indinavir/ritonavir	L	K	L	V	M				M		I					A	G	L	V	V	I		L	
	10	20	24	32	36				46		54					71	73	76	77	82	84		90	
	I	M	I	I	I				I	L		V			V	S	V	I	A	F	T	V	M	
	R	R													T	A								
Lopinavir/ritonavir	L	K	L	V	L				M	I	I	F	I	L	A	G	L	V	I		L			
	10	20	24	32	33				46	47	50	53	54	63	71	73	76	82	84		90			
	F	M	I	I	F				I	L	A	V	L	P	V	S	V	A	F	T	S	V	M	
	R	R																						
Nelfinavir	L			D		M			M							A	V	V	I	N	L			
	10			30		36			46							71	77	82	84	88	90			
	F			N		I			I	L					V	I	A	F	T	S	V	D	M	
															T									
Saquinavir/ritonavir	L		L						G		I					A	G	V	V	I		L		
	10		24						48		54		62	71	73	77	82	84		90				
	I		I						V		V	V	V	V	S	I	A	F	T	S	V		M	
	R																							

² 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

³ 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

⁴ 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.ª ed. Philadelphia: Lippincot, William and Wilkins; 2013; p.1695 - 1697



Según el análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú⁵, 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), 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 50 copias/mL.⁶

De acuerdo a su mecanismo de acción⁷, 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 antirretrovirales⁸:

⁵ Ministerio de salud del PERÚ. Dirección epidemiológica del Perú. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú, 2013. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/ASISVIH2013.pdf>

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

⁷ Darunavir: Pediatric drug information. Lexicomp. UpToDate® (version 121). [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁸ 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.^a ed. Philadelphia: Lippincot, William and Wilkins. 2013; p.1695 - 1697



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

Drug	Dose	Pharmacokinetic Parameters	Administration Considerations
Protease Inhibitors (continued)			
Nelfinavir (NFV) Viracept <i>Preparations</i> 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 $t_{1/2}$: 3.5–5 hours Intracellular $t_{1/2}$: unknown Elimination: hepatic metabolism via CYP3A4	Administer with meal or light snack (exposure increased twofold to threefold)
Saquinavir (SQV) Invirase (hard gel capsules) <i>Preparations</i> 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 $t_{1/2}$: 1–2 hours Intracellular $t_{1/2}$: unknown Elimination: hepatic metabolism via CYP3A4 (inhibitor)	Take within 2 hours of a meal and take with RTV
Fosamprenavir (FPV) Lexiva 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 $t_{1/2}$: 7.1–10.6 hours (APV) Intracellular $t_{1/2}$: unknown Elimination: hepatic metabolism via CYP3A4 (inhibitor)	Can be taken without regard to meals but should not be taken with high-fat meals
Lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV) Kaletra <i>Preparations</i> 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 $t_{1/2}$: 5–6 hours Intracellular $t_{1/2}$: unknown Elimination: hepatic metabolism via CYP3A4 (inhibitor)	Take with food (increases AUC by 48%). Tablet stable at room temperature
Atazanavir (ATV) Reyataz <i>Preparations</i> Capsules: 100, 150, 200, 300 mg	400 mg daily Atazanavir/RTV: 300/100 daily	Oral bioavailability: 60%–70% Serum $t_{1/2}$: 6–7 hours Intracellular $t_{1/2}$: unknown Elimination: hepatic metabolism via CYP3A4 (modest inhibitor)	Take with food, and avoid acid suppressing agents (which prevent ATV solubility and absorption)
Darunavir (DRV) Prezista <i>Preparations</i> Tablet: 300 mg, 600 mg	DRV 600 mg + RTV 100 mg BID	Oral bioavailability: 37% alone, 82% with RTV Serum $t_{1/2}$: 15 hours Intracellular $t_{1/2}$: unknown Elimination: hepatic metabolism via CYP3A4 (inhibitor)	Food ↑ C_{max} and AUC by 30%; administer with food

Darunavir(DRV): la vida media ($t_{1/2}$) 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

Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica en adultos

La Guía AIDSinfo⁹ en sus recomendaciones considera que un nuevo régimen deben incluir al menos dos, de preferencia tres agentes activos completamente (AI). Un agente totalmente activo tiene actividad ARV (antirretrovirales) en base a los antecedentes del tratamiento del paciente y resultados de la prueba de resistencia a la droga y/o nuevo mecanismo de acción de la droga. Darunavir lo consideran un medicamento activo porque tiene actividad frente a cepas virales resistentes; que recomiendan administrarlo con ritonavir dos veces al día para alcanzar mayor concentración del fármaco.

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. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (accesado 06 de octubre 2014)



La Guía British HIV¹⁰ 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 OMS¹¹ 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/a con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)¹², indica el tratamiento para pacientes nuevos según la siguiente Tabla:

PACIENTES NUEVOS SIN TRATAMIENTO PREVIO CON HEMOGLOBINA ≥ 10 GRS. (Primera Línea)		
2 INTR	1 INNTR (*)	OBSERVACIONES
AZT* 300 mg cada 12 horas + 3TC 150 mg cada 12 horas	EFV 600 mg cada 24 horas antes de dormir	EFV no debe usarse en mujeres en edad fértil que no usan un método anticonceptivo adecuado, en personas con antecedentes psiquiátricos, ni en personas con historia de abuso de drogas
	NVP 200 mg cada 12 horas	SI CD4 < 200 cel/ml o Clínicamente estadio SIDA

Asimismo, menciona que los medicamentos para primera falla incluyen: tenofovir (TDF), lamivudina (3TC), emtricitavina (FTC), saquinavir, lopinavir/ritonavir (LPV/r) y atazanavir/ritonavir. Por otro lado, señala en caso de segunda falla que el médico tratante solicitará genotipificación, los resultados serán enviados junto con la ficha CETARGA al Comité de Expertos en infectología para establecer el esquema más

¹⁰ 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.

¹¹ 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

¹² Resolución Ministerial N° 607-2012/MINSA. Norma Técnica de Salud de Atención integral del Adulto/a con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)



adecuado. Los medicamentos para segunda falla incluyen: tenofovir 300mg (tableta), darunavir 300mg (tableta), etravirina 100mg (tableta) y raltegravir 400mg (tableta).

El criterio para el cambio de esquema de tratamiento es el fracaso terapéutico, el cual incluye por los menos una de las siguientes condiciones:

- Fracaso para suprimir niveles plasmáticos de CV a <400copias/mL a los 6 meses de iniciado el TARGA (Resistencia Primaria).
- Paciente con niveles plasmáticos de CV previamente indetectable, que presenta CV > 400copias/mL en dos mediciones efectuadas con un intervalo de 4 semanas (Resistencia secundaria).
- Cualquier incremento igual o superior a 3 veces el nivel basal de inicio, no atribuible a una infección intercurrente, vacuna o metodología de la prueba de CV.
- Disminución persistente y/o acelerada del recuento de CD4 determinado al menos en 2 ocasiones con un intervalo de 6 meses, asociado o no a deterioro clínico (diagnóstico de una nueva enfermedad indicadora de SIDA después del inicio del TARGA).

Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica en niños

La Guía AIDSinfo¹³, recomienda la modificación de los regímenes de ARV en pacientes pediátricos con tratamientos antiretrovirales previos, para manejar falla el tratamiento. Darunavir lo recomienda para simplificar la dosis, mejorar la tolerabilidad y el perfil de las reacciones adversas en pacientes con sostenida supresión de la carga virológica.

La Guía de la OMS¹⁴ 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	No change ^a
		AZT + 3TC + LPV/r	
	3 years and older	ABC + 3TC + LPV/r	AZT + 3TC + EFV
		AZT + 3TC + LPV/r	ABC or TDF ^b + 3TC + EFV
NNRTI-based first-line regimen	All ages	ABC + 3TC + EFV (or NVP)	AZT + 3TC + LPV/r ^c
		TDF ^b + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	
		AZT + 3TC + EFV (or NVP)	ABC or TDF + 3TC ^c (or FTC) + LPV/r ^c

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

¹³ Guidelines for the use of antiretroviral agents in Pediatric HIV-1-infection. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. 2014 (accesado 06 de octubre 2014)

¹⁴ 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



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 ^a	Yes	No ^b
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 ^d
Use with a TB treatment regimen that contains rifampicin	No	Yes ^c	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

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 Humana¹⁵, indica que para el tratamiento de pacientes nuevos deben incluir al menos tres antirretrovirales, dos Inhibidores Nucleósido de la Transcriptasa Reversa (INTR) y un Inhibidor no Nucleósido de la Transcriptasa Reversa (INNTR), de acuerdo al siguiente esquema:

Pacientes Nuevos		
2 INTR	Más	1 INNTR **
AZT* + 3TC o ABC + 3TC		NVP o EFV

¹⁵ 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)



Asimismo, se menciona que en caso de primer fallo o resistencia y según genotipificación, los esquemas pueden incluir ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tenofovir, lopinavir/ritonavir, raltegravir y en niños mayores de 6 años (atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir).

Antirretroviral (ARV)	Dosis por Kg de peso:
Ritonavir (RTV).	350 – 400 mg x m ² por dosis cada 12 horas.
Nelfinavir (NFV)	2 – 13 años de edad: 45 a 55 mg/kg 2 veces al día Máximo: 1,250mg por dosis
Saquinavir. (SQV).	750 mg x m ² por dosis cada 12 horas.
Tenofovir (TDF). Uso aprobado para niños mayores de 12 años y > 30Kg de peso	300 mg cada 24 horas
Lopinavir/ritonavir (LPV/rtv)	6m-12años: 230 mg LPV x m ² x dosis cada 12 hrs 7 a 15 Kg: 12 mg/kg LPV cada 12 horas 15 a 40 Kg: 10 mg/kg LPV cada 12 horas > 40 Kg y adolescentes: 400mg LPV por dosis cada 12 horas Máximo 400 mg LPV x dosis Incrementar dosis si se usa con Nevirapina o Efavirenz
Atazanavir/ritonavir (ATV/rtv) Uso aprobado para niños mayores de 6 años.	6-18 años: 15 a <25 kg: ATV 150 mg + RTV 80 mg cada 24 horas 25 a <32 kg: ATV 200 mg + RTV 100 mg cada 24 horas 32 a <39 kg: ATV 250 mg + RTV 100 mg cada 24 horas ≥39 kg: ATV 300 mg + RTV 100 mg cada 24 horas
Darunavir/ritonavir (DRV/rtv) Uso aprobado para niños mayores de 6 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
Raltegravir Uso aprobado para niños mayores de 16 años.	400 mg cada 12 horas.

Los criterios para cambios de esquema, incluyen una o más de las siguientes condiciones:

a. Criterios virológicos:

- Dos determinaciones separadas de carga viral mayores de 1000copias/mL, separadas por un mínimo de seis (6) semanas.
- Caída menor de 1.0 log de la carga viral basal, luego de doce (12) semanas de tratamiento. Carga viral no llega a ser indetectable a los seis (6) meses de tratamiento.
- Detección de carga viral en pacientes que inicialmente llegaron a niveles indetectables con TARGA.
- Pacientes con respuesta inicial a tratamiento pero que mantienen niveles detectables bajos (menor de 5000copias/mL) y aumentan en 0.5 log (en niños mayores de 2 años de edad) ó 0.7 log (en niños menores de 2 años de edad).

b. Criterios clínicos:

- Deterioro progresivo del desarrollo neurológico o de las funciones intelectuales.
- Retardo en el crecimiento, sin causa que lo explique.
- Cambio de categoría clínica (deterioro clínico) o presencia de enfermedades oportunistas.



c. Criterios inmunológicos:

- Cambio en la clasificación inmunológica (deterioro inmunológico). Niños o niñas: disminución persistente del 5% o más en el porcentaje de CD4, en dos (2) tomas consecutivas.
- Disminución rápida en el recuento absoluto de linfocitos CD4 (mayor de 30% del valor anterior en menos de 6 meses).

Dosificaciones:

Según el UpToDate¹⁶ la dosis de Darunavir con tratamiento previo en adulto es el siguiente:

- En pacientes con mutaciones asociadas a la resistencia de darunavir ≥ 1 : 600mg dos veces al día; asociado con ritonavir 100mg.
- Si las pruebas genotípicas no son posibles: 600mg dos veces al día, co-administrado con ritonavir 100mg dos veces al día.

Según el UpToDate¹⁷, la dosificación pediátrica es la siguiente:

Nota: Las mutaciones virales asociadas a la resistencia de darunavir incluyen: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V y L89V.

Los infantes y los niños <3 años de edad o con un peso <10kg: no utilizar; debido a que en un estudio en ratas jóvenes se observaron convulsiones y muerte asociados a la inmadurez de la barrera hematoencefálica y las vías metabólicas hepáticas. (DHHS [pediátrica], 2014)

	Dosis en pacientes sin tratamiento previo	Dosis en pacientes con tratamiento previo (con por lo menos una resistencia asociado a Darunavir)
Dosis de acuerdo al peso 10 a 15 kg	Darunavir 35mg/kg (dosis máxima: 800mg) con ritonavir 7mg/kg qd (dosis máxima 100mg)	Darunavir 20mg/kg (dosis máxima: 600mg) bid con ritonavir 3mg/kg bid (dosis máxima 100mg)
Niños y adolescente de 3 a 18 años ≥ 10kg		
10kg a <11kg	DVR/r 350/64mg qd	DVR/r 200/32mg bid
11kg a <12kg	DRV/r 385/64mg qd	DRV/r 220/32mg bid
12kg a <13kg	DRV/r 420/80mg qd	DRV/r 240/40mg bid
13kg a <14kg	DRV/r 455/80mg qd	DRV/r 260/40mg bid
14kg a <15kg	DRV/r 490/96mg qd	DRV/r 280/48mg bid
15kg a <30kg	DRV/r 600/100mg qd	DRV/r 375/48mg bid
30kg a <40kg	DRV/r 675/100mg qd	DRV/r 450/100mg bid
≥ 40 kg	DRV/r 800/100mg qd	DRV/r 600/100mg bid
Niños y adolescentes ≥ 12 años		
30kg a < 40kg	DRV/r 675/100mg qd	DRV/r 450/60mg
≥ 40 kg	DRV/r 800/100mg qd	DRV/r 600/100mg

La dosificación en insuficiencia hepática y renal de acuerdo a Guía AIDSinfo¹⁸ es la siguiente:

¹⁶ Darunavir: Adult drug information. Lexicomp. UpToDate® (version 121). [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹⁷ Darunavir: Pediatric drug information. Lexicomp. UpToDate® (version 121). [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹⁸ 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)



ARVs Generic Name (Abbreviation) Trade Name	Usual Daily Dose (Refer to Appendix B, Tables 1–8 for additional dosing information.)	Dosing in Renal Insufficiency ^a	Dosing in Hepatic Impairment
Protease Inhibitors (PIs)			
Atazanavir (ATV) Reyataz	400 mg PO once daily or ATV 300 mg + RTV 100 mg PO once daily	No dosage adjustment for patients with renal dysfunction who do not require HD <u>ARV-Naive Patients on HD:</u> • ATV 300 mg + RTV 100 mg once daily <u>ARV-Experienced Patients on HD:</u> • ATV or ATV/r not recommended	<u>Child-Pugh Class B:</u> • 300 mg once daily <u>Child-Pugh Class C:</u> • Not recommended RTV boosting is <u>not</u> recommended in patients with hepatic impairment (Child-Pugh Class B or C).
Darunavir (DRV) Prezista	DRV 800 mg + RTV 100 mg PO once daily (ARV-naive patients only) otherwise DRV 600 mg + RTV 100 mg PO BID	No dosage adjustment necessary	<u>Mild-to-Moderate Hepatic Impairment:</u> • No dosage adjustment <u>Severe Hepatic Impairment:</u> • Not recommended

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Estudios clínicos en pacientes adultos con tratamiento previo de antiretrovirales

El estudio POWER 1¹⁹ realizado en Australia, Brasil, Canadá y Europa; y el estudio POWER 2²⁰ realizado en Argentina y EE.UU., fueron estudios que evaluaron la eficacia y seguridad a las 24 semanas de tratamiento en pacientes con tratamientos antiretrovirales 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:

¹⁹ 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

²⁰ 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
Demographics		
n	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
Disease characteristics		
Mean infection duration (years)	11.5	12.1
Mean viral load (\log_{10} copies/ml)	4.5	4.4
Median CD4 cell count (cells/ μ l)	176	197
Mean CD4 (%)	13	13
Hepatitis B or C co-infection (%)	12	21
CDC class C (%)	46	40
Viral load $\geq 20\,000$ copies/ml (%)	59	56
≥ 3 primary PI mutations (%) [8]	58	56
PI sensitivity		
0 (%)	64	57
1 (%)	16	20
≥ 2 (%)	20	23
Antiretrovirals previously used		
≥ 2 PIs (%)	96	100
≥ 1 NNRTI (%)	94	98
≥ 4 NRTIs (%)	95	98
Mean antiretrovirals previously used		
All	11	11
NRTIs	5	5
NNRTIs	1	1
PIs	4	4

Estudio POWER 2

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

Clotet, et al²¹, 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 al²², 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 ≥ 1000 copias/mL de RNA del VIH 1, mutación primaria de IP y tratamiento previo de \geq NRTI, NNRTI e IP. La carga viral fue 4.59 \log_{10} copias/mL para darunavir y 4.49 \log_{10} 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 al²³, continuaron el estudio de POWER 1 y POWER 2 en 144 semanas.

McKeage K. et al²⁴ 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 $\geq 1 \log_{10}$ 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 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

²¹ 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

²² 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

²³ 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; 2008 Nov 9-13.

²⁴ 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.



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) ^a	No. of pts ^b	Pts with viral load reduction from BL $\geq 1 \log_{10}$ copies/mL (%) ^c	Mean plasma viral load reduction from BL (\log_{10} copies/mL) ^d	Pts (%) with viral load		Mean increase from BL in CD4+ count (cells/mm ³) [LOCF] ^e
					<400 copies/mL	<50 copies/mL	
Results at 24 weeks							
POWER 1 ^[62]	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 ^[63]	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
Results at 48 weeks							
POWER 1 and 2 ^[64]	DRV/r 600/100 bid	110	61***	1.63***		45***	102***
	CPI/r	120	15	0.35		10	19
Results at 96 weeks							
POWER 1 and 2 ^[65]	DRV/r 600/100 bid	131	56**	1.58**		39**	133**
	CPI/r	124	10	0.25		9	15
Results at 144 weeks							
POWER 1 and 2 ^[66]	DRV/r 600/100 bid	131	51**			37**	97** ^g
	CPI/r	124	10			9	4 ^g

El estudio TITAN²⁵ 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 (95%IC límite inferior para la diferencia en respuesta al tratamiento -12% o mayor) para el VIH ARN de menos de 400copias/mL in 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 400copias/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%, 95% CI 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 nucleosido (14% [n=4] vs 27% [n=15]).

²⁵ 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)
Demographics			
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%)
Disease characteristics			
Mean duration of infection, years (SD)	9.1 (5.5)	9.1 (5.8)	9.1 (5.6)
Mean baseline log ₁₀ HIV RNA (SD)	4.33 (0.79)	4.28 (0.81)	4.30 (0.80)
Median baseline log ₁₀ 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%)
CDC class, n (%)			
A	142 (48%)	137 (46%)	279 (47%)
B	55 (19%)	66 (22%)	121 (20%)
C	101 (34%)	94 (32%)	195 (33%)
History of antiretroviral treatment			
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%)
1-class experienced			
PI	1 (<1%)	0	1 (<1%)
NRTI	7 (2%)	7 (2%)	14 (2%)
2-class experienced			
NRTI+NNRTI	87 (29%)	86 (29%)	173 (29%)
NRTI+PI	65 (22%)	61 (21%)	126 (21%)
3-class experienced			
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 (%) ^a			
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 TITAN²⁶ 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 SIDA²⁷, 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 TRIO²⁸ 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 ²⁹				
	Semana	Pts (%) < 50copias/mL	Mediana del cambio de la carga viral (log ₁₀ 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.

²⁶ 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

²⁷ 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.

²⁸ 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.

²⁹ 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 DELPHI³⁰ 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 ³	110

Deeks E.³¹ 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^{32,33} 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.

³⁰ 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.

³¹ 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

³² 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/>

³³ Flynn P¹, Komar S, Blanche S, Giaquinto C, Noguera-Julian A, et al., Efficacy and Safety of Darunavir/Ritonavir at 48 Weeks in Treatment-naïve, 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 ^a	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 ^b	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 Farmacovigilancia³⁴ 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 enzima hepática.

Según el UpToDate³⁵, las reacciones adversas significativas son las siguientes:

> 10%:

Dermatológicas: erupción cutánea (niños: 5% a 19%; adultos: 6% al 7%)

Endocrinos y metabólicos: hipercolesterolemia (adultos: grado 2: 23% a 25%, grado 3: 1% a 10%; niños: grado 3: 1%), aumento del colesterol LDL (adultos: grado 2: 14%; grado 3: 8% a 9%; los niños: grado 3: 3%), hiperglucemia (grado 2: 10% a 11%, grado 3: 1%; grado 4: <1%)

Gastrointestinal: vómitos (niños: 13% a 33%; adultos: 2% a 5%), náuseas (niños de 4% a 25%; adultos: 4% a 7%), diarrea (niños: 11% a 24%; Adultos: 8% a 14%)

2% a 10%:

Sistema nervioso central: cefalea (niños: 9%; adultos: 3% a 7%), fatiga (niños: 3%; adultos: $\leq 2\%$)

Dermatológicas: prurito (niños: 8%; adultos: <2%)

Endocrinos y metabólicos: aumento de los triglicéridos séricos (grado 2: 3% a 10%, grado 3: 2% a 7%, grado 4: 1% a 3%), aumento de la amilasa (adultos: Grado 2: 5% a 6%, grado 3: 5% a 7%; niños: grado 3: 4%, grado 4: 1%), diabetes mellitus (2%).

Gastrointestinal: dolor abdominal (niños: 5% a 10%; adultos: del 5% al 6%), disminución del apetito (niños: 8%; adultos: 2%), anorexia (niños: 5%; adultos: 2%), incremento de lipasa sérica (adultos: grado 2: 3%; grado 3: $\leq 2\%$; grado 4: <1%; niños: grado 3: 1%), distensión abdominal (2%), dispepsia (2%).

³⁴ Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS Darunavir. Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú.

³⁵ Darunavir: Drug information. Lexicomp. UpToDate® (version 121). [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



Hepática: ALT sérica elevada (adulto: grado 2, 7%, grado 3: 2% a 3%, grado 4: $\leq 1\%$; en niños grado 3: 3%; grado 4: 1%); aumento de la AST (adultos: grado 2: 6%, grado 3: 2% a 4%, grado 4 $\leq 1\%$; niños: grado 3: 1%)
Neuromuscular y esquelético: debilidad ($\leq 3\%$)

En la Guía AIDSinfo³⁶ 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
Cholelithiasis	N/A	N/A	ATV: <ul style="list-style-type: none"> History of kidney stones increases risk. Patients may present with cholelithiasis and kidney stones concurrently. Typically presents as abdominal pain. Reported complications include cholecystitis, pancreatitis, choledocholithiasis, and cholangitis. Median time to onset is 42 months (range 1 to 90 months).
DM/Insulin Resistance	ZDV, d4T, and ddI	N/A	Reported for some PIs (IDV, LPV/r), but not all PIs
Dyslipidemia	d4T > ZDV > ABC; TLDL and TG	EFV: TTG, TLDL, THDL	TLDL, TTG, THDL: All RTV-boosted PIs TTG: LPV/r = FPV/r and LPV/r > DRV/r and ATV/r
GI Effects	Nausea and vomiting: ddI and ZDV > other NRTIs Pancreatitis: ddI	N/A	GI intolerance (e.g., diarrhea, nausea, vomiting) Diarrhea: Common with NFV, also seen with LPV/r > DRV/r and ATV/r

En la revisión narrativa realizada por Deeks E.³⁷ 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 ^a]	14 [22.6 ^a]	9	10
Deaths ^d	5	1	2	3
AEs causing discontinuation	9.2	4.8	7	7
Most common AEs (incidence >10 %) ^e				
Diarrhoea	20 [16.6 ^a]	28 [46.7 ^a]	32	42
Nausea	18 [15.3 ^a]	13 [21.3 ^a]	18	21
Headache	15 [12.1 ^a]	20 [33.3 ^a]	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 ^a]	2 [2.6 ^a]		

³⁶ 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)

³⁷ 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 Prescrire³⁸ 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 DELPHI³⁹ 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 antiretrovirales⁴⁰ se menciona que existen interacciones entre los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosido 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
ATV +/- RTV	PK data	With Unboosted ATV: - ATV: AUC \downarrow 74% - EFV: no significant change With ATV 300 mg plus RTV 100 mg Once Daily with Food: - ATV concentrations similar to those with unboosted ATV without EFV	With Unboosted ATV: - ETR: AUC \uparrow 50%, C_{min} \uparrow 58% - ATV: AUC \downarrow 17%, C_{min} \downarrow 47% With ATV 300 mg plus RTV 100 mg Once Daily: - ETR: AUC and C_{min} \uparrow approximately 30% - ATV: AUC \downarrow 14%, C_{min} \downarrow 38%	With ATV 300 mg plus RTV 100 mg Once Daily: - ATV: AUC \downarrow 42%, C_{min} \downarrow 72% - NVP: AUC \uparrow 25%
	Dose	Do not co-administer with unboosted ATV. In ART-Naïve Patients: - (ATV 400 mg plus RTV 100 mg) once daily Do not co-administer in ART-experienced patients.	Do not co-administer with ATV +/- RTV.	Do not co-administer with ATV +/- RTV.
DRV Always use with RTV	PK data	With DRV 300 mg plus RTV 100 mg BID: - DRV: AUC \downarrow 13%, C_{min} \downarrow 31% - EFV: AUC \uparrow 21%	ETR 100 mg BID with DRV 600 mg plus RTV 100 mg BID: - DRV: no significant change - ETR: AUC \downarrow 37%, C_{min} \downarrow 49%	With DRV 400 mg plus RTV 100 mg BID: - DRV: AUC \uparrow 24% - NVP: AUC \uparrow 27%, C_{min} \uparrow 47%
	Dose	Clinical significance unknown. Use standard doses and monitor patient closely. Consider monitoring drug levels.	Standard (ETR 200 mg BID) Safety and efficacy of this combination, despite decreased ETR concentration, have been established in a clinical trial.	Standard

Asimismo, existen interacciones entre los inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosido y los inhibidores de la proteasa. La administración concomitante de DRV/r con TDF/r aumenta la AUC en 22% y la C_{min} 37% de TDF.

³⁸ La Revue prescrire 2013; 33 (362):490. Fecha de acceso: octubre 2014. Disponible en: <http://www.prescrire.org/Fr/Summary.aspx>

³⁹ 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.

⁴⁰ 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)



Concomitant Drug Class/Name	NRTI	Effect on NRTI or Concomitant Drug Concentrations	Dosage Recommendations and Clinical Comments
PIs			
ATV	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	ATV AUC ↓ 25%, C _{min} ↓ 23% to 40% (higher C _{min} with RTV than without RTV) TDF AUC ↑ 24% to 37%	Dose: ATV/r 300/100 mg daily co-administered with TDF 300 mg daily. Avoid concomitant use without RTV. If using TDF and H2 receptor antagonist in ART-experienced patients, use ATV/r 400 mg/100 mg daily. Monitor for TDF-associated toxicity.
	ZDV	ZDV C _{min} ↓ 30%, no change in AUC	Clinical significance unknown.
DRV/r	TDF	TDF AUC ↑ 22%, C _{min} ↑ 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.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Disponibilidad de Darunavir en el mercado mundial⁴¹:

Forma farmacéutica: Sólido oral

Región*	Ventas en dólares americanos (\$):		
	Periodo final (año)	Periodo final (año)	% de variación
	31 marzo 2014	31 marzo 2013	
Estados Unidos de América (EUA)	1028.1 M	844.2M	21.8%
Unión europea: Top 5	576.3 M	482.1M	19.5%
Resto de europa	211.6 M	171.1 M	23.7%
América latina	.7 M	.3M	133.3%
Resto del mundo	95.2 M	84.1M	13.2%
A nivel mundial	1911.9 M	1581.7M	20.9%

*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, Filip

Precio a nivel mundial⁴²

	USA	Canadá	UK	Colombia
Darunavir 300mg tableta Fco 120tab	\$ 820.98	\$ 832.10	\$ 390.863	\$ 383.25
Darunavir 600mg tableta Fco 60tab	\$ 886.31	\$ 895.18	\$ 390.863	\$ 169.77
	\$ -65.33	\$ - 63.08	0	\$ 213.48

⁴¹ Newport Global™ Generic.Thomson Reuters .Disponible en: <https://newport.thomson-pharma.com/newport/Product/profile.do?apiGrpId=8616>

⁴² Newport Global™ Generic.Thomson Reuters .Disponible en: <https://newport.thomson-pharma.com/newport/Product/profile.do?apiGrpId=8616>

Costo del tratamiento con Darunavir 300mg tableta vs Atazanavir 300mg tableta

Medicamento	Dosis diaria (mg)	Cantidad de tableta por mes	Precio ⁴³ Unitario (S./.)	Costo por mes (S.)	Cantidad de tabletas por año	Costo por año (S./.)
Darunavir 300mg tableta	1200	120	13.83	1659.60	1460	20191.80
Ritonavir 100mg tableta	200	60	3.00	180.00	730	2190.00
Costo tratamiento Darunavir/ritonavir				1839.60		22381.80
Atazanavir 300mg tableta	300	30	33.38	1001.40	365	12183.70
Ritonavir 100mg tableta	100	30	3.00	90.00	365	1095.00
Costo tratamiento Atazanavir/ritonavir				1091.40		13278.70
Diferencia de costos en relación a Atazanavir/ritonavir						9103.10

Consumos de Darunavir:

 INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2010 HASTA EL MES DE JULIO 2014

DARUNAVIR 300mg TABLETA

DIRESA	CONSUMO TOTAL DE ENE10 A JUL14	STOCK FINAL A JUL14
CALLAO (LIMA I)	17024	31884
CUSCO	240	0
LA LIBERTAD	1200	840
LAMBAYEQUE	3190	7040
LIMA REGION	3600	3060
LIMA CIUDAD (LIMA V)	60329	72742
LIMA ESTE (LIMA IV)	231	996
LIMA SUR (LIMA II)	1312	3238
PIURA	4316	5180
Total general	91442	124980

FUENTE: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL Y PRESTADORES DE SALUD DE RENAES

AÑO DE CONSUMO	CONSUMO ANUAL
2011	5991
2012	10856
2013	31790
2014	42805
Total general	91442

FUENTE: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL Y PRESTADORES DE SALUD DE RENAES

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^{44,45}.

⁴³ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al seguro Integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DIRESAS a Junio del 2014. [Internet]. [Mes de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.gob.pe/>

⁴⁴ Food and Drug Administration (FDA). Prezista (Darunavir) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021976s034,202895s011lbl.pdf

⁴⁵ European Medicines Agency (EMA). PREZISTA® (Darunavir) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000707/WC



Darunavir no está considerado en la 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos de la Organización Mundial de la Salud y en la 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos^{46,47}.

En el Perú⁴⁸, 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.

El Scottish Medicines Consortium (SMC) de Escocia⁴⁹ 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 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.

IX. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Darunavir tableta, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que su uso es altamente especializado y es considerado como parte de los esquemas de tercera línea en el manejo de la infección por VIH.

⁴⁶ WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 18 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado 0ct 2013; citado 15 oct 2014]. Disponible: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1

⁴⁷ WHO Model Lists of Essential Medicines for Children [Internet]. 4 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado 0ct 2013; citado 15 oct 2014]. Disponible: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93143/1/EMLc_4_eng.pdf?ua=1

⁴⁸ 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>

⁴⁹ 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