

**INFORME TECNICO 2014-DIGEMID-DAUM- ETES/MINSA**

<b>Solicitante:</b>	Dirección General de Salud de las Personas
<b>Proceso:</b>	Medicamentos No considerados en el PNUME (RM N° 540 -2011/MINSA)

**1. DATOS DE LA SOLICITUD**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Darunavir
<b>Indicación específica e Instituciones de salud que lo solicitan</b>	Tratamiento de la infección por el VIH en niños, adolescentes y adultos con experiencia previa a los antirretrovirales
<b>Instituciones que lo solicitan</b>	Ministerio de Salud/sede central/servicio: ESN ITS VIH/SIDA.
<b>Número de casos anuales:</b>	90 casos <sup>1</sup>

**2. DATOS DEL MEDICAMENTO**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Darunavir (J05AE10)
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Darunavir 300 mg tab
<b>Verificación del Registro Sanitario:</b>	01 registro en proceso (E19966)

**3. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA**

- La emergencia de resistencias 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 mantenerla 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 evalúan mutaciones en el material genético del virus, mientras que las pruebas fenotípicas evalúan la capacidad del virus para replicarse con diferentes concentraciones de fármacos antirretrovirales.<sup>2</sup>  
Una variedad de la población viral es el resultado de una sofisticada recombinación, eventos de replicación y / o de selección que induce a la resistencia del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Estas población viral que evaden a los agentes antirretrovirales, debido a cambios fenotípicos dentro y alrededor del sitio activo de la enzima. Estas mutaciones,

<sup>1</sup> Informe N°70 -2014-ESN PC ITS-VIH-SIDA-DSS-DGSP/MINSA. Medicamentos no considerados en no PNUME

<sup>2</sup> García F, Domínguez M. *La genotipificación y fenotipificación de la resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) a los fármacos antirretrovirales*. Colomb Med 2003; 34: 143-154



que dan lugar a resistencia a los medicamentos, dan como resultado una reducción de la eficacia de la gran actividad terapia antirretroviral (HAART). 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).<sup>3</sup>

La enzima transcriptasa reversa (TR) del VIH-1 es una enzima altamente susceptible de cometer errores en su función de transcripción reversa, introduciendo bases nitrogenadas en forma errática en el cADN y, por lo tanto, modificando la secuencia de aminoácidos en las moléculas traducidas. Por otra parte, tanto los fármacos inhibidores de TR como los inhibidores de la proteasa ejercen una presión selectiva sobre el conjunto de virus existente en un momento dado en el plasma de un sujeto infectado, seleccionando aquellos que presentan mutaciones a nivel de su genoma que los hacen más aptos a las nuevas condiciones existentes en el medio. Estos fenómenos llevan a la producción de virus defectivos pero también a la emergencia de virus con mutaciones en sitios particulares que les brindan resistencia a los fármacos utilizados.<sup>4</sup>

Mutaciones de los genes de la proteasa asociado con resistencia de los inhibidores de la proteasa.<sup>5</sup>

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
	F	E	R	I	I	F	Q	I	I	V	L	L	V	E	V	L	V	C	A	T	V	V	S	M
	F	V	I	T	V	F	L	V	L	V	M	T	A	M	V	I	T	A	I	F	T	S	L	M
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	L				P	V		V		V		
Fosamprenavir/ritonavir	L				V				M	I		I					G	L	V				L	
	10				32				46	47	50	54					73	76	82	84		90		
	F				I				I	V	V	L	V			S	V	A	V			M		
	I								L		V	M							F	S				
Indinavir/ritonavir	L	K	L		V			M	M			I					A	G	L	V	V		L	
	10	20	24		32		36		46		54						71	73	76	77	82	84	90	
	I	M	I		I		I		I		V					V	S	V	I	A	V		M	
	R								L							T	A		F	T				
Lopinavir/ritonavir	L	K	L		V			M	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	V	V	L	V		P	V	S	V	A	V		M		
	I	R							L	A	V	L	A	M	T	S			F	T	S			
Nelfinavir	L			D			M		M								A		V	V	I	N	L	
	10			30			36		46								71		77	82	84	88	90	
	F			N			I		L							V		I	A	V	D	M		
	I															T			F	S				
Saquinavir/ritonavir	L		L						G		I			I		A	G	V	V	I		L		
	10		24						48		54		62		71	73	77	82	84			90		
	I		I						V		V		V		V	S	I	A	V			M		
	R								L		L		L		T			F						

<sup>3</sup> Mata C, Escoto M, Torres B, Flores M, Vázquez M, Gálvez-Gastelum F et al. Natural polymorphisms and unusual mutations in HIV-1 protease with potential antiretroviral resistance: a bioinformatic analysis. BMC Bioinformatics 2014, 15:72

<sup>4</sup> Vázquez J, Solórzano F, Alvarez T, Sanchez G, Miranda G. Infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de México. Rev Invest Clín 2004; Vol. 56(2):153-168

<sup>5</sup> Alldredge B, Corelli R, Ernst M, Guglielmo B, Jacobson P, Kradjan W. et al. Pharmacotherapy of Human Immunodeficiency Virus Infection. En: Adams J, Dumond J, Kashuba A (autores). *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 10.ª ed. Philadelphia: Lippincot, William and Wilkins; 2013; p.1695 - 1697



- En el análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú.<sup>6</sup> 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 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 dio 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.<sup>7</sup>

### **Características de los agentes antirretrovirales para el tratamiento de Virus inmunodeficiencia humana en adultos<sup>8</sup>.**

<sup>6</sup> 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>

<sup>7</sup> Long M, PhD, King J, Acosta E. Pharmacologic Aspects of New Antiretroviral Drugs. Current HIV/AIDS Reports 2009 ;10 (6):43-50

<sup>8</sup> Alldredge B, Corelli R, Ernst M, Guglielmo B, Jacobson P, Kradjan W. et al. Pharmacotherapy of Human Immunodeficiency Virus Infection. En: Adams J, Dumond J, Kashuba A (autores). Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 10.ª ed. Philadelphia: Lippincot, William and Wilkins. 2013; p.1695 - 1697

Drug	Dose	Pharmacokinetic Parameters	Administration Considerations
<b>Protease Inhibitors (continued)</b>			
<b>Nelfinavir (NFV)</b> Viracept Preparations Powder for oral suspension: 50 mg per one level scoop (200 mg per one level teaspoon) Tablets: 250 and 625 mg	750 mg TID or 1,250 mg BID	Oral bioavailability: 20%-80% Serum $t_{1/2}$ : 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)
<b>Saquinavir (SQV)</b> Invirase (hard gel capsules) Preparations Hard gel capsule: 200 mg Tablets: 500 mg	Unboosted saquinavir not recommended Saquinavir/ritonavir: 1,000/100 BID; 1,600/100 daily under investigation	Oral bioavailability: 4% (as the sole PI) Serum $t_{1/2}$ : 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
<b>Fosamprenavir (FPV)</b> 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
<b>Lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV)</b> Kaletra Preparations Tablet: LPV 200 mg + RTV 50 mg Solution: LPV 80 mg + RTV 20 mg per ml.	Two tablets or 5 ml, BID or Four tablets or 10 ml, daily (recommended for treatment-naïve patients only)	Oral bioavailability: not determined Serum $t_{1/2}$ : 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
<b>Atazanavir (ATV)</b> Reyataz Preparations 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)
<b>Darunavir (DRV)</b> Prezista Preparations 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%.

- Mecanismo de acción  
 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.<sup>9</sup>

#### 4. TRATAMIENTO

##### 4.1 Recomendaciones de las Guías en adultos

- Recomendaciones de la guía AIDSinfo:
  - El objetivo del tratamiento para pacientes que han experimentado resistencia a los ARV y experimentando el fracaso virológico es establecer supresión virológica. (AI).
  - Un nuevo régimen debe incluir al menos dos, de preferencia tres agentes activos completamente (AI). Un agente totalmente activo tiene actividad ARV(antiretrovirales) 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

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



recomiendan administrarlo con ritonavir dos veces al día para alcanzar mayor concentración del fármaco.

- Para algunos pacientes altamente experimentados con ARV y la supresión máxima virológica no es posible. En este caso, se debe continuar ART (AI) con regímenes diseñados para minimizar la toxicidad, preservar recuentos de células CD4, y por lo menos retrasar la progresión clínica.
- Recomendaciones de la Guía British HIV<sup>10</sup>: 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 (1C).
- Las nuevas recomendaciones de la OMS<sup>11</sup> para el tratamiento de tercera línea mencionan que 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 e 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.

#### 4.2 Recomendaciones de las Guías en niños

- Recomendaciones de la guía AIDSinfo<sup>12</sup>, recomienda la modificación de los regímenes de ARV en pacientes pediátricos con tratamiento antiretrovirales previos, para manejar fallo el tratamiento. Darunavir lo recomiendan 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 OMS<sup>13</sup> en 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.

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](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 revisión. World Health Organization

12 . 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)

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

	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 <sup>a</sup>
		AZT + 3TC + LPV/r	
	3 years and older	ABC + 3TC + LPV/r	AZT + 3TC + EFV
		AZT + 3TC + LPV/r	ABC or TDF <sup>b</sup> + 3TC + EFV
NNRTI-based first-line regimen	All ages	ABC + 3TC + EFV (or NVP)	AZT + 3TC + LPV/r <sup>c</sup>
		TDF <sup>b</sup> + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	
		AZT + 3TC + EFV (or NVP)	ABC or TDF + 3TC <sup>c</sup> (or FTC) + LPV/r <sup>c</sup>

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

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

### Análisis comparativo de ATV/r, DRV/R y LPV/r:

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

- En el Perú la Norma Técnica de Salud de Atención integral del Adulto/a con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), indica el tratamiento para pacientes nuevos según la tabla:

PACIENTES NUEVOS SIN TRATAMIENTO PREVIO CON HEMOGLOBINA = 0 > DE 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

Los medicamentos de segunda línea incluyen: tenofovir (TDF), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC), saquinavir, lopinavir/ritonavir (LPV/r), y atazanavir/ritonavir.

Los medicamentos de tercera línea incluyen: tenofovir 300 mg (tableta), darunavir 300 mg (tableta), etravirina 100 mg (tableta), raltegravir 400 mg (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 <400 copias/ml a los 6 meses de iniciado el TARGA (Resistencia Primaria).
- Paciente con niveles plasmáticos de CV previamente indetectable, que presenta CV > 400 copias/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).

- Uptodate<sup>14</sup> indica la dosis de darunavir en adulto:

- En pacientes con mutaciones asociadas a la resistencia de darunavir  $\geq 1$ : 600 mg dos veces al día; asociado con ritonavir 100 mg.

<sup>14</sup> Darunavir: Pediatric drug information. Lexicomp. UpToDate® (version 121). [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

- Si las pruebas genotípicas no es posible: 600 mg dos veces al día, coadministrado con ritonavir 100 mg dos veces al día.
- 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, indica el tratamiento para pacientes nuevos debe 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		1 INNTR **
AZT* + 3TC o ABC + 3TC	Más	NVP o EFV

En caso de primer fallo o resistencia y según genotipificación, los esquemas pueden incluir además los siguientes medicamentos antirretrovirales:

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

- 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 1,000 copias/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 5,000 copias/ 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).
- Uptodate<sup>15</sup> indica la dosis en niños basadas en el peso corporal en la presentación de suspensión oral o tabletas:
- ≥15 kg a <30 kg: 375 mg dos veces al día con 48 mg de ritonavir dos veces al día
  - ≥30 kg a <40 kg: 450 mg dos veces al día con 60 mg de ritonavir dos veces al día
  - ≥40 kg: 600 mg dos veces al día con ritonavir 100 mg dos veces al día
- Dosificación en insuficiencia Hepática y Renal.<sup>16</sup>

ARVs Generic Name (Abbreviation) Trade Name	Usual Daily Dose (Refer to Appendix B, Tables 1–6 for additional dosing information.)	Dosing in Renal Insufficiency <sup>2</sup>	Dosing in Hepatic Impairment
<b>Protease Inhibitors (PIs)</b>			
<b>Atazanavir</b> (ATV) <i>Reyataz</i>	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).
<b>Darunavir</b> (DRV) <i>Prezista</i>	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

## 5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### 5.1 Estudios clínicos en adultos

- Estudios de POWER 1 y POWER 2

POWER 1<sup>17</sup> se realizó en (Australia, Brasil, Canadá y Europa) y POWER 2<sup>18</sup> (Argentina y EE.UU.) son estudio en fase IIb que evalúa la eficacia y seguridad a las 24 semanas de tratamiento en pacientes con tratamientos antirretrovirales

<sup>15</sup> Darunavir: Pediatric drug information. Lexicomp. UpToDate® (version 121). [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>16</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (Accesado 06 de octubre 2014)

<sup>17</sup> Katlama C, Esposito R, Gatell JM, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. AIDS 2007 Feb 19; 21 (4): 395-402

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



previos, con un diseño comparativo, aleatorizado y parcialmente ciego. Al entrar en el estudio, 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 enfuvirtide. 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: Reducción media de la CV, proporción de pacientes con CV < 400 copias/ml, < 50 copias/ml y mediana de aumento de CD4+. Los pacientes fueron estratificados en función de acuerdo a la base demográfica y la característica de la enfermedad según el cuadro:

Table with 2 main columns: POWER 1 and POWER 2. Each column has sub-columns for 'All TMC114/r' and 'CPI arm'. Rows include Demographics (n, Male, Mean age, etc.), Disease characteristics (Mean infection duration, Mean viral load, etc.), PI sensitivity, and Antiretrovirals previously used.

- Clotet, et al<sup>19</sup>, continuaron el estudio POWER 1 y POWER 2 para la evaluación de seguridad y eficacia de darunavir a las 48 semanas. Las dosis administrada fueron 600 mg dos veces al dia 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.
- Arastech<sup>20</sup> et al, 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 ≥ NRTI, NNRTI e IP. La carga viral fueron 4.59 log 10 copias/ml para darunavir y 4.49 log10 copias/ml para

<sup>19</sup> Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomisedo trials. Lancet 2007 ; 369 (9568): 1169-78

<sup>20</sup> Arastéh K, Yeni P, Pozniak A, Grinsztejn B, Jawaweera D, Roberts A, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. Antiviral Therapy 2009;14:859-864

CPI, que fueron randomizado para recibir DRV/r 600/100 mg dos veces al día en combinación terapia basal optimizada (TBO).

- Katlama et al, continuo el estudio de POWER 1 y POWER 2<sup>21</sup> en 144 semanas.

Resultado: Estudios de eficacia comparativa de DRV/r en pacientes tratados previamente con infección VIH-1<sup>22</sup>

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

En los estudios POWER 1 y POWER 2, DRV/r a dosis de 600/100 mg fueron superiores de la semana 24 hasta la semana 144 en la respuesta virológica e inmunológica. Así mismo el porcentaje de interrupción del tratamiento, básicamente por fracaso virológico en la semana 48, fue significativamente superior en el grupo IPC 83 (67%) que DRV/r 11 (8%).

- El estudio de Titan<sup>23</sup> es un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico de fase III, no inferioridad. Todos Los pacientes recibieron terapia basal optimizado, el estudio se dividió los que recibieron DRV/r 600/100 mg dos veces al día y LPV/r 400/100 mg dos veces al día. El objetivo primario fue demostrar no inferioridad de los pacientes con de la carga viral < 400 copias/ml en el plasma en la semana 48. En los resultados 595 pacientes fueron incluidos en el

<sup>21</sup> Katlama C, Bellos N, Grinsztejn B, et al. POWER 1 and 2:combined final 144-week efficacy and safety results for Darunavir/ritonavir (DRV/r) 600/100 mg bid in treatment experienced HIV patients [abstract no. P21]. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 2008Nov 9-13.

<sup>22</sup> McKeage K, Perry C, Keam S. Darunavir A Review of its Use in the Management of HIV Infection in Adults. Drugs 2009; 69 (4): 478- 498.

<sup>23</sup> Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. Lancet 2007; 370 (9581): 49-58

análisis por intención a tratar, y que no habían iniciado lopinavir y 187 (31%) no recibieron tratamiento con algún inhibidor de la proteasa. Las características demográficas de la población se detallan en la siguiente tabla. En la semana 48, la CV < 400 copias/ml se presentaron en 77% [220 de 286] de los pacientes tratados con DRV/r en comparación de 68% [199 de 293] con LPV/r. La diferencia estimada al 95% fue 9% (2 -16). La falla virológica a la semana 48 fue para darunavir 10% y lopinavir 22%.

	Darunavir-ritonavir twice daily+OBR (n=298)	Lopinavir-ritonavir twice daily+OBR (n=297)	All patients (n=595)
<b>Demographics</b>			
Male, n (%)	229 (77%)	241 (81%)	470 (79%)
Mean age, years (SD)	40.9 (9.0)	40.8 (8.6)	40.9 (8.8)
White, n (%)	161 (54%)	168 (57%)	329 (55%)
Black, n (%)	54 (18%)	51 (17%)	105 (18%)
Hispanic, n (%)	44 (15%)	43 (15%)	87 (15%)
<b>Disease characteristics</b>			
Mean duration of infection, years (SD)	9.1 (5.5)	9.1 (5.8)	9.1 (5.6)
Mean baseline log <sub>10</sub> HIV RNA (SD)	4.33 (0.79)	4.28 (0.81)	4.30 (0.80)
Median baseline log <sub>10</sub> HIV RNA (range)	4.35 (2.33-6.31)	4.30 (1.69-6.66)	4.31(1.69-6.66)
Median CD4 count, cells per µL (range)	235 (3-831)	230 (2-1,906)	232 (2-1,096)
Hepatitis B/C co-infection, n (%)	52 (18%)	37 (13%)	89 (15%)
CDC class, n (%)			
A	142 (48%)	137 (46%)	279 (47%)
B	55 (19%)	66 (22%)	121 (20%)
C	101 (34%)	94 (32%)	195 (33%)
<b>History of antiretroviral treatment</b>			
Median duration of previous treatment, months (range)			
NRTIs	61 (3-226)	62 (1-250)	61 (1-250)
NNRTIs	29 (0-222)	27 (0-115)	28 (0-222)
PIs	41 (0-119)	41 (0-202)	41 (0-202)
Previous antiretroviral experience, n (%)			
≥ 4 NRTIs	156 (52%)	151 (51%)	307 (52%)
≥ 1 NNRTI	225 (76%)	229 (77%)	454 (76%)
0 PI	94 (32%)	93 (31%)	187 (31%)
1 PI	108 (36%)	115 (39%)	223 (38%)
≥ 2 PIs	96 (32%)	89 (30%)	185 (31%)
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 (%) <sup>a</sup>			
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, continuo el estudio TITAN<sup>24</sup> evaluando la eficacia y seguridad de Darunavir en 96 semanas en pacientes con tratamiento antiretrovirales previo.

TITAN (595)			
Resultado a las 96 semanas	DRV/r	LPV/r	DIFERENCIA IC 95% ()
Pacientes con cv< 400 copias/ml <sup>*,**</sup>	66,8%	58,9%	8,7% (0,7-17)
Pacientes con cv< 50 copias/ml <sup>*</sup>	60,4%	55,2%	5,8 (-2,3-13,9)
Falla virológica, CV> 400 copias / mL)	13,8%	25,6%	

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

\*\* p <0,001

<sup>24</sup> Bánhegyi D, Katlama C, da Cunha C, Schneider S, Rachlis A, Tomaka F, et al. Week 96 efficacy, virology and safety of darunavir/r versus lopinavir/r in treatment-experienced patients in TITAN. Current HIV Research [serial on the Internet]. (2012 Mar), [cited October 14, 2014]; 10(2): 171-181. Available from: MEDLINE Complete

- El Centro de Investigación YRG de SIDA, en el sur de India estudio a 87 pacientes infectados por el VIH-1 que presentaron falla virológica a tratamientos de segunda línea que contiene inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (CV > 1000 copias /ml de ARN del VIH), se observó que un total de 29 pacientes tenían mutaciones asociadas a la resistencia (RAM) a darunavir de los cuales 24 tenían una RAM a DRV, 2 pacientes a 2 RAM a DRV y un paciente a una RAM a darunavir. Según los investigadores consideran a darunavir como una buena opción para el tratamiento de tercera línea.<sup>25</sup>
- En el estudio ANRS 139 TRIO.<sup>26</sup> de fase II no comparativo, multicéntrico en 103 pacientes con tratamiento de antiretrovirales previos y con resistencia múltiples agentes antiretrovirales con pocas opciones de tratamiento. Los pacientes recibieron DRV/r 600/100 mg dos veces al día en combinación con raltegravir y etravirina, con o sin terapia (NRTIs o enfuvirtide).

ANRS 139 TRIO <sup>27</sup>				
	SEMANA	Pts. (%) < 50 Copias/ml	Mediana del Cambio de la carga viral (log <sub>10</sub> copias /ml)	Mediana del Cambio del Recuento de células CD4 (células/uL)
DRV/r 600/100 mg + RAL 400 + ETRA 200	24	90	-2.3	105
	48	86	-2.4	108
	96	88	-2.3	150

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

## 5.2 Estudios clínicos en niños

- El estudio DELPHI<sup>28</sup> 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 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<sub>10</sub> *versus* la basal. En el estudio, 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 100 mg y no se observaron cambios en la seguridad debido al exceso de la dosis de ritonavir en base al peso.

<sup>25</sup> Saravanan S, Madhavan V, Balakrishnan P, Smith D, Solomon S, Sivamalar S, et al. Darunavir Is a Good Third-Line Antiretroviral Agent for HIV Type 1-Infected Patients Failing Second-Line Protease Inhibitor-Based Regimens in South India. *AIDS research and human retroviruses*. 2013; 29 (3): 630 -32.

<sup>26</sup> Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yazdanpanah Y, et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012; 59 (5): 489-493. Available from: MEDLINE Complete.

<sup>27</sup> Deeks E. Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs [serial on the Internet]*. (2014, Jan), [cited October 20, 2014]; 74(1): 99-125. Available from: MEDLINE Complete

<sup>28</sup> Blanche S, Bologna R, Cahn P, Rugina S, Flynn P, Fortuny C, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS* 2009, 23:2005–2013.

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 < 400 copias/ml	47 (59%)
Pacientes con cv < 50 copias/ml	38 (48%)
La mediana del incremento de recuento de reticulocitos CD4+ a partir del valor basal células / mm <sup>3</sup>	110

Según el algoritmo de TLOVR 24 (30,0%) pacientes presentaron fracaso virológico, de los cuales 17 (21 %) pacientes fueron rebotes y 7 (9%) pacientes fueron no respondedores.

- Ariel es un estudio de fase 2 que evaluó la farmacocinética, la eficacia y seguridad de darunavir en suspensión o solución oral a dosis de acuerdo a su peso corporal en niños de 3 y < 6 de edad que pesa de 10 a 20 kg, los pacientes seleccionados para la semana 24 fueron 27 pacientes y la semana 48 fueron 21 pacientes. La falla virológica a la semana 24 fue 40.7% y a la semana 48 es 14.3%.<sup>29, 30</sup>

ARIEL				
	SEMANA	Pts. (%) < 50 Copias/ml	Pts. (%) < 400 Copias/ml	Mediana del Cambio del Recuento de células CD4 (células/uL)
DRV 20 + rtv2.6 – 3.2 mg	24	92	89	109
	48	83.3		187

## 6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

- El centro de Farmacovigilancia del Perú informó que a nivel nacional se han reportado (hasta octubre 2014):<sup>31</sup> 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.

<sup>29</sup> Deeks E. Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. Drugs [serial on the Internet]. (2014, Jan), [cited October 20, 2014]; 74(1): 99-125. Available from: MEDLINE Complete

<sup>30</sup> AHFS Drug Information. Darunavir. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2014]. URL disponible en: <https://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a306015.htm?q=darunavir&t=search&ss>

<sup>31</sup> Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS Darunavir. Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú.



- Up ToDate. Drug information<sup>32</sup>. Indica 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: ≤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%), incrementó de lipasa sérica (adultos: grado 2: 3%; grado 3: ≤2%; grado 4: <1%; niños: grado 3: 1%), distensión abdominal (2%), dispepsia (2%).
- Hepática: ALT sérica elevada (adulto: grado 2, 7%, grado 3: 2% a 3%, grado 4: ≤1%; en niños grado 3: 3%; grado 4: 1%); aumento de la AST (adultos: grado 2: 6%, grado 3: 2% a 4%, grado 4 ≤1%; niños: grado 3: 1%)
- Neuromuscular y esquelético: Debilidad (≤3%)
- En la guía AIDS INFO<sup>33</sup> informa que la diarrea y aumento de triglicéridos es mayor con LPV/r con respecto a DRV/r y ATV/r

<sup>32</sup> Darunavir: Pediatric drug information. Lexicomp. UpToDate® (version 121). [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>33</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (Accesado 06 de octubre 2014)

Adverse Effect	NRTIs	NNRTIs	PIs
Cholelithiasis	N/A	N/A	ATV: <ul style="list-style-type: none"> <li>History of kidney stones increases risk.</li> <li>Patients may present with cholelithiasis and kidney stones concurrently.</li> <li>Typically presents as abdominal pain.</li> <li>Reported complications include cholecystitis, pancreatitis, choledocholithiasis, and cholangitis.</li> <li>Median time to onset is 42 months (range 1 to 90 months).</li> </ul>
DM/Insulin Resistance	ZDV, d4T, and ddI	N/A	Reported for some PIs (DRV, 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

- Tolerabilidad de DRV/r en pacientes con tratamiento previo con HIV -1.<sup>34</sup>

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

- Las particularidades de los efectos indeseables principalmente son: prolongación de los intervalos de la ondas QT, infarto del miocardio, angina, taquicardia, hipertensión arterial, accidentes transitorios isquémicos, sincopes, edema periférico, disnea, tos, ansiedad, confusiones, trastorno de la memoria, sueños anormales, litiasis renal, insuficiencia renal, hiponatremia, hipotiroidismo y queratoconjuntivitis.<sup>35</sup>

<sup>34</sup> Deeks E. Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. Drugs [serial on the Internet]. (2014, Jan), [cited October 20, 2014]; 74(1): 99-125. Available from: MEDLINE Complete

<sup>35</sup> La Revue prescrire 2013; 33 (362):490. Fecha de acceso: octubre 2014. Disponible en: <http://www.prescrire.org/Fr/Summary.aspx>



- En el estudio Delphi que evalúa 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  $\geq 2\%$ ) fueron observados en infecciones e infestaciones (9%) y trastornos gastrointestinales 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.<sup>25</sup>
- Interacciones Medicamentosas<sup>36</sup>  
Interacciones entre Inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósido e 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 de DRV concomitante con nevirapina hay aumentos de la AUC en ambos productos (24 y 27% respectivamente).

Pls.		NNRTIs		
		EFV	ETR	NVP
ATV +/- RTV	PK data	With Unboosted ATV: • ATV: AUC ↓ 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 ↑ 50%, $C_{min}$ ↑ 58% • ATV: AUC ↓ 17%, $C_{min}$ ↓ 47%  With ATV 300 mg plus RTV 100 mg Once Daily: • ETR: AUC and $C_{min}$ ↑ approximately 30% • ATV: AUC ↓ 14%, $C_{min}$ ↓ 38%	With ATV 300 mg plus RTV 100 mg Once Daily: • ATV: AUC ↓ 42%, $C_{min}$ ↓ 72% • NVP: AUC ↑ 25%
	Dose	Do not co-administer with unboosted ATV.  In ART-Naive 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 ↓ 13%, $C_{min}$ ↓ 31% • EFV: AUC ↑ 21%	ETR 100 mg BID with DRV 600 mg plus RTV 100 mg BID: • DRV: no significant change • ETR: AUC ↓ 37%, $C_{min}$ ↓ 49%	With DRV 400 mg plus RTV 100 mg BID: • DRV: AUC ↑ 24% <sup>a</sup> • NVP: AUC ↑ 27%, $C_{min}$ ↑ 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

Interacciones entre Inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósido e 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.

<sup>36</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (Accesado 06 de octubre 2014)



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 <sub>min</sub> ↓ 23% to 40% (higher C <sub>min</sub> 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 <sub>min</sub> ↓ 30%, no change in AUC	Clinical significance unknown.
DRV/r	TDF	TDF AUC ↑ 22%, C <sub>min</sub> ↑ 37%	Clinical significance unknown. Monitor for TDF toxicity.
LPV/r	TDF	LPV/r AUC ↓ 15% TDF AUC ↑ 34%	Clinical significance unknown. Monitor for TDF toxicity.

## 7. RESUMEN DEL STATUS REGULATORIO

- **FDA y EMA:** Darunavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 3 años de edad y con al menos 15 kg de peso corporal.<sup>37,38</sup>
- Darunavir no está considerado en la 4° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños de la Organización Mundial de la Salud y en la lista Número 18 de medicamentos esenciales para adulto.
- En el Perú 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 (Prezista) 300 mg comprimidos 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 pretratados.
  - 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 15 kg de peso.
- La NTS N° 097- Minsa /DGSP-V. 01. "Norma Técnica de Salud de Atención integral del Adulto/a con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH),

<sup>37</sup> 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](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021976s034,202895s011lbl.pdf)

<sup>38</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000707/WC)

aprobada en julio 2012, señala en caso de segunda falla el médico tratante solicitará genotipificación, los resultados los enviará junto con la ficha CETARGA al comité de Expertos en Infectología para establecer el esquema más adecuado. Los medicamentos para segunda falla, incluye: tenofovir 300 mg (tableta), darunavir 300 mg (tableta), etravirina 100 mg (tableta), raltegravir 400 mg (tableta).

- La NTS N° 102- Minsa /DGSP-V. 01. "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), aprobada en setiembre 2013, señala 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).
- El Scottish Medicines Consortium (SMC) de escocia recomienda el uso de darunavir en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años con al menos 20 kg de peso corporal que han fracasado en más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa. El darunavir está en el Formulario Nacional Británico para Niños en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, la infección del VIH resistentes a otros inhibidores de la proteasa en los niños tratados previamente con antirretrovirales.<sup>39</sup>

## 8. EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA

- La OMS menciona que los costos de los antirretrovirales de tercera línea tales como DRV, ETV y RAL, no están bien establecidos por los recursos limitados, pero suponen que sean superiores a los regímenes de primera línea y segunda línea.
- Según información de ESNITSS los casos de darunavir se ha incrementado cada año desde el 2011 como se puede observar el resumen en la tabla 1 y en el anexo 1.

**Tabla 1**  
Número de Casos Adultos

	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Número de Casos</b>					
Darunavir 300 mg	2	5	17	45	90
<b>Nuevos Ingresos</b>					
Darunavir 300 mg	-	3	12	28	45

Fuente: Información ESNITSS

La ESNITSS informa que hasta octubre del 2014 tiene 30 pacientes que reciben darunavir 300 mg que se detalla en la anexo 2 y estima que para diciembre del 2014 serán 45 pacientes y para el 2015 se proyectan 90 pacientes. Así mismo informa que 08 pacientes que usan inhibidores de proteasa con doble refuerzo en los esquemas de tratamiento migraran a darunavir.<sup>40</sup>

<sup>39</sup> Scottish Medicines Consortium. Prezista (darunavir). Fecha de accesos: octubre 2014. Disponible en: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/861\\_13\\_darunavir\\_Prezista/darunavir\\_Prezista](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/861_13_darunavir_Prezista/darunavir_Prezista)

<sup>40</sup> Benites C. Información de Antiretrovirales de Tercera línea. ESNITSS

- Ricse D<sup>41</sup>, evaluó el abastecimiento de Darunavir para el presente año 2014 realizado por Dares para 69 pacientes, siendo la proyección actual 45 pacientes, sobrealoró el consumo por los pacientes y menciona que ESNITSS no toma una posición conservadora y esto podría desembocar en un mal uso de los recursos.

**Tabla 2**  
Análisis de Escenarios

	Optimista	Moderado	Pesimista
<b>Número de Casos</b>			
Darunavir 300 mg.	67	78	90
<b>Precios Unitarios</b>			
Darunavir 300 mg.	13.78	13.78	14.47

Fuente: SEACE e Información ESNITSS. Elaboración Propia.

Según la tabla 2 considera que la solicitud de Darunavir es "pesimista" porque es el escenario más perjudicial, pues implica un mayor número de pacientes que sufrieron un avance en su enfermedad y también por falta de información sobre cálculo de sus proyecciones.

**Tabla 3**  
Costos por Medicamento

	Optimista	Moderado	Pesimista
<b>Número de Tabletas</b>			
Darunavir 300 mg.	48,910	56,940	65,700
<b>Costo Total</b>			
Darunavir 300 mg.	1,347,959.60	1,569,266.40	1,901,226.60

Fuente: SEACE e Información ESNITSS. Elaboración Propia.

En la tabla 3 muestra el escenario expresado en unidades monetarias, tras multiplicar el número de casos por el precio unitario y la dosificación anual por paciente. Observo que la diferencia entre escenario se aproxima 200,000 soles.

<sup>41</sup> Ricse D. Análisis de los costos para la adquisición de medicamentos Antirretrovirales para el periodo 2015.



### Costo del Tratamiento con Darunavir 300 mg vs Atazanavir 300 mg

Medicamento	Dosis diaria (mg)	Precio <sup>42</sup> Unidad Tab S/.	Cantidad Tab mes por paciente	Costo mes por paciente	Cantidad Tab anual por pacientes	Costo año s/. (1 paciente)
Darunavir tableta	1200	13.83	120	1659.6	1440	19915.2

Medicamento	Dosis diaria (mg)	Precio <sup>29</sup> Unidad Tab S/.	Cantidad Tab mes (90 pacientes)	Costo mes S/. (90 pacientes)	Cantidad Tab anual (90 pacientes)	Costo año s/. (90 pacientes)
Darunavir tableta	1200	13.83	10800	149,364	129600	1'792,368

Los consumos de Darunavir por DIRESA anexo 3 y años ver anexo 4.

### 9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

1. La ESN ITS VIH/SIDA solicita Darunavir de 300 mg para 90 casos de pacientes para el tratamiento de la infección por el VIH en niños, adolescentes y adultos con experiencia previa a los antirretrovirales<sup>43</sup>.
2. La ESNITSS ha informado hasta octubre del 2014 que tiene 30 pacientes que reciben darunavir 300 mg y que se proyecta para diciembre del 2014 tener 45 pacientes y según sus propias estimaciones el 2015 serán 90 pacientes<sup>44</sup>.
3. **FDA y EMA:** Darunavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de la inmunodeficiencia Humana (VIH-1) EN combinación con otros tratamientos antirretrovirales en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 3 años de edad y con al menos 15 kg de peso corporal.
4. Darunavir no está considerado en la 4° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños de la organización Mundial de la Salud y en la Lista Modelo de medicamento esenciales para adultos número 18 .
5. Los diferentes estudios han demostrado que darunavir/ritonavir 600 /100 mg tiene una buena respuesta virológica e inmunológica
6. En cuanto a seguridad se ha comparado con LPV/r, ATV/r y otros inhibidores de proteasa, tienen menos eventos adversos.
7. La prueba de genotipificación debe realizarse en pacientes que se presentan con un segundo o tercer fracaso terapéutico previa autorización del experto en enfermedades infecciosas o VIH-SIDA

<sup>42</sup> 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/>

<sup>43</sup> Informe N°70 -2014-ESN PC ITS-VIH-SIDA-DSS-DGSP/MINSA. Medicamentos no considerados en no PNUME

<sup>44</sup> Informe 93-2014- ESN PC ITS-VIH-SIDA-DSS-DGSP/MINSA. Medicamentos no considerados en no PNUME



8. La evidencia señala que los pacientes con fracaso es imperativo efectuar un estudio de resistencia para adecuar el nuevo tratamiento antirretroviral al perfil de mutaciones de VIH.
9. Las estimaciones de número de casos para la compra de medicamentos deben tener como base supuestos numéricos y no únicamente teóricos. Sólo así puede elaborarse adecuadamente un análisis de escenario y verificar toda la información planteada. Se recomienda tener una estimación moderada de 78 casos, de acuerdo a lo observado del consumo del año anterior que no llegan a consumir la proyección solicitada.
10. La solicitud de la compra de medicamentos deben tener en cuenta los inventarios actuales.
11. Darunavir es un medicamento relativamente nuevo en el mercado por lo que se aconseja un estricto monitoreo para controlar su efectividad y seguridad, en caso se sospechara de reacciones adversas se procedería a su respectiva notificación.
12. En base a la información revisada, existe evidencia de eficacia del uso de darunavir 300 mg tableta para el tratamiento de la infección por el VIH en niños, adolescentes y adultos con experiencia previa a los antirretrovirales, en base a los resultados de pruebas que garanticen resistencia (genotipificación).
13. En este sentido, es opinión de esta Dirección General justificar la utilización del medicamento Darunavir 300mg tableta, requerido por la Dirección General de Salud de las Personas, solo para el tratamiento de los pacientes con fracaso a esquemas de segunda línea, y siempre que se establezcan mecanismos que garanticen una correcta selección de los pacientes con previa autorización de un comité responsable de la selección del esquema de tercera línea, en base a los resultados de la prueba de resistencia (genotipificación); así como el monitoreo periódico de los pacientes que ingresan, se encuentran bajo tratamiento y presenten reacciones adversas por el tratamiento, a fin de evitar el fracaso a esta terapia.
14. Con respecto al número de casos, corresponde a la Estrategia Sanitaria su determinación así como las medidas necesarias para evitar la pérdida económica asociada a este medicamento (debido a su alto costo que representa el tratamiento con este fármaco)



### ANEXO 1

#### Número de Pacientes Adultos por Medicamento Antirretroviral a nivel de DISA/DIRESA/GERESA al mes de Octubre 2014

DISA/DIRESA/GERESA	Mes de Aprobación de Esq Tto	RALTEGRAVIR 400 mg TAB	DARUNAVIR 300 mg TAB	ETRAVIRINA 100 mg TAB
DIRESA AMAZONAS	Set-14	1		
DIRESA AREQUIPA	Jun-14	1		
DIRESA CALLAO	Nov-11		1	
DIRESA CALLAO	Dic-12	1	1	1
DIRESA CALLAO	Mar-13	2	2	
DIRESA CALLAO	Set-13	1		
DIRESA CALLAO	Nov-13		1	
DIRESA CALLAO	Feb-14	1	1	
DIRESA CALLAO	Jun-14	2	1	2
DIRESA CALLAO	Jul-14	1		
DIRESA CALLAO	Ago-14	1	1	1
DIRESA CALLAO	Oct-14	1		
DIRESA CUSCO	Feb-14	1		
DIRESA CUSCO	Jul-14		1	
DIRESA HUANCVELICA	Oct-14	1		
DIRESA HUANUCO	Jul-14	1		
DIRESA JUNIN	Jul-14			1
DIRESA JUNIN	Oct-14	1	1	
DIRESA LA LIBERTAD	Feb-14		1	
DIRESA LA LIBERTAD	Jul-14	1		
DIRESA LAMBAYEQUE	Jul-13	2	1	
DIRESA LAMBAYEQUE	Feb-14	1		
DIRESA LIMA	Set-13	1	1	
DIRESA LIMA	Oct-14	1		
DIRESA MOQUEGUA	Jul-14	1		
DIRESA PIURA	Jul-13	1	1	
DIRESA PIURA	Oct-13	1		
DIRESA PIURA	Feb-14			1
DIRESA PIURA	Abr-14			1
DIRESA PIURA	Ago-14	1		
DISA II LIMA SUR	Mar-13	1		
DISA II LIMA SUR	Jul-13	1		
DISA II LIMA SUR	Ago-13			1
DISA II LIMA SUR	Mar-14	1		
DISA II LIMA SUR	Jun-14	1	1	
DISA II LIMA SUR	Jul-14	1		
DISA II LIMA SUR	Ago-14	2	1	
DISA IV LIMA ESTE	Set-14	1		
DISA IV LIMA ESTE	Oct-14	1	1	
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Nov-11	1	1	
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Abr-12	1	1	
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Jul-12	1	1	
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Mar-13	3	1	
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	May-13	1	1	
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Jun-13	2	2	1
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Ago-13	1		
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Oct-13	2	1	
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Dic-13	3	1	
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Feb-14	1		
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Mar-14	4	1	
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Jun-14	3		3
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Jul-14	5	2	2
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Ago-14	3		1
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Set-14	1		
DISA V LIMA CIUDAD (IGSS)	Oct-14	1	1	2
<b>Total general</b>		<b>68</b>	<b>30</b>	<b>17</b>

Fuente: Base de datos\_ESNITSS



## ANEXO 2

### Relación de Pacientes Adultos que reciben Medicamentos Antirretrovirales de Tercera Línea por el Ministerio de Salud

Nº	DISA/DIRESA/GERESA	ESTABLECIMIENTO DE SALUD	CODIGO	FECHA APROBACION	ESQUEMA APROBADO
1	DIRESA CALLAO	HOSPITAL NAVAL	CCAE07051964	04/11/2011	TDF+3TC+EFV+DRV+rtv
2	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL CAYETANO HEREDIA	RIRE22041968	04/11/2011	TDF+3TC+RAL+DRV+rtv
3	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL DOS DE MAYO	DADI07061973	06/04/2012	TDF+AZT+3TC+RAL+DRV+rtv
4	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA	PVMA13021973	06/07/2012	TDF+AZT+3TC+RAL+DRV+rtv
5	DIRESA CALLAO	HOSPITAL NAVAL	MSJCM28051965	21/12/2012	RAL+DRV+rtv+MVC
6	DIRESA CALLAO	HOSPITAL NAVAL	AOEA09021972	21/12/2012	TDF+ATV+rtv+Etravirina
7	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL SANTA ROSA	FVH11101986	01/03/2013	TDF+3TC+ATV+rtv+RAL
8	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL DOS DE MAYO	MCFR10081990	15/03/2013	TDF+3TC+RAL
9	DISA II LIMA SUR	HOSPITAL MARIA AUXILIADORA	NREM11011981	15/03/2013	TDF+ATV+rtv+RAL
10	DIRESA CALLAO	HOSPITAL D.A. CARRION	LRTM07101963	15/03/2013	TDF+3TC+RAL+DRV+rtv
11	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL CAYETANO HEREDIA	SSLE14121977	17/05/2013	AZT+3TC+EFV+DAR+rtv+RAL
12	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA	HTLD28101975	15/03/2013	DRV+rtv+RAL+EFV
13	DIRESA CALLAO	HOSPITAL D.A. CARRION	HCDM17091976	15/03/2013	DRV+rtv+RAL+EFV
14	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL CAYETANO HEREDIA	RSJH01081967	21/06/2013	TDF+DRV+rtv+RAL
15	DISA V LIMA CIUDAD	INMENSA	ARFA06041972	21/06/2013	DRV +rtv+RAL+Etravirina
16	DIRESA LAMBAYEQUE	HOSPITAL LAS MERCERES	YPJ25091962	19/07/2013	LPV/rtv+RAL
17	DIRESA LAMBAYEQUE	HOSPITAL LAS MERCERES	BMJW07051961	19/07/2013	DRV+rtv+RAL
18	DIRESA PIURA	HOSPITAL SANTA ROSA PIURA	SVJE21081982	19/07/2013	TDF+3TC+RAL+DRV+rtv
19	DISA II LIMA SUR	HOSPITAL MARIA AUXILIADORA	CRJM18121977	20/07/2013	ATV+rtv+RAL
20	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL CAYETANO HEREDIA	MBCA17111995	09/08/2013	LPV/rtv+RAL
21	DISA II LIMA SUR	ASOCIACION CIVIL IMPACTA - Sede Barranco	MAFJ26041972	16/08/2013	TDF+ATV+rtv+ Etravirina
22	DIRESA LIMA	HOSPITAL REZOLA CAÑETE	QAFJ28111982	06/09/2013	TDF+3TC+RAL+DRV+rtv
23	DIRESA CALLAO	HOSPITAL SAN JOSE DEL CALLAO	MMBE21031956	06/09/2013	LPV/rtv+RAL
24	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL DOS DE MAYO	CRKG14091993	04/10/2013	LPV/rtv+RAL
25	DIRESA PIURA	HOSPITAL SANTA ROSA PIURA	MEJA16061979	04/10/2013	LPV/rtv+RAL
26	DISA V LIMA CIUDAD	VIA LIBRE	CBA	04/10/2013	AZT/3TC+RAL+DRV+rtv
27	DIRESA CALLAO	HOSPITAL D.A. CARRION	ADMFO4081974	28/11/2013	DAR+rtv+TDF+ABC
28	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL SANTA ROSA	MMLM17121963	06/12/2013	TDF+3TC+RAL
29	DISA V LIMA CIUDAD	INEN	PMAJ13061934	06/12/2013	DAR+rtv+RAL+3TC
30	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA	MMAD18071995	20/12/2013	TDF+RAL+LPV/rtv
31	DIRESA LAMBAYEQUE	HOSPITAL LAS MERCERES	MAA010031979	07/02/2014	LPV/rtv+RAL
32	DIRESA LA LIBERTAD	HOSPITAL TRUJILLO	APLA05091951	21/02/2014	TDF + 3TC+DRV+rtv
33	DIRESA CUSCO	HOSPITAL ANTONIO LORENA	ECHH25091980	21/02/2014	RAL + LPV/rtv
34	DIRESA PIURA	HOSPITAL SANTA ROSA PIURA	IGMJ17101955	21/02/2014	LPV/rtv + Etravirina
35	DIRESA CALLAO	HOSPITAL D.A. CARRION	SCJM30041972	21/02/2014	RAL + 3TC + LPV/rtv
36	DIRESA CALLAO	HOSPITAL D.A. CARRION	CAMO25091961	21/02/2014	DRV/rtv + TDF + 3TC
37	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA	VRKC17051994	21/02/2014	RAL + LPV/rtv
38	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL DOS DE MAYO	EBYY23021980	07/03/2014	RAL + LPV/rtv
39	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL DOS DE MAYO	GCFH01031963	07/03/2014	RAL + LPV/rtv
40	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL SANTA ROSA	PVGB10041982	07/03/2014	RAL + LPV/rtv
41	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL CAYETANO HEREDIA	HMVA08121996	21/03/2014	DAR/rtv +RAL +EFV
42	DISA II LIMA SUR	ASOCIACION CIVIL IMPACTA - Sede Barranco	QHJA20041990	21/03/2014	RAL + LPV/rtv





N°	DISA/DIRESA/GERESA	ESTABLECIMIENTO DE SALUD	CODIGO	FECHA APROBACION	ESQUEMA APROBADO
43	DIRESA PIURA	HOSPITAL SANTA ROSA PIURA	PPJV23111973	25/04/2014	TDF+3TC+Etravirina
44	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL SANTA ROSA	SMLF15051993	06/06/2014	AZT/3TC + RAL (doble dosis)
45	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL DOS DE MAYO	CCWO12081974	06/06/2014	RAL + LPV/rtv
46	DIRESA CALLAO	HOSPITAL NAVAL	MRJP26091977	06/06/2014	TDF+Etravirina/ATV/rtv
47	DIRESA CALLAO	HOSPITAL D.A. CARRION	VRCA06011973	20/06/2014	DRV/rtv+Etravirina + RAL
48	DIRESA CALLAO	HOSPITAL D.A. CARRION	MFEM16061972	20/06/2014	RAL + 3TC + LPV/rtv
49	DISA II LIMA SUR	HOSPITAL MARIA AUXILIADORA	CDMC22101972	20/06/2014	DRV/rtv + RAL
50	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL SANTA ROSA	CCRG25051967	20/06/2014	Etravirina + LPV/rtv
51	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL SANTA ROSA	CAJI04101976	20/06/2014	TDF + Etravirina + LPV/rtv
52	DIRESA AREQUIPA	HOSPITAL III GOYENEICHE	CBMD22091958	20/06/2014	TDF + 3TC + RAL
53	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL CAYETANO HEREDIA	HLLR 18051996	20/06/2014	TDF + Etravirina + 3TC
54	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL DOS DE MAYO	NRMA20101965	04/07/2014	TDF + 3TC(o FTC) + AZT + DRV + RTV + RAL
55	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL DOS DE MAYO	MSMA14071980	04/07/2014	TDF + LPV/rtv + RAL
56	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL DOS DE MAYO	ASJM06111984	04/07/2014	TDF + LPV/rtv + RAL
57	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL SANTA ROSA	GLGR01091991	03/07/2014	RAL + LPV/rtv + TDF
58	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL CAYETANO HEREDIA	DMMA17101974	18/07/2014	DRV/RTV/RAL/ETV
59	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL SANTA ROSA	LAI016021991	18/07/2014	TDF/3TC/ETV
60	DISA II LIMA SUR	HOSPITAL MARIA AUXILIADORA	CJMV14101987	18/07/2014	TDF/3TC/RAL
61	DIRESA JUNIN	HOSPITAL LA MERCED	TTTT17031986	18/07/2014	ETV/LPV/rtv
62	DIRESA LA LIBERTAD	HOSPITAL NACIONAL DOCENTE TRUJILLO	PMCA11111961	18/07/2014	LPV/rtv/RAL
63	DIRESA CUSCO	HOSPITAL REGIONAL DE CUSCO	GRIN18061982	18/07/2014	DRV/RTV/ABC/3TC
64	DIRESA CALLAO	HOSPITAL D.A. CARRION	PDGE24031990	18/07/2014	AZT/3TC/RAL
65	DIRESA MOQUEGUA	HOSPITAL REGIONAL MOQUEGUA	CCC17071983	18/07/2014	RALLPV/rtv
66	DIRESA HUANUCO	HOSP HERMILIO VALDIZAN MEDRANO	TPEM21061987	18/07/2014	RALLPV/rtv
67	DISA II LIMA SUR	HOSPITAL MARIA AUXILIADORA	RPM007021955	08/08/2014	RALDRV/RTV/Ddi
68	DIRESA CALLAO	HOSPITAL D.A. CARRION	ASE20031977	22/08/2014	DRV/RTV/RAL/ETV
69	DIRESA PIURA	HOSPITAL SANTA ROSA PIURA	LTAJ15051987	22/08/2014	LPV/rtv/RAL
70	DISA II LIMA SUR	ASOCIACION CIVIL IMPACTA - Sede Barranco	BCB14121979	22/08/2014	LPV/rtv/RAL
71	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL DOS DE MAYO	VBJA13071989	22/08/2014	ETV/LPV/rtv
72	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL DOS DE MAYO	PCJR05071971	22/08/2014	LPV/rtv/RAL
73	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL SANTA ROSA	GRDJ23021985	22/08/2014	RAL/3TC/LPV/rtv
74	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL CAYETANO HEREDIA	BCLA20011980	22/08/2014	TDF/3TC/LPV/rtv/RAL
75	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL DOS DE MAYO	MCFA19061988	05/09/2014	LPV/rtv/RAL
76	DISA IV LIMA ESTE	HOSPITAL HIPOLITO UNANUE	D55-06121996	05/09/2014	LPV/rtv/RAL
77	DIRESA AMAZONAS	HOSPITAL DE APOYO BAGUA	MJP	19/09/2014	LPV/rtv/RAL
78	DIRESA CALLAO	HOSPITAL NAVAL	APDO08111948	03/10/2014	AZT+3TC+RAL
79	DISA IV LIMA ESTE	HOSPITAL HIPOLITO UNANUE	CCRD21051968	03/10/2014	RAL+DRV/rtv
80	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA	SGKB07091996	17/10/2014	TDF+LPV/rtv+ETV+3TC
81	DIRESA JUNIN	HOSPITAL REG DOC CLINICO QXD.A.C.	QPNA01111961	17/10/2014	TDF+3TC+DRV/rtv
82	DISA V LIMA CIUDAD	HOSPITAL ARZOBISPO LOAYZA	CEDA18081981	17/10/2014	RAL+DRV/rtv+ETV
83	DIRESA LIMA	HOSPITAL REZOLA CAÑETE	CCAB09111988	17/10/2014	LPV/rtv+RAL
84	DIRESA JUNIN	HOSPITAL REG DOC CLINICO QXD.A.C.	JCJD09111969	17/10/2014	LPV/rtv+RAL
85	DIRESA HUANCAVELICA	HOSPITAL REGIONAL HUANCAVELICA	MSEE04011981	17/10/2014	LPV/rtv+RAL

Fuente: Base de datos\_ESNITSS

**ANEXO 3****Información de producto desde Enero 2010 hasta el mes de Julio 2014****DARUNAVIR 300 MG TABLETA**

<b>DIRESA</b>	<b>CONSUMO TOTAL DE ENE10 A JUL14</b>	<b>STOCK FINAL A JUL14</b>
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
<b>Total general</b>	<b>91442</b>	<b>124980</b>
	<b>91442</b>	<b>31884</b>

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

**ANEXO 4**

<b>AÑO DE CONSUMO</b>	<b>CONSUMO ANUAL</b>
2011	5991
2012	10856
2013	31790
2014	42805
<b>Total general</b>	<b>91442</b>

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