



## INFORME TECNICO

### EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y ANÁLISIS ECONÓMICO DE TENOFOVIR / EMTRICITABINA EN EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANO (VIH)

UNIDAD ADMINISTRATIVA ESPECIAL  
COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD  
UAE – CRES

Bogotá, D.C., Noviembre de 2011



## TABLA DE CONTENIDO

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>1 RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>2 PREGUNTA (S) DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>3 DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA</b> .....	<b>5</b>
<b>4 REVISIONES RELACIONADAS CON LAS TECNOLOGÍAS A EVALUAR</b> .....	<b>7</b>
4.1 INDICACIÓN INVIMA .....	10
4.2 INDICACIÓN CRES .....	10
<b>5 EVIDENCIA E INTERPRETACIÓN</b> .....	<b>10</b>
5.1 BÚSQUEDA DE EVIDENCIA CIENTÍFICA .....	10
5.2 TIPOS DE ESTUDIO SELECCIONADOS .....	10
5.3 TIPOS DE PARTICIPANTES EN LOS ESTUDIOS.....	11
5.4 TIPOS DE INTERVENCIONES .....	11
5.5 MEDIDAS RESULTADO .....	11
5.6 MÉTODOS DE BÚSQUEDA .....	11
5.7 RECOLECCIÓN DE DATOS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD .....	11
5.8 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA DE EVIDENCIA .....	13
<b>6 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD</b> .....	<b>20</b>
<b>7 ANÁLISIS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA</b> .....	<b>21</b>
<b>8 LIMITACIONES Y ALCANCE DE LA EVALUACIÓN</b> .....	<b>20</b>
<b>9 CONCLUSIONES DEL GRUPO EVALUADOR</b> .....	<b>22</b>
<b>10 RECOMENDACIÓN FINAL</b> .....	<b>23</b>
<b>11 ANEXOS</b> .....	<b>23</b>
11.1 ANEXO NO. 1. ESTUDIOS CIENTÍFICOS EXCLUIDOS POR CALIDAD .....	24
11.1.2 Anexo no. 1. Estudios Económicos excluidos por calidad .....	24
11.2 ANEXO NO. 2. ANÁLISIS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍAS EN SALUD .....	24
<b>12 BIBLIOGRAFÍA</b> .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.



## Introducción

Para el cumplimiento de las funciones señaladas para la UAE CRES por la Ley 1122 de 2007 y la Ley 1438 de 2011, en relación con la actualización integral y sistemática del Plan Obligatorio de Salud, fue aprobada en sesión de Comisión del 02 de Junio de 2011 la Metodología para la Actualización Integral del Plan Obligatorio de Salud del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Esta metodología incluye como uno de sus procesos fundamentales la evaluación de tecnologías para las Tecnologías Incluidas en el POS Actual, para Tecnologías Potencialmente Obsoletas y Evaluación de Nuevas Tecnologías.

El presente Informe Técnico se enmarca en el procedimiento de Evaluación de nuevas tecnologías, para el cual la UAE- CRES realizó un proceso de priorización donde se estableció una lista de tecnologías agrupadas por indicaciones basadas en las necesidades de salud de la población. En consecuencia las evaluaciones se realizan para una o varias tecnologías simultáneamente frente a una indicación específica.

Este Informe Técnico realiza una revisión de la evidencia relacionada con efectividad, seguridad y costo efectividad de Tenofovir / Emtricitabina en el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH) con el fin de aportar un concepto técnico – científico desde la evidencia para que sirva de soporte a la CRES para el análisis y toma de decisiones para la actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS).

## 1 Resumen

**Objetivo:** Revisar la evidencia respecto a la efectividad, seguridad y costo efectividad del uso de Tenofovir y Emtricitabina en el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH), con el objetivo de evaluar su posible incorporación en el POS Colombiano.

**Problema de investigación:** Ante el panorama de incluir nuevas tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud Colombiano, la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH), corresponden a unas de las patologías priorizadas en función de su alta carga de enfermedad por lo que se busca estudiar la evidencia disponible relacionada con Tenofovir y/o Emtricitabina como tratamiento seguro efectivo y costo efectivo en pacientes con VIH.

**Metodología:** ¿Cuál es la evidencia científica sobre efectividad, seguridad y costo efectividad de Tenofovir / Emtricitabina como tratamiento seguro, efectivo y costo efectivo en pacientes con VIH, y que tipo de recomendación permite realizar respecto a su incorporación en el plan de beneficios para Colombia (POS)?

**Resultados:** En la revisión de la literatura se encontró evidencia que relaciona el Tenofovir / Emtricitabina en el tratamiento del VIH o, fue posible dar un concepto de efectividad y seguridad para ellos. Para un total de 3 guías y 6 ECAS.



## Conclusiones:

### EFFECTIVIDAD

La efectividad fue medida al final del estudio como la disminución a menos de 50 copias /ml, que según reporte fue de 68% vs 67% Emtricitabina / Tenofovir Vs. Abacavir / lamivudina respectivamente. **Nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación B**

### SEGURIDAD

En referencia a la seguridad reporto Stellbrink HJ et al, existe una mayor pérdida de densidad ósea en el grupo de Tenofovir / Emtricitabina (6%) comparado con que en el grupo de Abacavir-lamivudina durante un 48 semanas de período. **Nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación B.**

## 2 Pregunta (s) de Investigación

Según la ONU-SIDA, se estima que hay 33,3 millones [31,4 millones-35,3 millones] personas que viven con el VIH para finales de 2009, en comparación con 26,2 millones [24,6 millones- 27,8 millones] en 1999, observándose un aumento del 27%. Aunque el número anual de nuevas infecciones de VIH ha ido disminuyendo constantemente desde finales de 1990, esta disminución está nivelado por la reducción de muertes relacionadas con SIDA debido a la una escala significativa de la terapia antirretroviral durante los últimos años. La estimación del número de personas que viven con el VIH para el año 2008 fue de 33,4 millones [31,1 millones-35,8 millones], publicada en la epidemia de SIDA: Noviembre de 2009, a 32,8 millones [30,9 millones-34.7 millones], lo que está dentro de la rango de incertidumbre de la estimación anterior. El número estimado de niños que viven con el VIH aumentó de 2,5 millones de [1,7 millones-3,4 millones] en 2009. La proporción de mujeres que viven con VIH se ha mantenido estable, ligeramente inferior al 52% del total mundial.(3)

Para finales del año 2003 y con base en los reportes de ONUSIDA, la prevalencia general estimada para Colombia era de 0.42%. Sin embargo, varios estudios de seroprevalencia realizados en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) han encontrado tasas de que fluctúan entre el 10 y el 18%, lo cual evidencia que la epidemia está aún concentrada en hombres que tienen prácticas homo y bisexuales. Para las personas entre 15 y 49 años la prevalencia estimada es de 0.7%, con un estimado de 171.504 casos (4).

Basados en lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la evidencia científica sobre efectividad, seguridad y costo efectividad Tenofovir y/o Emtricitabina como tratamiento seguro efectivo y costo efectivo en pacientes con VIH, y que tipo de recomendación permite realizar respecto a su incorporación en el plan de beneficios para Colombia (POS)? (ver tabla 1)



**Tabla 1 Componentes de la metodología PECO**

COMPONENTES	CONTENIDO
Pacientes-consumidores-participantes	Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de VIH positivo.
Exposición	Tenofovir: <i>Adultos</i> : La dosis recomendada es de 300mg (un comprimido), administrado una vez al día por vía oral, acompañado de alimentos. <i>Niños y adolescentes</i> : No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de este medicamento en pacientes menores de 18 años. No debe administrarse a niños o adolescentes hasta que no se disponga de más datos que describan la seguridad y eficacia de Tenofovir disoproxil fumarato en pacientes menores de 18 años. (5) Emtricitabina: <i>Adultos</i> : La dosis recomendada es de un comprimido (500mg), tomado por vía oral, una vez al día. Para optimizar la absorción de Tenofovir, se recomienda que sea tomado con alimentos. Incluso una comida ligera mejora la absorción de Tenofovir desde el comprimido de combinación. (7)
Comparación	No se establece un único comparador en el POS
Resultados (Outcomes)	Aumento de cédulas CD4, aumento del tiempo libre de progresión de la enfermedad, reducción de replicas virales

### 3 Descripción de la tecnología

#### TENOFOVIR (5)

**Grupo farmacoterapéutico:** Antirretroviral para uso sistémico.

**Mecanismo de acción:** Metabolito activo difosfato de Tenofovir inhibe transcriptasa inversa de VIH-1.

#### Indicaciones terapéuticas

El Tenofovir está indicado, en combinación con otros agentes antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por el VIH-1.

#### Contraindicaciones

Según el INVIMA, el Tenofovir se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a cualquiera de los componentes del producto. Precauciones generales: acidosis láctica /hepatomegalia grave con esteatosis. Pacientes coinfectados con VIH-1 y el virus b de la hepatitis. Es recomendable que en todo sujeto infectado por el VIH-1 se descarte la coinfección con el Virus B de la hepatitis (VBH) antes de iniciar tratamiento antirretroviral. El Tenofovir no está aprobado en el tratamiento de la infección crónica por VBH ni se ha documentado la seguridad y eficacia del Tenofovir en pacientes coinfectados por ambos virus.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis b en pacientes coinfectados con el VIH-1 y el VBH que suspenden el tratamiento con Tenofovir. En todo sujeto coinfectado con estos dos virus que suspenda el tratamiento con Tenofovir deberá efectuarse un monitoreo periódico clínico y evaluaciones de la función hepática hasta algunos meses después de esta



suspensión. Puede ser recomendable iniciar tratamiento específico contra el VBH en esta circunstancia. Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.

El Tenofovir se elimina principalmente por los riñones. Se han notificado casos de trastornos renales, entre ellos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso de Tenofovir. Se recomienda el ajuste del intervalo de dosificación de Tenofovir y la vigilancia estricta de la función renal en todos los pacientes con una depuración de la creatinina <50ml/min. No hay información sobre la inocuidad ni la eficacia en los pacientes con disfunción renal que hayan recibido Tenofovir siguiendo estas pautas de dosificación, por lo que el beneficio potencial del tratamiento con Tenofovir debe evaluarse en relación con el posible riesgo de la toxicidad renal. Se debe evitar el uso de Tenofovir con el uso reciente o concomitante de un medicamento nefrotóxico.

Administración concomitante de productos relacionados. Tenofovir no debe utilizarse en asociación con los productos de asociación de dosis fijas Tenofovir/Emtricitabina, ya que el Tenofovir disoproxil fumarato es un componente de estos productos. Disminución de la densidad del mineral óseo. Redistribución de las grasas. Síndrome de reconstitución inmunológica se han reportado casos de este síndrome en personas infectadas con el VIH que reciben medicamentos antirretrovirales, incluyendo al Tenofovir. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune se recupera pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas subyacentes o residuales por agentes como el *Mycobacterium avium*, *Citomegalovirus*, *Pneumocystis jirovecii* o el bacilo de la tuberculosis, que pueden ameritar de evaluación y tratamiento específicos.

### Formas farmacéuticas autorizadas en Colombia

Se listan solo aquellas con registro vigente, y se omiten marcas comerciales.(6)

TENOFOVIR	TABLETAS 300 MG	Vigente
TENOFOVIR+EMTRICITABINA	TABLETAS 300MG + 200MG	Vigente

### Dosis

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

*Adultos:* La dosis recomendada es de 245mg (un comprimido), administrado una vez al días por vía oral, acompañado de alimentos.

### Seguridad



La evaluación de las reacciones adversas de Tenofovir disoproxil fumarato se basa en los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. Todas las reacciones adversas se presentan en la siguiente tabla (5):

<b>Reacciones adversas reportadas</b>	
Frecuencia	Tenofovir disoproxil fumarato
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente:	Hipofosfatemia
Poco frecuente:	Hipopotasemia
Rara:	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Mareos
Frecuente:	Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea, emesis, náuseas.
Frecuente:	Dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuente:	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuente:	incremento de transaminasas
Rara:	Esteatosis hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuente:	exantema
Rara:	angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuente:	rabdomiolisis <sup>1</sup> , debilidad muscular
Rara:	Osteomalacia (manifestada como dolor de oseo y que contribuye rara vez a fracturas), miopatía
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuente:	Incremento de creatinina
Rara:	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi), nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda), diabetes insípida nefrogénica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuente:	Astenia
Frecuente:	Cansancio

EMTRICITABINA (7)

**Grupo farmacoterapéutico:**

Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones de VIH, combinaciones.



### **Mecanismo de acción:**

Emtricitabina es un análogo nucleósido de citidina. Tenofovir disoproxil fumarato se transforma in vivo en Tenofovir, que es un análogo nucleósido monofosfato (nucleótido), de adenosina monofosfato. Ambos, emtricitabina y Tenofovir, tienen actividad específica frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2) y frente al virus de la hepatitis B.

Emtricitabina y Tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato y Tenofovir difosfato, respectivamente. Estudios in vitro han mostrado que tanto emtricitabina como Tenofovir pueden ser completamente fosforilados cuando se combinan juntos en las células. Emtricitabina trifosfato y Tenofovir difosfato inhiben competitivamente la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo la interrupción de la cadena de ADN.

Tanto emtricitabina trifosfato como Tenofovir difosfato son inhibidores débiles de las polimerasas del ADN de los mamíferos y no hay ninguna evidencia de toxicidad mitocondrial in vitro o in vivo.

### **Indicaciones terapéuticas:**

Está indicado en la terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de adultos de 18 años de edad o mayores, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

### **Contraindicaciones:**

Según el INVIMA se han presentado contraindicaciones en pacientes con hipersensibilidad a las sustancias activas Emtricitabina y Tenofovir y cualquiera de sus excipientes. Precauciones y advertencias: acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis: se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo algunos casos de muerte con el empleo de los análogos nucleótidos solos o en combinación con otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se ha observado en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Debe tenerse especial precaución cuando se administran análogos nucleósidos a un paciente con factores de riesgo conocidos para enfermedad del hígado; sin embargo, también se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos. El tratamiento debe suspenderse en cualquier paciente que presenta datos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o de hepato-toxicidad importante (entre los cuales se puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de elevaciones importantes de transaminasas). Pacientes con infección concomitante por VIH y virus de la hepatitis B (VHB): se recomienda que todos los pacientes con VIH sean examinados en busca del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. No está





indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis b y no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes infectados concomitantemente con VHB y VIH. La función hepática debe monitorearse de manera muy estrecha con observación clínica y pruebas de laboratorio, por lo menos durante varios meses en aquellos pacientes que discontinúan el tratamiento y que están infectados concomitantemente con VIH y VHB. Si es conveniente, se puede justificar el inicio del tratamiento para la hepatitis B. Daño renal: la Emtricitabina y Tenofovir se eliminan principalmente por el riñón. Se recomienda ajustar el intervalo de la dosis de tratamiento en todos los pacientes con depuración de creatinina de 30-49 ml/min. No se debe administrar a los pacientes que tienen depuración de creatinina menor de 30 ml/min ni a los pacientes que requieren hemodiálisis. Se ha reportado daño renal, incluso casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia severa), asociados con el uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato (véase restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia reacciones adversas, experiencia en pos-comercialización). La mayoría de estos casos ocurrieron en pacientes con alteraciones sistémicas subyacentes o con enfermedad renal o en los pacientes que toman medicamentos nefrotóxicos, sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo identificables. Debe evitarse tomar el producto concurrentemente con medicamentos nefrotóxicos o luego de haber tomado estos medicamentos en fecha reciente. Aquellos pacientes que tienen factores de riesgo o historia de disfunción renal y los pacientes que están recibiendo medicamentos nefrotóxicos concomitantemente, deben ser vigilados cuidadosamente en busca de alteraciones de la creatinina y del fósforo sérico. Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y la eficacia del producto en pacientes pediátricos. Uso geriátrico: los estudios clínicos de Tenofovir Disoproxil Fumarato o Emtricitabina no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si ellos tenían una respuesta diferente a la de los sujetos más jóvenes. Por lo general, la dosis para los ancianos debe seleccionarse con cautela, teniendo en mente la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca en estos pacientes, así como las enfermedades concomitantes y otros tratamientos con medicamentos. (6)

#### **Forma farmacéutica en Colombia:**

Se listan solo aquellas con registro vigente, y se omiten marcas comerciales.

TENOFOVIR+EMTRICITABINA	TABLETAS 300MG + 200MG	Vigente
-------------------------	---------------------------	---------

#### **Dosis:**

*Adultos:* La dosis recomendada es de un comprimido (500mg), tomado por vía oral, una vez al día. Para optimizar la absorción de Tenofovir, se recomienda que sea tomado con alimentos.



Incluso una comida ligera mejora la absorción de Tenofovir desde el comprimido de combinación.

### **Seguridad:**

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, consideradas posible o probablemente relacionadas con Emtricitabina / Tenofovir disoproxil fumarato, son náuseas y diarrea.

Emtricitabina: no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.(7)

## **4 Revisiones relacionadas con las Tecnologías a Evaluar**

### **4.1 Indicación INVIMA**

Según registro en la base de datos de INVIMA se encontraron las siguientes indicaciones autorizadas para uso en Colombia.

- Tenofovir: indicado, en combinación con otros agentes antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por el VIH-1.
- Emtricitabina: es un medicamento combinado fijo de Emtricitabina y Tenofovir, indicado en terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1).

### **4.2 Indicación CRES**

La Comisión de Regulación en Salud (CRES), solicita la búsqueda de evidencia de Tenofovir / Emtricitabina como tratamiento en pacientes con VIH debido a que estos medicamentos no se encuentran en el plan de beneficios para Colombia.

## **5 Evidencia e interpretación**

### **5.1 Búsqueda de evidencia científica**

A continuación, se describen los pasos llevados a cabo en la búsqueda de la evidencia científica y económica de las tecnologías sanitarias: Tenofovir / Emtricitabina.

### **5.2 Tipos de estudio seleccionados**

Los estudios considerados en la búsqueda fueron: ensayos clínicos, estudios de cohorte, casos y controles, revisiones sistemáticas y estudios económicos, los cuales fueron revisados para su inclusión en el reporte.



### 5.3 Tipos de participantes en los estudios

Se consideraron los estudios que evaluaron pacientes infectados con VIH.

### 5.4 Tipos de intervenciones

Se seleccionaron estudios que evaluarán la tecnología sanitaria: Tenofovir / Emtricitabina como intervenciones o comparadores en los estudios experimentales, observacionales y económicos elegibles.

### 5.5 Medidas resultado

Aumento de los años de vida ganados y mejor calidad de vida, fueron los desenlaces elegidos para el análisis epidemiológico de la eficacia y efectividad. Para el análisis de la seguridad se eligieron eventos adversos por cualquier causa en los estudios seleccionados.

### 5.6 Métodos de búsqueda

Se utilizaron las siguientes bases de datos con descriptores generales y específicos para la búsqueda en sus distintas combinaciones, así:

Se utilizaron como términos MeSH de la búsqueda: effectiveness, AND efficiency, AND (safety/exp OR safety) AND (cost/exp OR cost) AND effectiveness AND of AND (Tenofovir) (Emtricitabine) AND (HIV).

### 5.7 Recolección de datos y evaluación de la calidad

Se utilizó un formato de recolección de datos previamente diseñado en Microsoft Excel® para almacenar los resultados de la búsqueda. Se almacenaron las referencias en el paquete informático EndNote® y se verificó que no existieran duplicados en las diferentes búsquedas. La calidad de los estudios clínicos y epidemiológicos fue evaluada teniendo en cuenta los siguientes interrogantes para cada tipo de estudio:

Ensayos clínicos:

- ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de Paciente, Intervención-comparación y Resultados (Outcomes)
- ¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?
- ¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?
- ¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto el tratamiento recibido? Valorar si el estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados
- ¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?
- ¿Aparte del tratamiento los grupos fueron tratados de igual modo?
- ¿Los resultados relevantes se midieron de forma estandarizada, válida y reproducible?
- ¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inicia el estudio se incluye en el análisis? MAS DEL 80%



- ¿Está seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?
- ¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignado? (análisis por intención de tratar)
- Si el estudio es multicéntrico ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?
- ¿Los resultados del estudio son aplicables a la población objeto?

#### Meta-Análisis:

- ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?
- Valorar la pregunta en términos de paciente, intervención, comparación y resultados (Outcomes)
- ¿Incluye la revisión una descripción de la metodología?
- ¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?
- ¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios individuales?
- Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.
- ¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados?
- Valorar la heterogeneidad (si existe). ¿Se intenta explicar? (análisis de sensibilidad de otros)
- Capacidad del estudio para minimizar sesgos escala++,+,ó -
- ¿El estudio le resulta útil para responder a su pregunta?

#### Casos y controles:

- ¿La revisión plantea una pregunta apropiada y claramente formulada?
- ¿Los casos y los controles se han tomado de las poblaciones comparables?
- ¿Se ha utilizado los mismos criterios de exclusión para los casos y para los controles?
- ¿Qué porcentaje de cada grupo (casos y controles) participó en el estudio?
- ¿Se ha efectuado algún tipo de comparación entre participantes y no participantes con el fin de establecer cuáles son sus similitudes o sus diferencias?
- ¿Están los casos claramente definidos y diferenciados de los controles?
- ¿Están claramente establecido que los controles no son casos?
- ¿Se han tomado medidas para evitar que el conocimiento de la exposición primaria influya en la determinación de los casos?
- ¿Se ha medido la exposición a la intervención de un modo estándar, válido y fiable?
- ¿Se ha identificado y tenido en cuenta adecuadamente en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles?
- Valore además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes.
- ¿Se presenta los intervalos de confianza?

#### Cohortes:

- ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en término de paciente, intervención, comparación y Resultado (Outcomes)
- ¿Son las poblaciones de origen comparables en todo excepto en el factor que se investiga? Ej. ¿Existen sujetos expuestos y no expuestos o sujetos con distintos grados de exposición o con distintos niveles de marcadores pronósticos o con diferentes pronósticos?
- ¿Se indica cuántos de los pacientes a los que se les propuso participar lo hicieron (En cada una de las ramas)?
- ¿Es probable que algunos pacientes padecieran el evento de interés en el momento de iniciarse el estudio? ¿Se tuvo en cuenta en el análisis?
- ¿Qué porcentaje de individuos o de cohortes reclutados en cada rama abandonaron el estudio antes de finalizar?
- ¿Se realiza alguna comparación entre los participantes que completaron el estudio y los que se perdieron para el seguimiento en función de la exposición al factor a estudio?
- ¿Se realiza alguna comparación entre los participantes que completaron el estudio y los que se perdieron para el seguimiento en función de la exposición al factor a estudio?
- ¿Los resultados finales están claramente definidos?
- ¿La valoración del resultado final se hace en condiciones ciegas en lo relativo al estado de la exposición?
- Si el enmascaramiento no fue posible, ¿hay pruebas directas o indirectas de cómo puede haber influido el conocimiento de la exposición sobre la evaluación del resultado?
- ¿Es fiable la medida utilizada para valorar la exposición?
- ¿Se proporciona evidencia procedente de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación es válido fiable?
- ¿Se ha evaluado más de una vez el nivel de exposición o el factor pronóstico?
- ¿Se ha identificado y tenido en cuenta de forma adecuada en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles? Valora además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes ¿se ha realizado un modelo de análisis multivariante?
- ¿Se presentan los intervalos de confianza?
- ¿Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de factores de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? codifique la respuesta con ++,+ ,ó -
- Teniendo en cuenta condiciones clínicas su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio ¿Está seguro de que el efecto observado se debe a la intervención a estudio?
- ¿Son los resultados del estudio directamente aplicables a la población?

## 5.8 Resultados de la búsqueda de evidencia

Se consultó evidencia relacionada con Tenofovir / Emtricitabina en el aumento de los años de vida ganados y mejor calidad de vida en pacientes con infección por VIH, arrojando los siguientes resultados que son resumidos en la tabla y gráfico siguientes:



**Guías de manejo:** Se realizó la búsqueda de las guías de medicina basada en la evidencia NICE, SIGN, Canadienses y españolas disponibles. Se encontraron 5 guías en inglés: (NICE, Department of Health and Human Services (DHHS), Ministerio de la Protección Social Colombia, CDC: Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases y German Dermatology Society (DDG)), las cuales fueron incluidas en la revisión:

- UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure.(8).
- Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.(9).
- Guía para el Manejo de VIH/SIDA basada en la evidencia, Colombia.(10).

**Medline:** Se encontraron 5 artículos relacionados con el tema de la búsqueda, de los cuales se excluyeron 3 por enfocarse a otras indicaciones, no aportar evidencia científica y por no cumplir con los criterios de inclusión o ser resultado de modelos animales. En síntesis se incluyeron 2 artículos, los cuales se evaluaron y a partir de estos se emitió el concepto solicitado.

**Pubmed:** la búsqueda arrojó 10 artículos de los cuales se excluyeron 6 artículos por no corresponder ni dar respuesta al objetivo de esta evaluación.

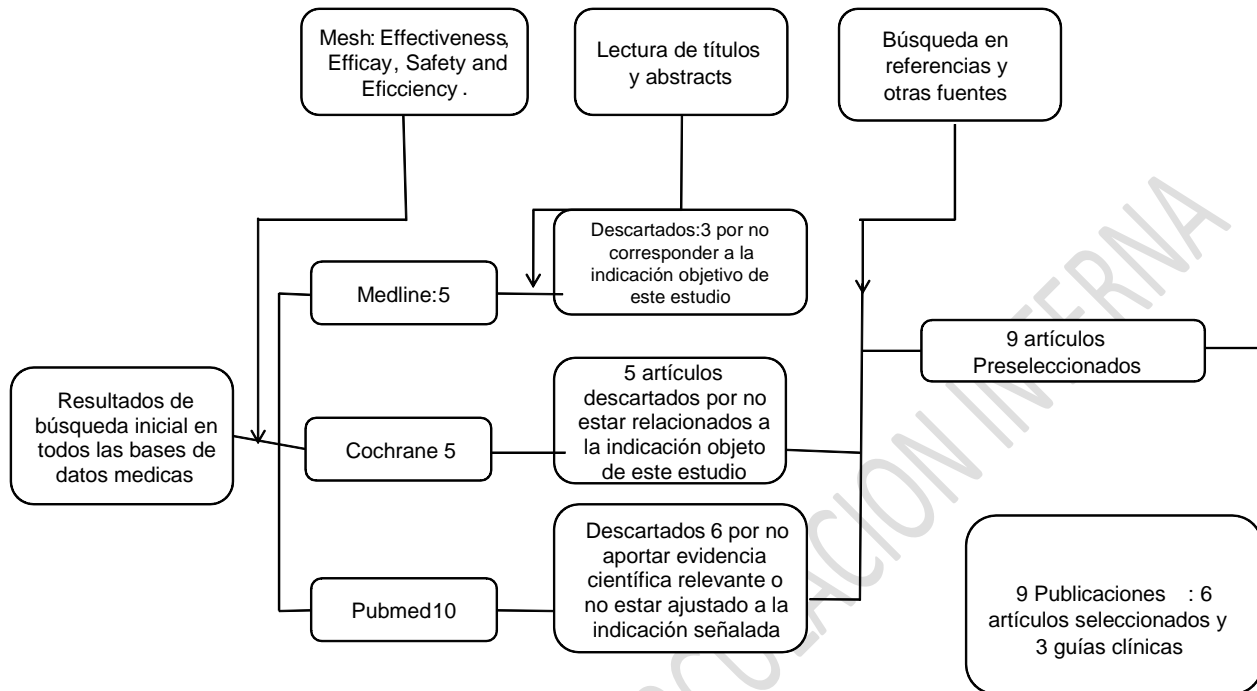
**Cochrane:** Se encontraron 5 artículos correspondientes a los términos de búsqueda, excluyéndose 5 por no aportar la información requerida para el estudio.

**Tabla 2 Resumen de búsqueda clínica**

BASE DE BÚSQUEDA	ARTICULO ENCONTRADOS	ARTÍCULOS DESCARTADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
MEDLINE	5	3	2
GUIAS DE PRACTICA CLINICA	3	0	3
PUBMED	10	6	4
COCHRANE	5	5	0

**Fuente:** Elaboración propia de los autores

**Figura 1 Diagrama de búsqueda científica**



Fuente: Elaboración propia de los autores

El análisis de cada uno de los estudios clínicos seleccionados y la calificación del nivel de evidencia y grado de recomendación según metodología SIGN se presenta a continuación:

**Tabla 3 Estudios clínicos seleccionados.**

TÍTULO COMPLETO	CALIFICACIÓN	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
Comparison of Changes in Bone Density and Turnover with Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine in HIV-Infected Adults: 48-Week Results from the ASSERT Study	Nivel de evidencia 1 +, Grado de recomendación A	El estudio demostró que la pérdida de DMO en ambos grupos de tratamiento, con una pérdida de densidad mineral ósea significativamente mayor en el Tenofovir-emtricitabina grupo que en el grupo de Abacavir-lamivudina durante un 48 semanas de período. Del mismo modo, el porcentaje de sujetos que han perdido 6% de su DMO dentro de 1 año fue mayor en el Tenofovir-emtricitabine grupo que en el grupo de Abacavir-lamivudina. El hecho de que los cambios observados entre las semanas 24 y 48 difieren para el total de la cadera y las mediciones de la columna lumbar indica diferente cinética de la respuesta al tratamiento antirretroviral en los sitios anatómicos diferentes. (11)

TÍTULO COMPLETO	CALIFICACIÓN	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
High rate of early virological failure with the once-daily Tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naive	Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A	La combinación de Tenofovir, lamiduvino y nevirapine, en pacientes con VIH sin tratamiento previo presenta buena efectividad debido a que no aumenta la replicación del Virus y en relación con los efectos adversos no se presentaron para esta combinación de medicamentos, en comparación del Tenofovir como monoterapia.(12)
Simplification of Antiretroviral Therapy with Tenofovir-Emtricitabine or Abacavir-Lamivudine: A Randomized, 96-Week Trial	Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A	En esta población, TDF-FTC y 3TC-ABC ha parecido de alta eficacia virológica, pero TDF-FTC se asoció con menos efectos adversos, menos graves sin SIDA eventos (sobre todo cardiovasculares enfermedad), y menos la recepción de la terapia hipolipemiente de ABC-3TC, pero causó una mayor pérdida de densidad mineral ósea. Fatales y no fatales, graves sin SIDA eventos fueron más frecuentes que el SIDA. (13)
Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients	Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A	Aunque el análisis identificó una pérdida significativa de la función renal asociada con el uso de TDF, la magnitud de este efecto fue discreta. Se necesita más investigación, especialmente a largo plazo los estudios que monitorean marcadores clínicamente relevantes de la tubulopatía proximal. Sin embargo, nuestros resultados no apoyan la necesidad de restringir el uso de TDF en las jurisdicciones donde el monitoreo regular de la función renal y los niveles de fosfato sérico es difícil o poco práctico.(14)
Efficacy and Safety of Abacavir / Lamivudine Compared to Tenofovir /Emtricitabine in Combination with Once-Daily Lopinavir/Ritonavir through 48 Weeks in the HEAT Study(1)	Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación B	En referencia a la efectividad dado por la reducción virológica cuando se combina con LPV / r durante 48 semanas. Ambos tratamientos asignados a cada grupo fueron bien tolerados, sin presentar abandonos debido a eventos adversos en ambos brazos
Similarity in Efficacy and Safety of Abacavir / Lamivudine (ABC/3TC) Compared to Tenofovir / Emtricitabine (TDF/FTC) in Combination with QD Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) Over 96 Weeks in the	Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación B	Se mantienen los datos obtenidos a la semana 98 medido por la reducción virológica, sin aumentar los efectos adversos que obliguen a presentar un aumento de los eventos adversos.





TÍTULO COMPLETO	CALIFICACIÓN	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
HEAT Study(2)		

Fuente: Elaboración propia de los autores

## 5.9 Metodología de la revisión de literatura económica

Se realizó una revisión metódica de la literatura de evaluaciones económicas completas y estudios comparativos de costo efectividad para Emtricitabina/Tenofovir en las bases descritas a continuación:

International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Health Technology Assessment Database (HTA o HEED), National Health System (NHS EED), Econlit (CSA), Lilacs, PUBMED, EBSCOhost Online Research Databases (EBSCO), ScienceDirect y Cochrane.

**PUBMED:** En esta base el término que se utilizó como referencia fue el siguiente: ("Tenofovir"[Supplementary Concept] OR "Tenofovir"[All Fields]) AND ("Emtricitabine"[Supplementary Concept] OR "Emtricitabine"[All Fields]) AND("HIV"[MeSH Terms] OR "HIV"[All Fields]) AND (((("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]) AND ("evaluation studies"[Publication Type] OR "evaluation studies as topic"[MeSH Terms] OR "evaluation"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])). Como resultado de lo anterior se encontraron 33 referencias de las cuales fueron excluidas por no corresponder con el tema 30, por encontrarse registrado en la base 1 (duplicado) y los restantes fueron preseleccionados.

**SCIENCE:** Se realizó la búsqueda tomando en cuenta el siguiente término: (Tenofovir AND Emtricitabine AND HIV AND (economic evaluation OR cost effectiveness) AND (cost benefit OR cost Utility) AND (cost minimization OR budget impact)). Se encontraron 23 referencias, las cuales se excluyeron en su totalidad por no coincidir con el tema objeto del presente estudio.



**EBSCO:** Para realizar la búsqueda se utilizó como criterio: Tenofovir AND Emtricitabine AND HIV AND (economic OR cost). Como resultado de lo anterior se encontraron 25 referencias las cuales fueron excluidas por no coincidir con el temas objeto del presente estudio o por ya estar referenciado en las bases anteriormente descritas.

**LILACS:** Se realizó la búsqueda de acuerdo con el siguiente término: Tenofovir AND Emtricitabine AND HIV AND cost. De esta búsqueda no se encontró ninguna referencia.

**COCHRANE:** El término MeSH utilizado para realizar esta búsqueda fue: Tenofovir and Emtricitabine HIV and cost. Solo se encontraron 3 artículos, de los cuales fueron descartados por ensayos clínicos 2 y por encontrarse duplicado en las bases anteriormente descritas.

**ISPOR:** Los términos de referencia fueron los siguientes: Tenofovir and Emtricitabine and HIV and cost. De esta búsqueda no se encontró evidencia.

**HEED:** El término utilizado como referencia para realizar la búsqueda es el siguiente: Tenofovir AND Emtricitabine in All Fields AND HIV in All Fields AND cost in Abstract. De lo anterior se encontraron 26 artículos, de los cuales fueron excluidos por ser en su estructura artículos clínicos 21, y los restantes por diferenciarse en términos del objeto de estudio (diferentes pacientes, diferentes indicaciones, casos particulares, diferente comparador).

**NHS:** Para realizar la búsqueda se tomó el siguiente término: Tenofovir AND Emtricitabine. De acuerdo con lo anterior se obtuvieron 10 artículos los cuales se excluyeron debido a las siguientes razones: excluidas por no corresponder con el tema 7, y los restantes por ser en su estructura documentos clínicos o revisiones sistemáticas.

**ENCONLIT:** con el siguiente término se encontró una referencia la cual fue excluida por no corresponder con el tema: Tenofovir and Emtricitabine and HIV and cost.

**Tabla 4 Resumen de búsqueda económica**

BASE DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS EXCLUIDOS	ARTÍCULOS INCLUIDOS
PUBMED	33	31	3
SCIDIRECT	23	23	0
EBSCO	25	25	0
LILACS	0	0	0
COCHRANE	3	3	0
ISPOR	0	0	0
HEED	26	26	0
NHS	10	10	0
ECONLIT	1	1	0

**Fuente: Elaboración propia de los autores**



### 5.9.1 Calificación de la Evidencia Económica

Realizada la búsqueda de evidencia económica se procede a calificar los artículos encontrados para asegurar la calidad de la misma.

La evidencia económica se califica bajo los siguientes criterios:

- Identificación del problema: El problema está definido claramente, se especifica la perspectiva del análisis, la población objetivo, las intervenciones alternativas, el horizonte de tiempo y los resultados.
- Análisis de la enfermedad: El espectro de la enfermedad es claro para el análisis.
- Estructura del modelo: Un proceso formal se debe utilizar para convertir la conceptualización del problema en una estructura de modelo apropiado para asegurar que la estructura del modelo refleja la teoría actual de la enfermedad o el proceso de modelación.
- Fuentes de información: Se especifican las fuentes de los datos
- Incertidumbre: La representación conceptual del problema de decisión debe ser utilizado para identificar las principales incertidumbres en la estructura del modelo. Todos los estudios de modelos deben incluir, y hacer una valoración de la incertidumbre en lo que respecta al problema de decisión que se trate.
- Estimaciones del modelo: Todos los modelos de decisión tienen parámetros que deben estimarse.
- Análisis de sensibilidad: Para probar la robustez de los resultados obtenidos se debe realizar un análisis de sensibilidad donde cada variable input varía +/- 50%. En la elección de las distribuciones, se prefieren distribuciones continuas que proporcionan un retrato realista de la incertidumbre sobre el alcance teórico del parámetro de interés.
- Validación del modelo: La validación del modelo debe incluir una evaluación de la validez aparente de la estructura, las pruebas, la formulación de problemas, y los resultados del modelo.
- Costos: La información y la fuente relacionada con los costos de los medicamentos debe ser clara
- Conclusiones: Las conclusiones deben ser coherentes con la pregunta de investigación.

Cada uno de los diez (10) criterios es calificado de 1 a 3, donde se califica 1 para el criterio que en el análisis cumple completamente, 2 si cumple parcialmente y 3 si no cumple con el criterio.

La Calificación de calidad de cada artículo se obtiene según aplicación de la Tabla 5.

**Tabla 5 Resumen calificación artículos económicos**

Calificación	Calidad del artículo
A	Excelente calidad (Cumple completamente con los 10 criterios de análisis)
B	Buena calidad (Cumple con 8 criterios completamente y dos parcialmente)
C	Baja calidad (Tres o más criterios con calificación parcial)
D	Mala calidad (Calificación de Tres en uno o más de los criterios de análisis)

Fuente: Elaboración propia de los autores

**Tabla 6 Evidencia económica**

TÍTULO	RESULTADOS	CALIFICACIÓN
HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness.(20)	La combinación de Tenofovir y Emtricitabine muestra eficacia en tratamiento del VIH pre exposición profiláctica (PrEP). Hemos tratado de predecir los resultados clínicos, epidemiológicos y económicos de la profilaxis pre-exposición, teniendo en cuenta las incertidumbres respecto a la eficacia, los riesgos de la resistencia a los medicamentos en desarrollo y la toxicidad, la desinhibición del comportamiento, y el costo de los medicamentos. En una cohorte con una edad media de 34 años, la PrEP redujo el riesgo de por vida la infección por VIH del 44% al 25% y el aumento de la esperanza de vida media de 39,9 a 40,7 años (21,7 a 22,2 descontado la calidad de vida ajustados por año). Descuento costes medios de tratamiento de por vida aumentó de \$ 81.100 a \$ 232.700 por persona, lo que indica un incremento relación coste-efectividad de 298.000 dólares ajustado por calidad año de vida ganado. Reducción considerablemente mayor en el riesgo de infección de por vida (de 44% a 6%) se encontraron con la asunción de mayores (90%), la eficacia de PrEP. Más favorable incremental de coste-efectividad se obtuvieron por objetivo las poblaciones más jóvenes con una mayor incidencia de la infección y por las mejoras en la eficacia y el costo de la profilaxis pre-exposición.	C
Cost-effectiveness analysis of emtricitabine/Tenofovir versus lamivudine/zidovudine, in combination with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected patients.(10)	La espera de 48 semanas costo del régimen que incluye TVD (Tenofovir) + EFV fue C46, 464, y para el régimen que incluía PEINE + EFV, C56, 198. Por lo tanto, el ahorro de C9734 se han logrado por cada paciente tratado con TVD + EFV, así como un aumento de 13% de los pacientes con carga viral indetectable después de 24 meses de tratamiento. En consecuencia, el tratamiento con la combinación de EFV (Emtricitabine) + TVD sería dominante en la terapia de Antiretrovirales, HW-I-los pacientes infectados. Las pruebas de sensibilidad apoyado la estabilidad de los análisis del caso base. La relación coste-efectividad se C619.52 para el régimen de TVD + EFV frente C906.41 el peine + EFV régimen.	C

Fuente: Elaboración propia de los autores

## 6 Discusión y Conclusiones de efectividad y seguridad

En el ECA “*Efficacy and Safety of Abacavir / Lamivudine Compared to Tenofovir /Emtricitabine in Combination with Once-Daily Lopinavir/Ritonavir through 48 Weeks in the HEAT Study*” 2009. Estudio que fue aleatorizado, doble ciego, con seguimiento durante 48 semanas, donde inicialmente los pacientes fueron estratificados según la carga viral, de esta forma fueron formados dos grupos 1) <100 000 copias / mL y 2) >100 000 copias / mL e igualmente fueron asignados a dos grupos de tratamiento a) Emtricitabina / Tenofovir DF 200mg/300mg con un



total de 345 pacientes y b) Abacavir / Lamivudina 600mg / 300mg con un total de 343 pacientes, ambos grupos, fueron combinados con Lopinavir/Ritonavir LPV/r (1).

Le efectividad fue medida al final del estudio como la disminución a menos de 50 copias /ml, que según reporte fue de 68% vs 67% Emtricitabina / Tenofovir Vs. Abacavir / lamivudina respectivamente (1).

En referencia a la efectividad dado por la reducción virológica cuando se combina con LPV / r durante 48 semanas. Ambos tratamientos asignados a cada grupo fueron bien tolerados, sin presentar abandonos debido a eventos adversos en ambos brazos (1).

Entre estudios posteriores se logro realizar seguimiento hasta las 98 semanas en el estudio "Similarity in Efficacy and Safety of Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) Compared to Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) in Combination with QD Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) Over 96 Weeks in the HEAT Study" los resultados encontrados son similares a los reportados en trabajo anterior de seguimiento hasta las 48 semanas, con un porcentaje de efectividad de 60 Vs 58 % (ABC/3TC) Vs (TDF/FTC) respectivamente (2).

## 7 Análisis de Evaluación Económica

Al no encontrarse evidencia de calidad para ser utilizada como soporte, en el análisis de evaluación económica de Tenofovir/Emtricitabina para el tratamiento del VIH, por lo tanto se procede a presentar los costos asociados al tratamiento mensual, el cual según los informes clínicos encontrados y económicos (preseleccionados) han demostrado su efectividad y seguridad para el tratamiento de la indicación objeto de estudio.

Para realizar el presente análisis cualitativo de los costos de Tenofovir/Emtricitabina combinado con Emtricitabina, se presenta en la siguiente tabla. Estos fueron ajustados a la mediana del precio por tableta o cápsula tomando como referencia la base de recobros del FOSYGA Enero – Mayo de 2011.

**Tabla 7 Análisis de Costos**

MEDICAMENTO	DOSIS	COSTO POR MES
		MEDIANA
Tenofovir / Emtricitabina	300 MG /200MG (15)	\$ 30.500,00

## 8 Limitaciones y alcance de la evaluación

La evaluación se desarrolló a partir de fuentes secundarias según la información recolectada en las bases de datos consultadas y con los términos utilizados.



No obstante, la ausencia de evaluaciones económicas en Colombia o adaptables al país presenta limitaciones frente a la exactitud del análisis el cual quedó restringido a un análisis de precios según dosis media de tratamiento.

La naturaleza de la revisión excluye métodos estadísticos más sofisticados utilizados en revisiones sistemáticas, que permiten ponderar de forma más precisa la valoración de los resultados y, por ende, lograr mayores niveles de síntesis de los mismos.

No existen estudios en América Latina, ni en Colombia, de evaluaciones económicas completas (ACE) en los que se valoren la eficiencia de las tecnologías en cuestión, lo que hace difícil la conclusión contundente frente a los resultados, por lo que el análisis se hace de manera cualitativa teniendo como referente los costos medianos de tratamiento.

Los costos de las moléculas fueron tomados de las bases de datos oficiales del estado pero no se puede garantizar la calidad ni la correspondencia de los mismos. Debido a esto, se acudió a fuentes comerciales. Igualmente son fruto de una relación de mercado para moléculas por fuera del POS y su costo final podría cambiar en la eventual aceptación de la misma dentro del Plan de Beneficios.

La no favorabilidad de una tecnología se limita exclusivamente al análisis sobre la información encontrada y puede variar al cambiar la información de nuevos estudios o en la vida real.

## 9 Conclusiones del grupo evaluador

TENOFOVIR/ EMTRICITABINA

### EFFECTIVIDAD

La efectividad fue medida al final del estudio como la disminución a menos de 50 copias /ml del virus, que según reporte fue de 68% vs 67% Emtricitabina / Tenofovir Vs. Abacavir / Lamivudina respectivamente. **(Nivel de evidencia 2 +, grado de recomendación B).**

### SEGURIDAD

En referencia a la seguridad Stellbrink HJ et al reportó que existe una mayor pérdida de densidad ósea en el grupo de Tenofovir / Emtricitabina lo cual corresponde a un 6% comparado con el grupo de Abacavir-Lamivudina durante un periodo de 48 semanas. Incluso se comenta que este evento adverso es mayor cuando se utiliza Tenofovir sin combinación para esta misma indicación. **(Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación A).**

### EVALUACION ECONOMICA



Desde el punto de vista económico los artículos seleccionados fueron excluidos por calidad, pero los resultados de los mismos arrojaron que la combinación Tenofovir/Emtricitabina es costo-efectiva en el tratamiento del VIH. Por lo tanto se procedió a describir los costos asociados al tratamiento mensual con este medicamento, los cuales son inferiores a otros tratamientos incluidos actualmente en el plan de beneficios del POS.

## 10 Recomendación Final

Los criterios de favorabilidad definidos en la Metodología para Actualización del POS que permita recomendar o no la inclusión al POS de las tecnologías objeto de evaluación, se encuentran descritos en la siguiente tabla:

CONCEPTO	CRITERIOS FRENTE A COMPARADOR(ES)
FAVORABLE	Seguridad: similar o mejor Efectividad: similar o mejor Análisis económico: (mínimo una de las dos opciones siguientes) Cuenta con Evaluación económica aplicable a Colombia con resultado costo/efectivo o dominante. Los costos del tratamiento con la nueva tecnología son menores, (como mínimo en el 30%) y el peso de la tecnología representa como mínimo el 80% del costo total del tratamiento en la indicación evaluada para un periodo de tiempo.
FAVORABLE CONDICIONADO*	Condicionado a seguimiento posterior con evaluaciones clínicas y/o económicas (2 años). Seguridad: similar o mejor Efectividad: similar o mejor Análisis económico: No hay evaluaciones económicas aplicables a Colombia pero hay análisis económicos hechos en otros países donde los resultados son costo/efectivos o dominantes y/o los costos son menores o similares a los del tratamiento habitual. Condicionado a que se pueda establecer o regular un precio favorable para País. Seguridad igual o mejor Efectividad Mejor Análisis económico: No favorable por causa del precio de la tecnología
NO FAVORABLE	Seguridad o Efectividad inferior: Seguridad y Efectividad similar, pero el análisis económico aplicable a Colombia no es costo/efectivo.
NO SE PUEDE DAR CONCEPTO DE FAVORABILIDAD O NO FAVORABILIDAD	Opción 1 Seguridad: No se cuenta con evidencia suficiente. Y Efectividad: No se cuenta con evidencia suficiente. Opción 2 Seguridad y efectividad similar o mejor, pero no se puede concluir frente a los aspectos económicos.

### 10.1 Concepto final:

Teniendo en cuenta el análisis de la evidencia disponible, el grupo evaluador conceptuó:



**TENOFOVIR / EMTRICITABINA FAVORABLE**, teniendo en cuenta la evidencia de efectividad, seguridad e información económica disponible.

## 11 Anexos

### 11.1 Anexo no. 1. Estudios Científicos excluidos por calidad

Ningún artículo fue excluido por calidad en esta evaluación, ya que no se registró calificación superior al 60% en respuestas C y/o D para los mismos.

#### 11.1.2 Anexo no. 2. Estudios Económicos excluidos por calidad

TIPO DE ESTUDIO	TITULO	MOTIVO DE SU EXCLUSIÓN
Costo efectividad	HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness.(16)	No se describe claramente el modelo (probabilidades o desarrollo de la estructura utilizada).
Costo Eficacia	Análisis coste-eficacia de Tenofovir versus zidovudina en terapia combinada con efavirenz y lamivudina para el tratamiento de VIH en pacientes no pretratados.(17)	Solamente se realiza un análisis de costos del tratamiento con Tenofovir.
Costo efectividad	Cost-effectiveness analysis of Emtricitabina/Tenofovir versus lamivudine/zidovudine, in combination with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected patients.(15)	No se describe claramente o se ilustra el modelo utilizado en este estudio.

### 11.2 Anexo no. 3. Análisis de evaluación económica de tecnologías en salud

No se encontró evidencia económica con el fin de desarrollar el siguiente anexo tomando como referencia la indicación objeto de estudio.



### 11.3 Anexo no. 4. Relación de artículos clínicos incluidos en el análisis

TITULO	AUTOR	REFERENCIA	RESUMEN
A randomized trial of two-drug versus three-drug Tenofovir-containing maintenance regimens in virologically controlled HIV-1 patients	Pierre-Marie Girard, Andre Cabie, Christian Michelet, Renaud Verdon, Christine Katlama, Patrick Mercie', Laurence Morand-Joubert, Pascal Pe'tour, Franc	Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) 64, 126–134	Objectives: To assess simplified maintenance regimens containing dual antiretroviral drugs in patients with controlled human immunodeficiency virus type 1 infection. Methods: A non-inferiority, randomized, multicentre, open-label trial was performed in 24 AIDS clinical centres in France randomizing 143 patients [treated for 6 months, plasma viral load (pVL) <50 copies/ mL, no prior history of treatment failure] to receive a two-drug regimen [Tenofovir disoproxil fumarate (Tenofovir DF) and efavirenz] or to maintain a three-drug treatment (Tenofovir DF, lamivudine and efavirenz). The main outcome measure was the success rate (percentage of patients with pVL <50 copies/ mL without treatment modifications) at week 48. Results: Success rates for the intention-to-treat analysis were 97.2% (70/72) versus 81.7% (58/71) in the three-drug versus two-drug maintenance regimen groups, respectively [difference, 15.5%; upper limit of one-sided 95% confidence interval (CI), 23.7%], and 100% (70/70) versus 90% (54/60) for the per protocol analysis, respectively (difference, 10%; upper limit of one-sided 95% CI, 16.4%), with a noninferiority margin set at 14%. Three patients from the two-drug group experienced virological failure with selection of efavirenz-associated mutations. Overall, CD4 counts were significantly increased from baseline (median, 124 cells/mm <sup>3</sup> ; P50.007). Four patients discontinued study treatment due to adverse events in the two-drug group and none in the three-drug group. No significant changes in creatinine clearance or phosphataemia were reported. Overall, levels of triglycerides, total and highdensity lipoprotein cholesterol were improved; low-density lipoprotein cholesterol was improved only in the three-drug group. Conclusions: The non-inferiority of the two-drug versus the three-drug regimen was not demonstrated. Lipid parameters improved after switching from twice-daily highly active antiretroviral therapy (HAART) to once-daily Tenofovir-based HAART.

RESTRINGID

<p>Comparison of Changes in Bone Density and Turnover with Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine in HIV-Infected Adults: 48-Week Results from the ASSERT Study</p>	<p>Hans-Juergen Stellbrink,1 Chloe Orkin,2 Jose Ramon Arribas,6 Juliet Compston,5 Jan Gerstoft,7 Eric Van Wijngaerden,8 Adriano Lazzarin,9 Giuliano Rizzardini,10 Herman G. Sprenger,11 John Lambert,12 Gunta Sture,13 David Leather,3 Sara Hughes,4 Patrizia Zucchi,14 and Helen Pearce,3 on behalf of the ASSERT Study Group</p>	<p>Clinical Infectious Diseases 2010; 51(8):963–972</p>	<p>Background. Abacavir-lamivudine and Tenofovir DF-Emtricitabine fixed-dose combinations are commonly used as first-line antiretroviral therapies. However, few studies have comprehensively compared their relative safety profiles. Methods. In this European, multicenter, open-label, 96-week study, antiretroviral-naive adult subjects with human immunodeficiency virus (HIV) infection were randomized to receive either abacavir-lamivudine or Tenofovir-Emtricitabine with efavirenz. Primary analyses were conducted after 48 weeks of treatment. Bone mineral density (BMD), a powered secondary end point, was assessed by dual energy x-ray absorptiometry. Bone turnover markers (osteocalcin, procollagen 1 N-terminal propeptide, bone specific alkaline phosphatase, and type 1 collagen cross-linked C telopeptide [CTx]) were assessed in an exploratory analysis. Results. A total of 385 subjects were enrolled in the study. BMD loss was observed in both treatment groups, with a significant difference in the change from baseline in both total hip (abacavir-lamivudine group, 1.9%; Tenofovir-emtricitabine group, 3.6%; P ! .001) and lumbar spine (abacavir-lamivudine group, 1.6%; Tenofovir-emtricitabine group, 2.4%; Pp.036). BMD loss of 6% was more common in the Tenofovir-emtricitabine group (13% of the Tenofovir-emtricitabine group vs 3% of the abacavir-lamivudine group had a loss of 6% in the hip; 15% vs 5% had a loss of 6% in the spine). Bone turnover markers increased in both treatment groups over the first 24 weeks, stabilizing or decreasing thereafter. Increases in all markers were significantly greater in the Tenofovir-emtricitabine treatment group than in the abacavir-lamivudine group at week 24. All but CTx remained significantly different at week 48 (eg, osteocalcin: abacavir-lamivudine group, +8.07 mg/L; Tenofovir-emtricitabine group, +11.92 mg/L; P ! .001). Conclusions. This study demonstrated the impact of first-line treatment regimens on bone. Greater increases in bone turnover and decreases in BMD were observed in subjects treated with Tenofovir-emtricitabine than were observed in subjects treated with abacavir-lamivudine.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RESTRINGIDO

<p>High rate of early virological failure with the once-daily Tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naive</p>	<p>D. Rey1*, B. Hoen2, P. Chavanet3, M. P. Schmitt4, G. Hoizey5, P. Meyer6, G. Peytavin7, B. Spire8, C. Allavena9, M. Diemer10, T. May11, J. L. Schmit12, M. Duong3, V. Calvez13 and J. M. Lang1</p>	<p>Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) 63, 380–388</p>	<p>Background: The combination of one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors is a validated first-line antiretroviral (ARV) therapy. The once-daily combination of lamivudine, TenofovirDF and nevirapine has not been evaluated in a clinical trial. Methods: Randomized, open-label, multicentre, non-inferiority trial comparing lamivudine, TenofovirDF and nevirapine once daily (Group 2) with zidovudine/lamivudine and nevirapine twice daily (Group 1), in naive HIV-1-infected patients with a CD4 count &lt;350/mm<sup>3</sup>. We planned to enrol 250 patients. Results: As of May 2006, 71 patients had been enrolled (35 in Group 1 and 36 in Group 2) and an unplanned interim analysis was done. The groups were comparable at baseline: median CD4 count was 195 and 191/mm<sup>3</sup> and median plasma viral load was 4.9 log<sub>10</sub> and 5.01 log<sub>10</sub>, respectively, in Groups 1 and 2. Eight early non-responses (22.2%) were observed, all in Group 2, while two later viral rebounds occurred. Resistance genotypes for the nine Group 2 failing patients showed the mutations M184V/I (n 5 3), K65R (n 5 6), one or more NNRTI resistance mutations in all cases. At baseline, the nine Group 2 patients who failed had higher median plasma viral load (5.4 log<sub>10</sub>) and lower median CD4 count (110/mm<sup>3</sup>) than the other Group 2 patients (4.7 log<sub>10</sub>, P 5 0.002 and 223/mm<sup>3</sup>, P 5 0.004). Nevirapine trough concentrations were not different between the two groups, nor between patients with full viral suppression or those who failed in Group 2. Due to slow recruitment, and those results, the steering committee decided to stop the trial at 12 months. Conclusions: In ARV-naive HIV-1-infected patients, the once-daily lamivudine, TenofovirDF and nevirapine regimen resulted in a high rate of early virological failures. The reasons for the failures remain unclear.</p>
<p>Modified Directly Observed Antiretroviral Therapy Compared with Self-Administered Therapy in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Patients: A Randomized Trial</p>	<p>Robert Gross, MD MSCE1,2,3, Camlin Tierney, PhD4, Adriana Andrade, MD MPH5, Christina Lalama, MS4, Susan Rosenkranz, PhD4, Susan H. Eshleman, MD PhD6, Timothy Flanigan, MD7, Jorge Santana, MD8, Nadim Salomon, MD9, Ronald Reisler, MD10, Ilene Wiggins, RN5, Evelyn Hogg, BA11, Charles Flexner, MD5, and Donna Mildvan, MD9 the AIDS Clinical</p>	<p>NIH Public Access. 2009.</p>	<p>Context—Success of antiretroviral therapy depends on high rates of adherence, but few interventions are effective. Objective—Determine if modified directly observed therapy (mDOT) improves initial antiretroviral success. Design—Open-label randomized trial comparing mDOT and self-administered therapy with lopinavir/ritonavir soft gel capsules 800 mg/200 mg, Emtricitabina 200 mg, and either extended release stavudine 100 mg or Tenofovir 300 mg, all once daily. Setting—23 U.S. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) sites and one in South Africa between Participants—Plasma HIV RNA ≥2000 copies/ml and antiretroviral-naïve. 82 participants received mDOT and 161 self-administration. Participants were predominantly male (79%), median age 38 years, with 84 Latinos (35%), 74 non-Latino blacks (30%), and 79 non-Latino whites (33%). Intervention—mDOT Monday through Friday for 24 weeks. Main Outcome Measure(s)—Primary outcome was week 24 virologic success and secondary outcomes were week 48 virologic success, clinical progression, and adherence. Results—mDOT had greater virologic success over 24 weeks [0.91 (95% CI: 0.81, 0.95)] than self-administered therapy [0.84 (95% CI: 0.77, 0.89)], but the difference [0.07 (lower bound 95% CI: -0.01)] did not reach the pre-specified</p>

	Trials Group A5073 Study Team		threshold of 0.075. Over 48 weeks, virologic success was not significantly different between mDOT [0.72 (95% CI: 0.61, 0.81)] and self-administered therapy 0.78 (95% CI: 0.70, 0.84)], [-0.06 (95% CI: -0.18, 0.07); p=0.19]]. Conclusions—The potential benefit of mDOT was marginal and not sustained after mDOT was discontinued. mDOT should not be incorporated routinely for care of treatment naïve HIV-1 infected patients.
Simplification of Antiretroviral Therapy with Tenofovir-Emtricitabine or Abacavir-Lamivudine: A Randomized, 96-Week Trial	Allison Martin, Mark Bloch, Janaki Amin, David Baker, David A. Cooper, Sean Emery, Andrew Carr.	Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1591–1601	Background. There are 2 once-daily, fixed-dose-combination, dual-nucleoside analogue tablets: Tenofovir 300 mg–Emtricitabine 200 mg (TDF-FTC) and abacavir 600 mg–lamivudine 300 mg (ABC-3TC). Which fixed-dosecombination tablet is more effective and safe is uncertain. Methods. We compared TDF-FTC and ABC-3TC in a randomized, open-label, 96-week trial in which either fixed-dose-combination was substituted for current nucleoside treatments in human leukocyte antigen-B*5701–negative adults with human immunodeficiency virus loads $\leq 50$ copies/mL. The primary end point was virological failure (consecutive viral load measurements $\geq 1400$ copies/mL, by intention-to-treat). Secondary end points included death, AIDS, adverse events, serious non-AIDS events, metabolic parameters, and body composition. We used exact statistics for differences in proportions, T tests to compare means, and Cox regression for hazard ratios. Results. Of 441 patients who were screened, 357 were treated; 98% were men, the mean age was 45 years, 30% were receiving TDF, 20% were receiving ABC, and 24% were receiving a protease inhibitor. Virological failure was uncommon (5.6% for ABC-3TC and 3.9% for TDF-FTC; difference, 1.7%; 95% confidence interval [CI], 2.8% to 6.1%; Pp.62). No participant developed AIDS, whereas 18 (5%) participants developed a serious non-AIDS event (rate, 2.79 events per 100 person-years; 95% CI, 1.76–4.43), of which 4 were fatal. TDF-FTC was associated with significantly fewer serious non-AIDS events than ABC-3TC (1.2 vs 4.8 events per 100 patient-years; hazard ratio [HR], 0.24; 95% CI, 0.08–0.73; Pp.012), influenced mostly by a lower rate of cardiovascular events (0.3 vs 2.2 events per 100 patient-years; HR, 0.12; 95% CI, 0.02–0.98; Pp.048). TDF-FTC resulted in significantly lower bone mineral density (mean difference in hip t score, 0.16; 95% CI, 0.08–0.23; P $\leq$ .001) but not in more fractures. Conclusions. In this population, TDF-FTC and ABC-3TC had similar virological efficacy, but ABC-3TC was associated with more serious non-AIDS events, particularly cardiovascular events.



<p>Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients</p>	<p>Ryan D. Cooper, Natasha Wiebe, Nathaniel Smith, Philip Keiser, Saraladevi Naicker, Marcello Tonelli</p>	<p>Clinical Infectious Diseases 2010; 51(5):496–505</p>	<p>Aunque nuestro análisis identificó una pérdida significativa de la función renal asociada con el uso de TDF, la magnitud de este efecto fue discreto. Se necesita más investigación, especialmente a largo plazo los estudios que monitorean marcadores clínicamente relevantes de la tubulopatía proximal. Sin embargo, nuestros resultados no apoyan la necesidad de restringir el uso de TDF en las jurisdicciones donde el monitoreo regular de la función renal y los niveles de fosfato sérico es difícil o poco práctico.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



## 12 Referencias

1. Kimberly Smith, Derek Fine, Parul Patel, Nicholaos C. Bellos, Louis Sloan, Phillip Lackey, et al. Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to Tenofovir/emtricitabine in combination with once-daily lopinavir/ritonavir through 8 weeks in the HEAT Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008 Feb 3-6.
2. Smith KY F, Patel P, et al Similarity in Efficacy and Safety of Abacavir / Lamivudine (ABC/3TC) Compared to Tenofovir / Emtricitabine (TDF/FTC) in Combination with QD Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) Over 96 Weeks in the HEAT Study. XVIIth International AIDS Conference. 2008 agosto 3-8.
3. ONUSIDA. Informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial de sida 2010. 2010.
4. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL DGDSP. PLAN NACIONAL DE RESPUESTA ANTE EL VIH Y EL SIDA COLOMBIA 2008-2011. 2008.
5. Ministerio de Sanidad psei. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TENOFVIR 2005.
6. . lindvmya. Registro Sanitario [database on the Internet]. 2011.
7. Sanidad Md. Ficha Técnica o Resumen de las Características de Emtricitabina. 2006.
8. National Guideline C. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2006 [10/24/2011]; Available from: <http://www.guideline.gov>.
9. National Guideline C. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [10/24/2011]; Available from: <http://www.guideline.gov>.
10. Social MdIP. Guía para el manejo de VIH/SIDA basada en la evidencia, Colombia. 2005.
11. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus Tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. Clin Infect Dis. 2010;51(8):963-72. Epub 2010/09/11.
12. Rey D, Hoen B, Chavanet P, Schmitt MP, Hoizey G, Meyer P, et al. High rate of early virological failure with the once-daily Tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naive HIV-1-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2009;63(2):380-8. Epub 2008/11/28.
13. Santos JR, Llibre JM, Ferrer E, Domingo P, Imaz A, Moltó J, et al. Efficacy and safety of switching from enfuvirtide to raltegravir in patients with virological suppression. HIV Clinical Trials. 2009;10(6):432-8.
14. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of Tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 2010;51(5):496-505. Epub 2010/08/03.
15. Sanchez-de la Rosa R, Herrera L, Moreno S. Cost-effectiveness analysis of emtricitabine/Tenofovir versus lamivudine/zidovudine, in combination with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected patients. Clinical therapeutics. 2008;30(2):372-81. Epub 2008/03/18.
16. HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009;48(6):806-15. Epub 2009/02/06.
17. Fernandez Lison LC, Pujol de la Llave E, Hevia Alonso A, Garrido Martinez MT, Bocanegra Martin C. [Cost-effectiveness analysis of Tenofovir versus zidovudine in combination therapy with efavirenz and lamivudine for the treatment of HIV in naive patients]. Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion



Libertad y Orden



científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2005;29(1):11-7. Epub 2005/03/19. Analisis coste-eficacia de Tenofovir versus zidovudina en terapia combinada con efavirenz y lamivudina para el tratamiento de VIH en pacientes no pretratados.

RESTRINGIDO - SOLO CIRCULACION INTERNA