



**EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y ANÁLISIS ECONÓMICO DE MARAVIROC Y RALTEGRAVIR
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

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia
www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y ANÁLISIS ECONÓMICO DE MARAVIROC Y RALTEGRAVIR EN EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANO (VIH)

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia
www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



EFFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y ANÁLISIS ECONÓMICO DE MARAVIROC Y RALTEGRAVIR EN EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANO (VIH)

Fundación Salutia, Centro de investigaciones en economía, gestión y tecnologías en salud.

Queda prohibida la reproducción total o parcial de este documento por cualquier medio escrito o visual, sin previa autorización de la Comisión de Regulación en Salud-CRES



INTEGRANTES DE LA CRES:

MAURICIO SANTA MARÍA SALAMANCA

Ministro de la Protección Social Presidente CRES

JUAN CARLOS ECHEVERRY GARZÓN

Ministro de Hacienda y Crédito Público

ESPERANZA GIRALDO MUÑOZ

Comisionada Vocera

MARTHA LUCIA GUALTERO REYES

Comisionada

GUSTAVO ADOLFO BRAVO DÍAZ

Comisionado

RAMIRO ALONSO VERGARA TÁMARA

Comisionado



Director del proyecto:

Martín Romero. Fundación Salutia, Centro de investigaciones en economía, gestión y tecnologías en salud. Bogotá, Colombia.

Dirección grupo evaluador:

Martín Romero. Fundación Salutia, Centro de investigaciones en economía, gestión y tecnologías en salud. Bogotá, Colombia.

Grupo evaluador:

Alexandra Porras Ramírez

Alejandro Rico Mendoza

Andrés López Benavides

Edda Yecenia Sierra Gil

Elizabeth Karpf Benavides



TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	7
1 RESUMEN	7
2 PREGUNTA (S) DE INVESTIGACIÓN	9
3 DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA	11
4 REVISIONES RELACIONADAS CON LAS TECNOLOGÍAS A EVALUAR	12
4.1 INDICACIÓN INVIMA (REGISTRO SANITARIO)	12
4.2 INDICACIÓN SOLICITADA POR LA CRES PARA EL ANÁLISIS	12
5 EVIDENCIA E INTERPRETACIÓN	12
5.1 BÚSQUEDA DE EVIDENCIA CIENTÍFICA	12
5.2 TIPOS DE ESTUDIO SELECCIONADOS.....	12
5.3 TIPOS DE PARTICIPANTES EN LOS ESTUDIOS	12
5.4 TIPOS DE INTERVENCIONES	13
5.5 MEDIDAS RESULTADO	13
5.6 MÉTODOS DE BÚSQUEDA	13
5.7 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA DE EVIDENCIA CIENTÍFICA.....	13
5.8 RECOLECCIÓN DE DATOS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE EVIDENCIA CIENTÍFICA	15
5.9 METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN DE LITERATURA ECONÓMICA.....	19
5.10 CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA ECONÓMICA	22
6 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	25
7 ANÁLISIS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA	25
8 LIMITACIONES Y ALCANCE DE LA EVALUACIÓN	28
9 CONCLUSIONES DEL GRUPO EVALUADOR	28
10 RECOMENDACIÓN FINAL	29
11 ANEXOS	30
11.1 ANEXO 1. ESTUDIOS CIENTÍFICOS EXCLUIDOS POR CALIDAD	30
11.2 ANEXO 2. ESTUDIOS ECONÓMICOS EXCLUIDOS POR CALIDAD	30
11.3 ANEXO 3. ANÁLISIS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍAS EN SALUD	30
12 REFERENCIAS	42



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 nuevas tecnologías susceptibles de ser incluidas en el POS.

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.

En este informe técnico se realizó una revisión de la evidencia relacionada con la efectividad, seguridad y costo efectividad de Maraviroc y Raltegravir en el tratamiento de la infección por 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 en el análisis y toma de decisiones para la actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS).

1 Resumen

Objetivo: Emitir un concepto técnico basado en una revisión de evidencia científica respecto a la efectividad, seguridad y evaluación económica del uso de Maraviroc y Raltegravir en el tratamiento de la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH), que sirva de insumo dentro del proceso de actualización del POS colombiano para el año 2011.

Problema de investigación: El aumento de la esperanza de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha convertido a esta enfermedad en una patología crónica conllevando a la aparición en esta población de comorbilidades algunas relacionadas con la edad y a las propias infecciones oportunistas, convirtiéndose el paciente infectado por VIH en un paciente que requiere múltiples tratamientos y por tanto en un paciente polimedicado (1).

En los últimos dos años se han comercializado cuatro nuevos fármacos antirretrovirales (ART) eficaces en el tratamiento de adultos infectados por VIH. Estos fármacos han sido un gran aporte al arsenal terapéutico disponible, debido a que amplían el abordaje de la terapia antirretroviral con nuevos mecanismos de acción y permiten diseñar pautas de rescate eficaces en pacientes en situación de multiresistencia. Estos nuevos ART son Darunavir, Raltegravir, Maraviroc y Etravirina denominados antirretrovirales de última generación (AUG) (2).

Maraviroc y Raltegravir son unos de los tratamientos utilizados actualmente en Colombia y no se encuentran incluidos dentro de las coberturas del plan de beneficios vigente. Sea necesario evaluar la evidencia científica disponible de su uso (efectividad, seguridad y costo-efectividad) en dichos pacientes para Colombia.



Metodología: Se realizó una revisión de literatura científica utilizando como descriptores principales “effectiveness, AND efficiency, AND (safety/exp OR safety) AND (cost/exp OR cost) AND effectiveness AND of AND (Maraviroc) AND (Raltegravir) AND (HIV)”, con el fin de identificar evidencia sobre efectividad, seguridad y evaluaciones económicas disponibles. La información recolectada fue analizada en términos de calidad, con la cual se emitió el presente concepto técnico de acuerdo a la solicitud de la CRES, dentro de la aplicación de la metodología de actualización del POS para Colombia en el 2011.

Para el análisis económico, desde la perspectiva del tercer pagador, se seleccionaron como comparadores relevantes aquellas alternativas o estrategias terapéuticas que estén aprobadas internacionalmente para la indicación objeto de estudio dado que en el POS no hay comparador directo de estos antirretrovirales. Se realizó una estimación del costo mensual de tratamiento en función de la mediana de precios del SISMED 2010 y de las dosis estándar de los diferentes tratamientos.

Resultados: En la revisión de la literatura científica se encontró evidencia que relaciona a Maraviroc y Raltegravir en el tratamiento de pacientes diagnosticados con VIH.

De acuerdo con el estudio de Michael Saag, et al., (3) se encontró que el recuento de células CD4 presenta un aumento de 36 a 50 células/litro. Con relación a la replicación viral de $5 \log_{10}$ copias / ml se observó una reducción a 1,20 ($P=0,83$), cuando se utilizó como tratamiento Maraviroc durante 24 semanas comparado con otros antirretrovirales (**Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación A**).

En el estudio realizado por Juan Sierra-Madero, et al., (4) en la población de análisis se encontró una reducción del 58,8% de copias virales comparado con el 62,7% presentado por Efavirenz. Por otra parte, en los pacientes tratados con Maraviroc se presentaron menos eventos adversos (neoplasias malignas) (6,1%) comparado con otros antirretrovirales (15,5%) (**Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación A**).

Según Croxtall J. et al., (5) en el estudio doble ciego, y aleatorizado, el tiempo para alcanzar una respuesta virológica fue significativamente menor en el grupo con Raltegravir que el grupo de Efavirenz. Adicionalmente, Raltegravir logró la reducción de carga viral (<50copias/ml) en menor tiempo (**Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación A**).

Respecto a la seguridad relacionada con Raltegravir, José R. Santos, et al., (6) muestran la relación del medicamento con la presencia de eventos adversos tipo erupción cutánea; sin embargo, advierten que son limitados y poco frecuentes (**Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación A**).

Desde el punto de vista económico para Maraviroc se encontraron nueve 6 evaluaciones económicas de las cuales quedaron 5 para ser incluidas en el análisis. El análisis económico para todas las evaluaciones se realizó bajo la comparación entre Maraviroc o Raltegravir junto a la terapia óptima (Optimized Background Therapy-OBT) frente a la terapia OBT sola.



De la evidencia encontrada para Maraviroc se observó que para las condiciones del caso base de todas las evaluaciones incluidas, está asociado con un incremento en los años de vida ajustados por calidad (AVAC) y es costo-efectivo frente a la terapia OBT sola.

Para Raltegravir, de las tres evaluaciones analizadas y bajo las condiciones del caso base, se encontró que la expectativa por años de vida ajustados por calidad es mayor y es costo efectivo frente al tratamiento con OBT solo.

Para el caso colombiano se realizó un análisis cualitativo de costos de cada una de las tecnologías a evaluar. El precio estimado de tratamiento mensual con Maraviroc fue de \$ 4.769.640 y de Raltegravir fue de \$ 1.316.160 COP.

Conclusiones: Acerca de Maraviroc en relación con otros antirretrovirales se encontró que no tiene resistencia cruzada con fármacos de otras clases, además mejora su efectividad cuando se combina con otros antirretrovirales para el tratamiento de personas infectadas con VIH. La experiencia clínica es todavía limitada, especialmente con respecto a los datos de seguridad y la evaluación de riesgo de neoplasias malignas. El Maraviroc se debe utilizar por lo menos con otros dos medicamentos en plena actividad. Maraviroc no está aprobado para su uso en personas sin tratamiento antirretroviral previo (**Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación A**).

La utilización de Raltegravir comparado con Enfuvirtide se asoció con un número significativamente menor de eventos adversos, según los ensayos clínicos analizados no afecta el metabolismo de los lípidos, por lo cual este medicamento presenta una excelente seguridad para el paciente, igualmente presenta frente a éste una efectividad comprobada medida en una mayor respuesta virológica (**Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación A**).

Desde el punto de vista económico se concluyó que tanto Maraviroc y Raltegravir, en combinación con BOT, son costo efectivos como tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humano.

Para el análisis de costos en Colombia se observó que el costo de Raltegravir es más económico frente a Maraviroc para un mes de tratamiento; sin embargo, y de acuerdo a la evidencia económica encontrada, estas dos no son comparadores. Por todo lo anterior, se requiere un análisis económico completo para Colombia del uso de Maraviroc y Raltegravir.

2 Pregunta (s) de investigación

Según el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, ONUSIDA, se calculaba que había 33,3 millones de personas que viven con el VIH para finales de 2009, en comparación con 26,2 millones en 1999; es decir, un aumento del 27%. Aunque el número anual de nuevas infecciones de VIH ha disminuido constantemente desde finales de 1990, el incremento en la población afectada se da por la reducción de muertes relacionadas con SIDA; en parte, debido al efecto positivo de la terapia antirretroviral durante los últimos años.



Se calculó que el número de niños que viven con el VIH ascendía a 2,5 millones en 2009. Por su parte, la proporción de mujeres que viven con VIH se ha mantenido estable, ligeramente inferior al 52% del total de la población afectada a nivel mundial (7).

Para Colombia, a finales del año 2003, y con base en los reportes de ONUSIDA, la prevalencia general estimada 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%. Para las personas entre 15 y 49 años la prevalencia estimada es de 0,7%, con un estimado de 171.504 casos (8).

El consenso de recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud promueve el diagnóstico temprano del VIH, el inicio temprano del tratamiento antirretroviral, promociona el uso de regímenes menos tóxicos y mayor monitoreo de laboratorio estratégico (9).

En los últimos dos años se han comercializado cuatro nuevos fármacos antirretrovirales (ART) eficaces en el tratamiento de adultos infectados por VIH, entre ellos se encuentran Raltegravir, y Maraviroc. Hay datos que sugieren que estos fármacos poseen ventajas adicionales tanto relacionadas con la eficacia como con la seguridad. En el caso del Raltegravir parece presentar una gran rapidez de acción ya que, comparado con Efavirenz, consigue una mayor respuesta virológica a las dos, cuatro y ocho semanas de tratamiento. El Maraviroc parece influir en la recuperación inmunológica. También hay autores que sugieren que Raltegravir y Maraviroc tienen escaso impacto metabólico y además Raltegravir presenta un buen perfil a nivel de interacciones, ya que no es sustrato, ni inhibidor ni inductor, del CYP450.

Finalmente y en comparación con otras alternativas empleadas en pacientes con pocas opciones terapéuticas, los antirretrovirales de última generación (AUG) no presentan los problemas de toxicidad hepática de Tipranavir ni los problemas asociados a la administración subcutánea diaria del Enfuvirtide (2).

En esta perspectiva, surge la pregunta: ¿Cuál sería la recomendación de uso de Maraviroc y Raltegravir desde el punto de vista de efectividad, seguridad y costo-efectividad en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de acuerdo a los lineamientos metodológicos definidos por la UAE-CRES para la actualización del Plan Obligatorio de Salud para Colombia 2011?. En la Tabla 1 se muestra la metodología PECO definida para realizar la evaluación.

Tabla 1 Componentes de la metodología PECO

COMPONENTES	CONTENIDO
Pacientes-consumidores-participantes	Pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico de VIH positivo.
Exposición	Maraviroc: la dosis recomendada es de 300 mg dos veces al día para la mayoría de las personas. Sin embargo, esa dosis puede cambiar según el esquema de tratamiento (10). Raltegravir: la dosis recomendada para adultos es 400 mg dos veces al día. Las dosis de 200, 400 y 600 mg han sido estudiadas en ensayos clínicos. A los pacientes en tratamiento con Rifampicina se les recomienda la dosis de 800 mg dos veces al día (11).
Comparación	No hay comparadores en el POS ya que Antirretrovirales incluidos en el POS son administrados en presentación combinada.



COMPONENTES	CONTENIDO
Resultados (Outcomes)	Aumento de cédulas CD4, aumento del tiempo libre de progresión de la enfermedad, reducción de replicas virales

Fuente: Elaboración propia de los autores

3 Descripción de la tecnología

MARAVIROC

El Maraviroc, es un tipo de medicamento llamado inhibidor de la entrada. Estos productos bloquean la entrada del VIH a las células humanas (10).

En 2007, la FDA aprobó el Maraviroc como medicamento para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana VIH-1 con tropismo por el correceptor CCR5 en pacientes adultos previamente tratados. Se administra combinado con otro medicamento antirretroviral. Este medicamento no cura, ni previene la infección por el VIH, ni reduce el riesgo de transmisión del virus a otras personas (8, 9).

El Maraviroc se fabrica en tabletas de administración oral. Se puede tomar con comida o solo. Se vende en tabletas de 150 y 300 mg y a la mayoría de las personas debe dárseles 300 mg dos veces al día. Algunas personas, por ejemplo, quienes tomen medicamentos que afecten la concentración de Maraviroc o tengan insuficiencia renal, deben tomar diferentes dosis de este producto (10).

Entre los efectos secundarios más comunes observados en estudios hasta la fecha están: tos, fiebre, mareo, dolor de cabeza, hipotensión arterial, náusea e irritación de la vejiga urinaria. En dos estudios de fase III se notificaron posibles trastornos hepáticos y cardíacos, mayor riesgo de algunas infecciones y un ligero aumento de las concentraciones de colesterol (10).

RALTEGRAVIR

El Raltegravir es un tipo de medicamento llamado inhibidor de la integrasa. Los inhibidores de la integrasa funcionan mediante el bloqueo de la integrasa, una proteína que el VIH necesita para introducir su material genético dentro del material genético de una célula infectada (11).

El Raltegravir (RAL) es el primer compuesto con licencia como inhibidor de la integrasa (INI). Dentro de esta clase de fármacos, es activo contra VIH tipo 2 (VIH-2), ya que la susceptibilidad fenotípica a RAL de tipo salvaje VIH-2 presenta casos clínicos aislados en los que se encuentra una amplia semejanza a la del VIH-1 que es resistente al RAL (12).

El Raltegravir fue autorizado el 12 de octubre del 2007 por la FDA, para uso junto con otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento de la infección por el VIH en adultos. Es el primer inhibidor de la integrasa aprobado por la FDA. Este medicamento no cura ni previene la infección por el VIH o el SIDA, ni reduce el riesgo de transmisión del virus a otras personas (11).

La dosis de Raltegravir recomendada para adultos es 400 mg dos veces al día. Las dosis de 200, 400 y 600 mg han sido estudiadas en ensayos clínicos. A los pacientes que toman además

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



Rifampicina se les recomienda la dosis de 800 mg dos veces al día. Algunas personas se pueden beneficiar de dosis diferentes de Raltegravir (11).

Algunos efectos indeseables que pueden acompañar el uso del Raltegravir han sido diarrea, náuseas, dolor de cabeza y fiebre. Fuera de los ensayos clínicos y después de su aprobación por la FDA, algunas personas han experimentado sarpullido, síndrome de Steven-Johnson, depresión e ideación suicida (11).

El uso de Raltegravir no está aprobado en pacientes menores de 16 años (9).

4 Revisiones relacionadas con las tecnologías a evaluar

4.1 Indicación INVIMA (Registro sanitario)

Según registro en la base de datos de INVIMA se encontraron las siguientes indicaciones autorizadas para Colombia (13).

- Maraviroc: Indicado en combinación con otros antirretrovirales para pacientes adultos con infección por HIV-1 ccr5- trópico, con evidencia de replicación viral y con antecedente de tratamiento.
- Raltegravir: Indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes con exposición a tratamientos y evidencia de replicación del VIH-1 a pesar de la terapia antirretroviral en curso.

4.2 Indicación solicitada por la CRES para el análisis

La Comisión de Regulación en Salud (CRES) solicitó la búsqueda de evidencia de Maraviroc y Raltegravir como tratamiento en pacientes con VIH.

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 tecnología sanitarias: Maraviroc y Raltegravir.

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 evaluarán pacientes infectados con VIH.



5.4 Tipos de intervenciones

Se seleccionaron estudios que evaluarán las tecnologías sanitarias: Maraviroc y Raltegravir 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:

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

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

5.7 Resultados de la búsqueda de evidencia científica

Se consultó evidencia relacionada con Maraviroc y Raltegravir 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 2 y la Figura 1.

Guías de manejo: Se realizó la búsqueda de las guías de medicina basada en la evidencia NICE, SIGN, Canadienses y españolas disponibles. Se encontraron 3 guías: (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 se incluyeron en la revisión:

- UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (14).
- Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (15).
- Guía para el Manejo de VIH/SIDA basada en la evidencia, Colombia (16).

MARAVIROC

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 a partir de los cuales se realizó el análisis y se emitió el concepto solicitado.

PUBMED: se encontraron 15 artículos de los cuales se excluyeron 13 artículos por no corresponder ni dar respuesta al objetivo de esta evaluación.

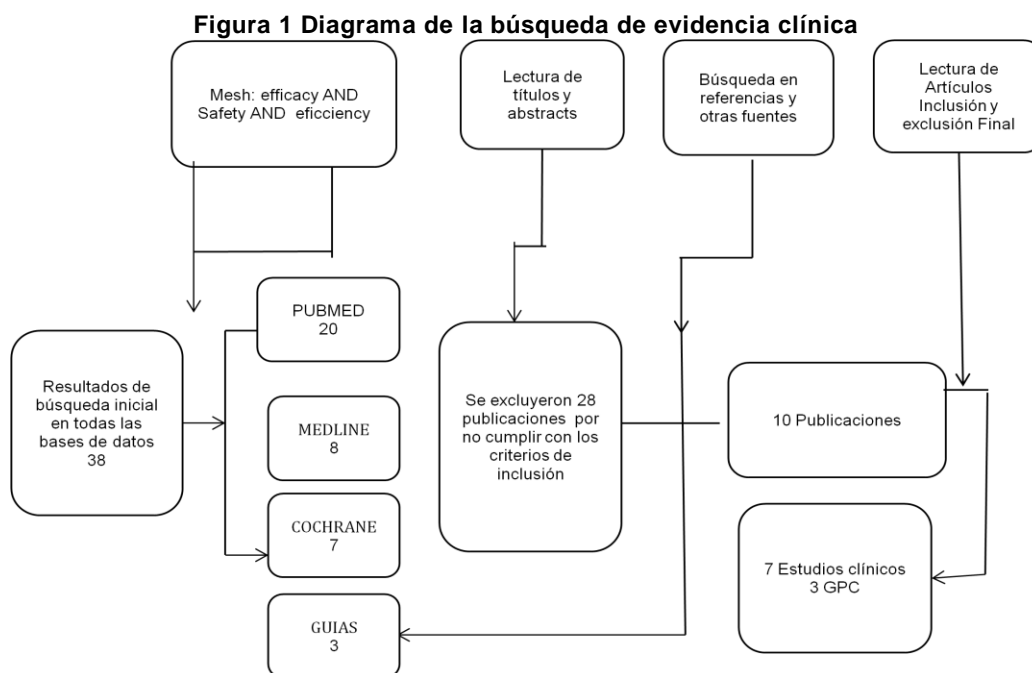
COCHRANE: Se encontraron 5 excluyéndose 4 por no aportar la información requerida para el estudio.

RALTEGRAVIR

MEDLINE: 3 artículos de los cuales se excluyeron 2 artículos por realizarse en modelos animales, no dar respuesta al objetivo del estudio o no aportar evidencia científica relevante. En total se preseleccionó 1 artículo, el cual fue objeto de evaluación.

PUBMED: La búsqueda arrojó 5 artículos de los cuales se excluyeron 4 debido a que contenían insuficiente evidencia científica.

COCHRANE: Se encontraron 2 artículos los cuales se descartaron por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos.



Fuente: Elaboración propia de los autores

Tabla 2 Resumen de la búsqueda de evidencia clínica

BASE DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS DESCARTADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
MARAVIROC			
MEDLINE	5	3	2
GUIAS DE PRACTICA CLINICA	3	0	3
PUBMED	15	13	2
COCHRANE	5	4	1
RALTEGRAVIR			
MEDLINE	3	2	1
GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	3	0	3
PUBMED	5	4	1
COCHRANE	2	2	0

Fuente: Elaboración propia de los autores

5.8 Recolección de datos y evaluación de la calidad de evidencia científica

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 mantuvo ciegos a 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? Más 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 y 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 de estudio?

El análisis de resultados 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 Análisis de resultados y calificación de la evidencia clínica seleccionada

TÍTULO COMPLETO	CALIFICACIÓN	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-r5 hiv-1	Nivel de evidencia 1 +, Grado de recomendación A	La incidencia de eventos adversos graves fue similar entre los grupos evaluados. En este estudio involucran ampliamente el tratamiento de pacientes previamente tratados con tecnología avanzada, no se encontró significancia estadística para la dosis de Maraviroc en comparación con el placebo a las 24 semanas de administrado el tratamiento (3).
Maraviroc: the first of a new class of antiretroviral agents	Nivel de evidencia 1 +, Grado de recomendación A	Maraviroc es un nuevo agente antirretroviral prometedor que no tiene resistencia cruzada con fármacos de otras clases. El medicamento ha demostrado ser útil cuando se combina con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento VIH en pacientes ya tratados con tropismo CCR5-1. La experiencia clínica es todavía limitada, especialmente con respecto a los datos de seguridad y la evaluación de riesgo de neoplasias malignas. La dosificación es un tanto complicada, y hay muchas drogas que potencian y que tienen interacciones reales. No está claro si la Enfuvirtide será de beneficio adicional para los pacientes que recibieron Maraviroc. El ensayo de tropismo se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con Maraviroc. Dicho medicamento no está

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –
 FAX: 6068102 Bogotá, Colombia
www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos

TÍTULO COMPLETO	CALIFICACIÓN	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
		aprobado para su uso en personas sin tratamiento antirretroviral previo y, sobre la base de los resultados del ensayo, no debe ser usado únicamente con análogos inverso de los nucleótidos, inhibidores de la transcriptasa como agentes activos. Finalmente, los datos sobre la farmacocinética de Maraviroc en el tracto genital de la mujer sugieren que el fármaco puede llegar a ser útil en las estrategias de prevención futuras para el VIH-1 en comparación con el placebo a las 24 semanas de tratamiento (17).
Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with ccr5-tropic hiv-1 infection	Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A	En el análisis primario, las tasas de respuesta virológica de Maraviroc fueron ligeramente inferiores en los pacientes del hemisferio sur, en pacientes de raza negra. La mayoría de los pacientes de raza negra y los pacientes del sur del Hemisferio, donde la mayoría de los pacientes se inscribieron en el sur de África, por lo que estas observaciones pueden ser vinculadas y pueden representar una diferencia regional en la gestión de los médicos de los pacientes en el estudio. Las diferencias en las tasas de respuesta en pacientes de raza negra parecen haber sido impulsado por los pacientes de raza negra tratados con Maraviroc (Perdido en el seguimiento o la revocación del consentimiento). En particular, las tasas de la suspensión por falta de eficacia entre los pacientes de raza negra son similares entre ambos grupos. Aumenta desde el inicio en Células CD4+ fueron significativamente mayores con Maraviroc que Efavirenz (18).
Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT Study	Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A	Los resultados reportados a las 48 semanas refieren que se presentaron eventos adversos con EFV-asociado que con MVC. El análisis de datos de seguridad a través de 96 semanas en el conjunto de datos completo no mostró señales inesperadas o de inicio tardío. A pesar de neoplasias adicionales ocurrido en los dos los brazos, después de la semana 48 el número de tumores malignos fue más bajos en el grupo de MVC en la semana 96. La categoría de eventos C aumentó ligeramente en el brazo de MVC después de la semana 48, pero también siendo más bajos que en el EFV (4).
Maraviroc: integration of a new antiretroviral drug class into clinical practice	Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A	El número de pacientes con opciones limitadas de tratamiento como resultado de resistencia a múltiples fármacos o la intolerancia está en continuo crecimiento. Un nuevo medicamento prometedor se ha lanzado para el beneficio del paciente. La disponibilidad clínica de los antagonistas del receptor Maraviroc precede a la concepción científica de que es necesaria para claramente posición de esta clase de medicamentos en el espectro total del tratamiento (19).
Efficacy and safety of switching from enfuvirtide to raltegravir in patients with virological suppression	Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A	Los pacientes habían recibido Enfuvirtide durante una mediana de 96 semanas y había sufrido el ARN del VIH <50 copias / ml durante una mediana de 95 semanas. Un paciente abandonó debido a Raltegravir la aparición de erupción cutánea (grado 2) que no responde a los antihistamínicos después 19 días a partir de Raltegravir. Los restantes 35 pacientes fueron seguidos durante 24 semanas y 18 de ellas durante 48 semanas. Todos los pacientes mantuvieron la supresión virológica <50 copias / ml en las semanas 24 y 48. Ningún paciente tuvo repuntes de la carga viral después de la conexión a Raltegravir. No hubo de grado 3 o 4 eventos adversos relacionados con Raltegravir. Un cambio de



TÍTULO COMPLETO	CALIFICACIÓN	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
		Enfuvirtide a Raltegravir en pacientes virológicamente suprimidos los pacientes que son altamente experimentados en tratamiento mantenido tanto virológica y eficiencia inmunológica de hasta 48 semanas (6).
Raltegravir: in treatment-naive patients with HIV-1 infection.	Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A	La evidencia preliminar sugiere que las mejoras de células tanto virológicas y recuento de CD4 + se mantuvo a las 96 semanas para los receptores sin tratamiento previo de Raltegravir 400 mg dos veces al día. Como parte de un régimen de combinación antirretroviral, el tratamiento Raltegravir fue generalmente bien tolerado y se asoció con un número significativamente menor relacionada con las drogas eventos adversos que el tratamiento con Efavirenz. Por otra parte, después de 96 semanas, el tratamiento se asoció Raltegravir con un impacto significativamente más bajos en lípidos séricos los niveles de tratamiento con Efavirenz (5).

Fuente: Elaboración propia de los autores

5.9 Metodología de la revisión de literatura económica

Se realizó una revisión de la literatura de evaluaciones económicas y estudios comparativos de costo efectividad para Maraviroc y Raltegravir en el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana. Esta búsqueda se llevó a cabo el 21 de octubre de 2011, consultando las siguientes la bases de datos: Pubmed, EBSCOhost Online Research Databases (EBSCO), ScienceDirect, Cochrane library, Lilacs, International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Health Technology Assessment Database (HTA o HEED) y National Health System (NHS EED).

Los términos MeSH utilizados para la búsqueda se ajustaron dependiendo de la base de datos consultada y los resultados obtenidos buscando siempre maximizar los hallazgos de la evidencia económica.

En particular, se buscaron artículos publicados en revistas en idioma inglés o español, sin límite de fecha, en los cuales se hiciera algún tipo de evaluación económica de las tecnologías sanitarias objeto del análisis. Los términos MeSH utilizados que dieron resultados en la búsqueda se referencian a continuación.

MARAVIROC

PUBMED: ("Maraviroc"[Supplementary Concept] OR "Maraviroc"[All Fields]) AND (("acquired immunodeficiency syndrome"[MeSH Terms] OR ("acquired"[All Fields] AND "immunodeficiency"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "acquired immunodeficiency syndrome"[All Fields] OR "aids"[All Fields]) OR ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields])) AND (("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]) OR ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])). Bajo estos criterios de búsqueda se encontraron 14



artículos de los cuales se excluyeron 11 artículos por no pertenecer al tema, los 3 artículos restantes son calificados en la evaluación de calidad.

SCIENCEDIRECT: Maraviroc AND (AIDS or HIV) AND (economic OR cost). Bajo estos criterios de búsqueda se encontraron 51 artículos de los cuales 1 era económico, pero presenta problemas con el contenido por ser un resumen (abstract). Por otro lado, se excluyeron 47 artículos por no pertenecer al tema. A su vez 3 estudios fueron excluidos por ser duplicados.

EBSCO: Maraviroc AND (AIDS or HIV) AND (economic OR cost). Bajo estos criterios de búsqueda se encontraron 5 artículos los cuales fueron excluidos por tema.

LILACS: Maraviroc. Bajo este criterio de búsqueda se encontraron 2 artículos los cuales fueron excluidos por no pertenecer al tema.

COCHRANE LIBRARY: Maraviroc AND (AIDS or HIV) AND (economic OR cost). Bajo estos criterios y seleccionando la limitación de evaluaciones económicas se encontraron 3 artículos económicos los cuales fueron excluidos por ser duplicados.

ISPOR: Maraviroc AND (AIDS or HIV) AND (economic OR cost). Bajo estos criterios de búsqueda se encontraron 5 artículos económicos en total de los cuales 4 fueron excluidos por ser duplicados y el artículo económico restante presentó problemas con el contenido por ser un abstract.

HTA-HEED: Maraviroc AND (AIDS or HIV) AND (economic OR cost). Bajo estos criterios de búsqueda se encontraron un total de 73 artículos de los cuales se excluyeron 72 por no corresponder o por tener problemas con el contenido (Posters o abstracts) y el restante fue excluido por ser duplicado.

NHS: Maraviroc AND (AIDS or HIV) AND (economic OR cost). Bajo estos criterios de búsqueda se encontraron en total 3 artículos los cuales se excluyeron por ser duplicados.

ECONLIT: Maraviroc. Bajo este criterio de búsqueda no se encontró ninguna evidencia.

En síntesis, en algunas de las bases de datos aún cuando los términos de búsqueda tratan de limitar el tipo de resultados solo a evidencia económica, se produjo hallazgos clínicos que aumentaban el número total de referencias encontradas.

En este sentido, a partir de los criterios especificados para la búsqueda se encontraron 156 referencias, de las cuales 9 tenían algún tipo de componente económico. En la Tabla 4 se presentan los resultados de la búsqueda económica después de seleccionar la información relevante.

Tabla 4 Resumen de la búsqueda de evidencia económica (Maraviroc)

BASE DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	EXCLUIDOS	INCLUIDOS
PUBMED	14	11	3
SCIENCEDIRECT	51	51	0
EBSCO	5	5	0
LILACS	2	2	0



BASE DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	EXCLUIDOS	INCLUIDOS
COCHRANE	3	3	0
ISPOR	5	5	0
HTA-HEED	73	73	0
NHS	3	3	0
ECONLIT	0	0	0

Fuente: Elaboración propia de los autores

Las razones más importantes por las cuales se excluyeron artículos de la evidencia económica fueron conflicto por tema, u objeto de estudio, o tipo de publicación, en su mayoría resúmenes.

RALTEGRAVIR

PUBMED: ("MK 0518"[Supplementary Concept] OR "MK 0518"[All Fields] OR "Raltegravir"[All Fields]) AND (("acquired immunodeficiency syndrome"[MeSH Terms] OR ("acquired"[All Fields] AND "immunodeficiency"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "acquired immunodeficiency syndrome"[All Fields] OR "aids"[All Fields]) OR ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields])) AND (("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]) OR ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])).

Bajo estos criterios de búsqueda se encontraron 14 artículos de los cuales fueron excluidos 11 por no corresponder al tema, quedando 3 artículos económicos que pasaron a la evaluación de calidad.

SCIENCEDIRECT: (Raltegravir AND (AIDS or HIV) AND (economic evaluation OR cost effectiveness)). Bajo estos criterios de búsqueda se encontraron 61 artículos de los cuales se excluyeron 58 por no corresponder al tema. Quedando 3 artículos económicos presentando problemas de contenido (abstract o poster).

EBSCO: Raltegravir AND (AIDS or HIV) AND (economic OR cost). Bajo estos criterios de búsqueda se encontraron 6 artículos, los cuales fueron excluidos en su totalidad por no corresponder al tema.

LILACS: Raltegravir. Bajo estos criterios de búsqueda se encontraron 5 artículos los cuales fueron excluidos en su totalidad por no pertenecer al tema.

COCHRANE LIBRARY: Raltegravir AND (AIDS or HIV) AND (economic OR cost). Bajo estos criterios y seleccionando la limitación de evaluaciones económicas se encontraron 2 artículos económicos los cuales fueron excluidos por no corresponder al tema.

ISPOR: Raltegravir AND (AIDS or HIV) AND (economic OR cost). Bajo estos criterios de búsqueda se encontraron 29 artículos de los cuales se excluyeron 23 por no pertenecer al tema, 3 por ser duplicados; quedando 3 artículos económicos que presentaron problemas de contenido por ser abstracts.



HTA-HEED: Raltegravir AND (AIDS or HIV) AND (economic evaluation OR cost effectiveness). Se encontraron 74 artículos los cuales fueron excluidos en su totalidad por no corresponder al tema o por tener problemas de contenido (poster, abstracts).

NHS: Raltegravir AND (AIDS or HIV) AND (economic OR cost). Se encontraron 2 artículos pero fueron excluidos por duplicados.

ECONLIT: Raltegravir. No se encontró evidencia.

En síntesis, en algunas de las bases de datos, aún cuando los términos de búsqueda tratan de limitar el tipo de resultados solo a evidencia económica, los resultados incluían estudios clínicos que aumentaban el número total de referencias encontradas por página. En este sentido, a partir de los criterios especificados para la búsqueda se encontraron 193 referencias de las cuales 3 tienen algún tipo de componente económico. En la Tabla 5 se aprecian los resultados de la búsqueda económica después de seleccionar la información relevante.

Tabla 5 Resumen de la búsqueda de evidencia económica (Raltegravir)

BASE DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	EXCLUIDOS	INCLUIDOS
PUBMED	14	11	3
SCIENCE DIRECT	61	61	0
EBSCO	6	6	0
LILACS	5	5	0
COCHRANE	2	2	0
ISPOR	29	29	0
HTA-HEED	74	74	0
NHS	2	2	0
ECONLIT	0	0	0

Fuente: Elaboración propia de los autores

Las razones más importantes por las cuales se excluyeron artículos de la evidencia económica fueron conflicto por tema u objeto de estudio o tipo de publicación, en su mayoría resúmenes.

5.10 Calificación de la evidencia económica

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

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



- 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 se calificó de 1 a 3, donde 1 hace referencia a que el artículo cumple completamente con el criterio de análisis evaluado, 2 cumple parcialmente y 3 no cumple con el criterio, la mayor calificación de calidad de un artículo se obtiene con la letra A, la cual corresponde a un artículo que cumple con los 10 criterios de análisis completamente, la letra B se da a un artículo que cumple con 8 criterios completamente y dos parcialmente, C corresponde a un artículo económico de baja calidad con tres criterios con calificación parcial y D aquellos artículos que no se consideran de buena calidad para ser interpretados como evidencia de evaluación económica completa al obtener una calificación de 3 en uno o más de los criterios de análisis.

En la Tabla 6 se muestra la calificación de los artículos encontrados como evidencia económica.

Tabla 6 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

De las referencias encontradas se seleccionaron tres (3) artículos para Maraviroc y tres (3) para Raltegravir para ser evaluados como evidencia económica de su uso en el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humano. La información referente a estos hallazgos se encuentra referenciada en la Tabla 7.

Tabla 7 Análisis de resultados y calificación de la evidencia económica seleccionada

TÍTULO	RESULTADOS	CALIFICACIÓN
Maraviroc		
Cost-effectiveness of optimized background therapy plus maraviroc for previously treated patients with r5	En el modelo de análisis, para el tratamiento de Maraviroc y OBT fue asociado con un incremento de 0,952 LYG y 0,909 QALY. Los costos totales fueron de	A

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos

TÍTULO	RESULTADOS	CALIFICACIÓN
hiv-1 infection from the perspective of the spanish health care system (20)	€275.970 para Maraviroc más OBT Y DE €254.655 para placebo y OBT. El costo incremental por LYG fue de €22.398 y un costo incrementa por QALY ganado fue de €23.457.	
A microsimulation of the cost-effectiveness of maraviroc for antiretroviral treatment-experienced hiv-infected individuals (21)	Comparando el tratamiento de OBT solo con la estrategia de OBT y Maraviroc de acuerdo con los resultados se predijo un incremento de CD4+cuenta de células después de 5 años, expectativa de vida (7,6 a 8,9 años) y QALY's de 4,99 a 5,71 con un costo adicional de \$40.500 dando un tasa de costo efectividad incremental de \$56.400 por QALY ganado. Los resultados fueron relativamente insensibles a las alternativas clínicas y los costos asumiendo rangos de variación aceptables, pero para individuos con VIH susceptibles a únicamente 2 o pocos componentes de OBT, el ICER decrece \$52.000 por QALY ganado.	B
Cost-effectiveness of maraviroc for antiretroviral treatment-experienced hiv-infected individuals in Mexico (22)	Comparando el tratamiento de OBT solo frente al tratamiento de Maraviroc y OBT, esta combinación incrementa la expectativa de vida y los QALY's de 7,54 a 8,71 años y 4,42 a 4,92 respectivamente, para un costo incremental de 228.215 (US\$21.329). El ICER fue de 453.978 (US\$42.429) por QALY Ganado. El ICER fue algo inferior cuando los individuos eran susceptibles a 2 componentes de OBT (\$ 407.329; EE.UU. \$ 38.069), aunque el ICER fue mayor en los individuos susceptibles a 3 componentes OBT (\$ 718.718, \$ 67.171 EE.UU.).	A
Raltegravir		
Cost-effectiveness of raltegravir in antiretroviral treatment-experienced hiv-1-infected patients in Switzerland (23)	Cinco años de Raltegravir incrementa la expectativa de vida en 3,73 años frente a placebo, con un costo descontado de CHF 170.347, resultando en un ICER de CHF 45.687/QALY. El rango de ICER para 3 y 10 años fue de CHF 42.751 a 53.478/QALY por tratamiento, respectivamente. Los resultados fueron más sensibles a cambios en la duración del tratamiento para Raltegravir, el peso de los recursos estimados por calidad de vida y el precio de Raltegravir.	B
Cost-effectiveness analysis of raltegravir in treatment-experienced hiv type 1-infected patients in Spain (24)	Cinco años de tratamiento con Raltegravir más OBT resultó en 4,5 años de expectativa de vida versus OBT solo. El ICER de Raltegravir más OBT vs OBT solo fue de 22.908 euros=QALY y de 31.431 euros=QALY para tres y cinco años de uso, respectivamente. Un ICER bajo fue observado con una tasa de descuento del 3% para costos y beneficios, bajo precio de Raltegravir (20%) y un corto tiempo de tratamiento- 3 años. El ICER también fue sensible al análisis de tiempo.	A
The cost of full suppression of plasma HIV RNA in highly antirretroviral experienced patients (25)	El tratamiento de pacientes debería ser mas ahorrador haciendo uso de las nuevas combinaciones de antirretrovirales en preferencia reciclaje de los nucleósidos análogos y Enfuvirtide.	D

Fuente: Elaboración propia de los autores



6 Discusión y conclusiones de efectividad y seguridad

En la revisión de la literatura científica se encontró la siguiente evidencia que relaciona a Maraviroc y/o Raltegravir en el tratamiento de pacientes diagnosticados con VIH.

De acuerdo con el estudio de Saag M et al., (3) se encontró que el recuento de células CD4 presentó un aumento de 36 células/litro a 50 células/litro. Con relación a la replicación viral de $5 \log_{10}$ copias/ml se observó una reducción a 1,20 ($P=0,83$), cuando se utilizó como tratamiento Maraviroc durante 24 semanas con respecto con otros antirretrovirales como Efavirenz, Zidovudine/Lamivudina **(Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación A)**.

En el estudio realizado por Juan Sierra-Madero J, et al., (4) se encontró en la población de análisis una reducción del 58,8% de copias virales comparado con el 62,7% presentado por Efavirenz. Además, en los pacientes tratados con Maraviroc se presentaron menos eventos adversos (neoplasias malignas) (6,1%) comparado con Efavirenz (15,5%) **(Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación A)**.

Según Croxtall J, et al., (5) en el estudio doble ciego aleatorizado el tiempo para alcanzar una respuesta virológica fue significativamente menor en el grupo con Raltegravir que el grupo de Efavirenz. Raltegravir logró la reducción de carga viral (<50 copias/mL) en menor tiempo respecto con Efavirenz **(Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación A)**.

Respecto a la seguridad relacionada con Raltegravir, Santos J, et al., (6) muestran la relación del medicamento con la presencia de eventos adversos tipo erupción cutánea; sin embargo, advierten que son limitados y poco frecuentes **(Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación A)**.

7 Análisis de evaluación económica

Se realizó una revisión de la evidencia económica disponible del uso de Maraviroc y Raltegravir en el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humano. Búsqueda en la cual se encontraron seis artículos, la evidencia económica encontrada se compara frente al OBT y no se halló evidencia donde se compararan frente a algún antirretroviral que se encuentra en el POS. La evidencia encontrada cumple con los criterios de calidad para ser interpretada como evidencia de evaluación económica completa:

Santiago Moreno, et al., (2010) (20) realizaron una evaluación de costo efectividad desde la perspectiva del sistema de salud español comparando el uso del tratamiento base optimizado (OBT) más Maraviroc 300 mg BID versus OBT más placebo en pacientes tratados previamente con R5 HIV-1. El modelo de análisis obtuvo como resultado que la adición de Maraviroc a OBT está asociada con un incremento en años de vida salvados de 0,92 LYG y 0,909 QALY. Con un costo total de €275.970 para Maraviroc más OBT y €254.655 para placebo más OBT. Por lo que concluyen que es valiosa desde lo clínico y costo efectivo desde lo económico.

Kuhne FC, et al., (2010) (21) exploraron el costo-efectividad de Maraviroc a través de la micro-simulación de un modelo de ARIMAS que fue usado para predecir los resultados del tratamiento



a pacientes con la terapia OBT sola comparado con la estrategia de Maraviroc y OBT. Del análisis realizado obtuvieron que la terapia OBT sola, frente a la estrategia de Maraviroc con OBT, resultó en un incremento de cantidad de CD4+ después de 5 años, expectativa de vida de (7,6 a 8,9 años), y QALY de 4,99 a 5,71 por un costo adicional de \$40.500, dando una costo efectividad incremental de \$56.400 por QALY ganado.

En el estudio de Contreras -Hernández I, et al; (2010) (22) el objetivo fue predecir en el largo plazo el impacto clínico y de costo-efectividad del tratamiento de Maraviroc en adultos con HIV/SIDA en México. Se realizó un análisis de tipo simulación de Montecarlo utilizando el modelo ARAMIS para predecir los resultados del tratamiento con OBT versus el tratamiento de OBT mas Maraviroc. Los resultados son dados desde la perspectiva del pagador de salud Mexicano.

El tratamiento con OBT frente OBT y Maraviroc obtuvo 7,54 a 8,71 años y 4,42 a 4,92 (QALY), y, respectivamente con un costo incremental de \$228.215 (US\$21.329). Los resultados de costo-efectividad incremental fueron de \$453.978 (US\$42.429) por QALY ganado, por tanto el tratamiento de OBT y Maraviroc es costo efectivo ya que el costo adicional no supera las recomendaciones internacionales de la curva de aceptabilidad (umbral).

Elbasha EE, et al., (2009)(23) realizaron un análisis de costo-efectividad del uso de Raltegravir en Suiza. Del análisis se obtuvo que para 5 años de tratamiento con Raltegravir se logró un incremento de 3,73 años sobre placebo con un costo descontado de 170.347 franco suizos, obteniendo un ICER de 45.687 franco suizos por QALY y un ICER de 42.751 a 53.478 franco suizos por QALY para un tratamiento de 3 y 10 años respectivamente.

Chaudhary MA, et al., (2009)(24) realizaron un análisis de costo-efectividad de Raltegravir desde la perspectiva del sistema de salud Español. Un modelo de transición fue usado para estimar los resultados clínicos y económicos asociados con Raltegravir y OBT vs. OBT solo. Los resultados del modelo mostraron una tasa de costo-efectividad por QALY ganado. Para un horizonte de 5 años el tratamiento con Raltegravir mas OBT resultó en 4,5 QALY vs. OBT solo. Raltegravir mostró un beneficio en sobrevida y fue costo-efectivo para el caso base de análisis.

De acuerdo a la evidencia económica y la no transferibilidad de estos para el caso colombiano, con excepción del estudio de Maraviroc realizado en México, no se puede concluir sobre la costo efectividad de Raltegravir para el caso colombiano.

Sobre Maraviroc, aunque existe evidencia de su uso en México y se esperaría que en Colombia se obtuvieran resultados similares, esta evidencia no es suficiente para concluir sobre la costo-efectividad para contexto país.

De acuerdo a esto se recomienda para evaluaciones posteriores realizar un análisis de costo-efectividad y costo-utilidad del uso de estas dos tecnologías para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humano puesto que tampoco fue posible realizar un análisis de extrapolabilidad al contexto colombiano.



Teniendo en cuenta las limitaciones expuestas anteriormente se realizó un análisis cualitativo de costos del tratamiento para el Virus de Inmunodeficiencia Humano con cada una de las moléculas objeto de este análisis. Para esto, se buscaron los costos aplicables al tercero pagador, según las características del Sistema General de Seguridad en Salud de Colombia, buscando que los costos se desagregaran con suficiente nivel de detalle, el comparador y tasa de descuento fueran aplicables al contexto país. Para facilitar la comparabilidad entre estudios y la aplicabilidad de los mismos, se estableció como criterio que el país objeto de la comparación y análisis correspondiera a un país de referencia establecidos por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos, según los criterios de similitud del producto interno bruto per-cápita en paridad de poder de compra (26); de tal forma que permita el cálculo del costo de los comparadores en pesos colombianos encontrados para Colombia a partir del SISMED 2010 (27).

Se tomó el precio del mayorista en el canal institucional, se estimó el valor por miligramo, según los miligramos por unidad y la cantidad de unidades para cada presentación comercial de los principios activos a evaluar. El valor de los principios activos se obtuvo como el valor mediano del valor por miligramo de cada presentación comercial. Además, se calculó un valor mínimo que corresponde al mínimo de lo mínimos también del precio de canal institucional mayorista. Igualmente se estimó un mínimo que corresponde al mínimo de los mínimos.

Para asegurar la calidad de los datos se realizó un análisis de consistencia interna de la información de la siguiente manera: se verificó que el valor mínimo fuera mayor a cero y que el valor de precio (el cual corresponde a la mediana) fuera mayor o igual que dicho mínimo y que el valor máximo fuera mayor o igual que el precio además se verificó que la relación entre la desviación estándar estimada el precio promedio fuera menor de 1,5. Las presentaciones comerciales cuyos datos no cumplieran con estos parámetros de consistencia interna fueron excluidas del análisis.

El análisis de costo del uso de Maraviroc y Raltegravir para el tratamiento del VIH se realizó teniendo en cuenta el siguiente esquema de tratamiento para un horizonte de tiempo de un mes de tratamiento, así:

- Dosis de 300 mg dos veces al día de Maraviroc (10)
- Dosis de 400 mg dos veces al día de Raltegravir (11).

Partiendo del esquema de tratamiento, la Tabla 9 muestra el valor de la mediana del costo por tratamiento mes paciente.

Tabla 8 Costo por mes de tratamiento Maraviroc y Raltegravir

Medicamento		Costo mes (mg/día)
		Mediana
MARAVIROC	Dosis 300mg /2veces día	\$ 4.769.640
RALTEGRAVIR	Dosis 400mg /2veces día	\$ 1.316.160

Fuente: Elaboración propia de los autores



Se estimó el costo mediano del tratamiento de un mes de Maraviroc y Raltegravir de los costos se observa que un mes de tratamiento con Maraviroc cuesta \$ 4.769.640 COP y un mes con Raltegravir tiene un costo de \$ 1.316.160 COP.

Cuando se analizan las dos tecnologías se observa que para un mes de tratamiento del Virus Inmunodeficiencia Humano, Raltegravir es más económico ya que con este se alcanza un ahorro de \$ 3.453.480 COP frente a Maraviroc. Sin embargo, debe ser claro que solo se analizó el costo del medicamento por un mes de tratamiento, no se tomó en cuenta el costo de los antirretrovirales, no se consideraron costos del uso de los servicios médicos, tasas de adherencias, comorbilidades ni eventos adversos dentro del análisis.

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 establecidos previamente. 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 dificulta la elaboración de una 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.

Las conclusiones generadas son exclusivas para la indicación analizada por lo que su generalización hacia pacientes diferentes no sería necesariamente acertada.

Las búsquedas podrían variar en sus resultados en función del momento de su aplicación y en algunos casos como EBSCO cambiarían en virtud del usuario que accede por cuanto son de uso privado.

9 Conclusiones del grupo evaluador

Teniendo en cuenta la pregunta de investigación, los investigadores concluyeron que:

Acerca de Maraviroc en relación con otros antirretrovirales se encontró que no tiene resistencia cruzada con fármacos de otras clases, además mejora su efectividad cuando se combina con



otros antirretrovirales para el tratamiento de personas infectadas con VIH. La experiencia clínica es todavía limitada, especialmente con respecto a los datos de seguridad y la evaluación de riesgo de neoplasias malignas. El Maraviroc se debe utilizar por lo menos con otros dos medicamentos en plena actividad. Maraviroc no está aprobado para su uso en personas sin tratamiento antirretroviral previo (**Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación A**).

La utilización de Raltegravir comparado con Enfuvirtide se asoció con un número significativamente menor de eventos adversos, según los ensayos clínicos analizados no afecta el metabolismo de los lípidos, por lo cual este medicamento presenta una excelente seguridad para el paciente, igualmente presenta frente a éste una efectividad comprobada medida en una mayor respuesta virológica (**Nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación A**).

Desde el punto de vista económico se concluyó que tanto Maraviroc y Raltegravir, en combinación con BOT, son costo efectivos como tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humano.

Para el análisis de costos en Colombia se observó que el costo de Raltegravir es más económico frente a Maraviroc para un mes de tratamiento; sin embargo, y de acuerdo a la evidencia económica encontrada, estas dos no son comparadores. Por todo lo anterior, se requiere un análisis económico completo para Colombia del uso de Maraviroc y Raltegravir.

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 a continuación.

CONCEPTO	DESCRIPCIÓN
FAVORABLE	Efectividad: similar o mejor. Seguridad: 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). Efectividad: similar o mejor. Seguridad: 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. Efectividad: Mejor. Seguridad: igual o mejor. Análisis económico: No favorable por causa del precio de la tecnología.
NO FAVORABLE	Efectividad o seguridad: inferior. Efectividad y seguridad: similar, pero el análisis económico aplicable a Colombia no es costo/efectivo.



CONCEPTO	DESCRIPCIÓN
NO SE PUEDE DAR CONCEPTO DE FAVORABILIDAD O NO FAVORABILIDAD	Opción 1 Efectividad y seguridad: No se cuenta con evidencia suficiente. Opción 2 Efectividad y seguridad: Similar o mejor, pero no se puede concluir frente a los aspectos económicos.

Teniendo en cuenta la evidencia analizada, el grupo evaluador emitió el siguiente concepto:

Para **MARAVIROC** en el tratamiento de la infección por VIH: SE DA CONCEPTO DE FAVORABLE CONDICIONADO. Lo anterior debido a que existe suficiente evidencia de su mayor efectividad y seguridad. Sin embargo, desde el punto de vista económico se requiere regulación de precios y el desarrollo de un análisis económico completo para Colombia con el fin de determinar su costo-efectividad.

Para **RALTEGRAVIR** en el tratamiento de la infección por VIH: SE DA CONCEPTO DE FAVORABLE CONDICIONADO. Lo anterior debido a que existe suficiente evidencia de su mayor efectividad y seguridad. Sin embargo, desde el punto de vista económico se requiere regulación de precios y el desarrollo de un análisis económico completo para Colombia con el fin de determinar su costo-efectividad.

11 Anexos

11.1 Anexo 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.

11.2 Anexo 2. Estudios económicos excluidos por calidad

TIPO DE ESTUDIO	TITULO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Evaluación económica parcial	The cost of full suppression of plasma HIV RNA in highly antiretroviral experienced patients (25)	No se consideró una evaluación económica completa.

Fuente: Elaboración propia de los autores

11.3 Anexo 3. Análisis de evaluación económica de tecnologías en salud

Título del estudio 1: Cost-Effectiveness of Optimized Background Therapy Plus Maraviroc for Previously Treated Patients With R5 HIV-1 Infection From the Perspective of the Spanish Health Care System (20).

Resumen

Objective: The aim of this work was to evaluate the cost-effectiveness, from the perspective of the Spanish health care system, of optimized background therapy (OBT) plus Maraviroc 300 mg BID versus OBT plus placebo in previously treated patients with R5 HIV-1 infection.



Methods: A lifetime cohort model was developed, based on 24- and 48-week pooled results from the Maraviroc Versus Optimized Therapy in Viremic Antiretroviral Treatment-Experienced Patients (MOTIVATE) studies 1 and 2, to reflect the Spanish health care system's perspective. Treatment duration was based on clinical trial follow-up from MOTIVATE 1 and 2. Clinical data, cohort characteristics, success probability, CD4 increase rate, CD4 cell status link to disease states, and adverse-event probability were taken from the MOTIVATE trials and other published literature. Other input parameters were taken from published sources. Antiretroviral (ARV) costs were derived from local sources. Non-ARV drug costs were obtained from published literature and a cost database. All costs were calculated as year-2009 Euros. The annual discount rate was set at 3,0%. The main outcomes were cost per life-year gained (LYG) and cost per quality-adjusted life-year (QALY) gained. Uncertainty was assessed with one-way and probabilistic sensitivity analyses.

Results: In the model analysis, adding Maraviroc to OBT was associated with an increase of 0,952 LYG and 0,909 QALY. Total costs were €275,970 for Maraviroc plus OBT and €254.655 for placebo plus OBT (difference: €21.315). The incremental cost per LYG was €22.398 and the incremental cost per QALY gained was €23.457. The model appeared to be robust for variations in key parameters. Results from the probabilistic sensitivity analyses indicated that the probability of the cost per QALY being below €30.000 was 99%.

Conclusion: Despite the limitations of the model, our analysis suggested that OBT plus Maraviroc 300 mg BID is a clinically valuable option, and cost-effective from the perspective of the Spanish health care system, for previously treated patients with R5 HIV-1 infection.

Introducción

Según el programa de las Naciones Unidas para el VIH/SIDA, en 2007 se estimó una población de 33 millones de personas que viven con el VIH. Por lo tanto, el VIH representa una carga enorme para la sociedad, así como también se considera como un perjuicio considerable a la calidad de vida de los pacientes con VIH. Además, la carga del VIH se refleja en el elevado costo económico de la enfermedad. Datos sugieren que >80% de los costos asociados con el VIH son indirectos, como lo son; la pérdida de la productividad en el trabajo relacionados con el absentismo, la discapacidad y los costos financieros.

La reducción en la mortalidad relacionada con el VIH, tiende a aumentar el costo total de atención en pacientes con VIH; ya que los pacientes viven más tiempo y utilizan la atención de la salud durante períodos más largos de tiempo. Sin embargo, los análisis económicos han demostrado que la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) es costo-efectiva.

Método

Un modelo matemático basado en un enfoque de cohortes de Markov fue diseñado para evaluar la relación costo-efectividad de Maraviroc 300 mg BID, en comparación con el placebo, añadido al TBO en los pacientes con VIH R5-1 que habían sido previamente tratados con tres clases de fármacos antirretrovirales o que tenían las cepas de virus resistentes a tres clases de fármacos. Datos sobre la efectividad clínica de las 2 opciones de tratamiento se derivan de los resultados del análisis combinado de MOTIVATE 1 y 2 de ensayos. Los principales resultados del análisis fueron los costos totales de ambas estrategias, el costo incremental por año de vida



ganado y los QALYs. El horizonte temporal del ensayo fue de 312 meses (26 años), que se considera un horizonte de VIH de por vida. La perspectiva del modelo fue la del Sistema de Salud Español. Los costos y QALYs fueron descontados al 3,0% anual.

Costos

Debido a que el modelo de evaluación de costo-efectividad se llevó a cabo utilizando la perspectiva del Sistema de Salud de España, sólo los recursos de atención directos y los costos fueron incluidos. Se consideró un costo específico para cada estado de CD4, con base en el costo de la atención relacionada con el VIH en España. Todos los costos de los medicamentos fueron tomados del Concejo Oficial de Farmacia Española para el año 2009. La moneda utilizada en el documento fue el Euro.

Resultados

Los costos proyectados ascendieron a EUR 275.970 con Maraviroc y a EUR 254.655 con la terapia optimizada. La esperanza de vida con Maraviroc fue de 7,813 años y de 6,861 años con el tratamiento optimizado. El QALY para Maraviroc fue de 6,631 y con la terapia optimizada fue de 5,723.

La probabilidad de Maraviroc de ser rentable en un umbral de EUR 30,000 por QALY fue de 99%.

Incertidumbre, supuestos y análisis de sensibilidad

Para evaluar la incertidumbre en torno a algunos parámetros, se desarrollaron análisis deterministas; variando la duración del tratamiento, el horizonte del modelo, la tasa de éxito, las probabilidades de transición, las tasas de descuento, los costos de Maraviroc, las tasas de mortalidad, entre otros. Los resultados de los análisis de sensibilidad probabilísticos, indicaron que la probabilidad de que el costo por QALY estuviera por debajo €30.000 fue del 99%, y la probabilidad de estar por debajo de €31.000 fue del 100%. Los resultados de los análisis de sensibilidad probabilísticos adicionales, se realizaron con diferentes niveles de costos de TBO.

Discusión y conclusión

Gran parte del costo del cuidado de los pacientes infectados con VIH, han pasado de la atención hospitalaria a la atención comunitaria. Algunos estudios publicados han demostrado que, a pesar de su alto costo, los medicamentos antirretrovirales reducen los gastos mundiales relacionados con el cuidado de la salud para los pacientes infectados con VIH.

Con base a los resultados de eficacia clínica del análisis combinado de los MOTIVATE 1 y 2, el análisis del modelo actual indica que Maraviroc 300 mg dos veces al día en combinación con TBO; es una opción clínica útil y rentable para los pacientes tratados previamente con R5 en España, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

Título del estudio 2: A Microsimulation of the Cost-effectiveness of Maraviroc for Antiretroviral Treatment Experienced HIV-Infected Individuals (21).

Resumen

Purpose: Maraviroc (MVC) is the first approved CCR5 antagonist. The aim of this study was to explore the cost-effectiveness of MVC in treatment-experienced or treatment-resistant HIV infected adults.



Methods: The validated HIV microsimulation model ARAMIS was used to predict clinical and economic outcomes of treating patients with optimized background therapy (OBT) alone, as compared to a strategy of testing for the patient's viral tropism and treating with OBT with or without (\pm) MVC in a cohort corresponding to the MOTIVATE screening cohort.

Results: Compared to treatment with OBT alone, a treatment strategy of OBT \pm MVC (twice daily) according to tropism test result was predicted to increase CD4+ cell count after 5 years (from mean 249 to 360 cells/ μ L), undiscounted life expectancy (7,6 to 8,9 years), and quality-adjusted life years (QALYs; from 4,99 to 5,71) for an additional \$40.500, giving an incremental cost-effectiveness ratio of \$56.400 per QALY gained. The result was relatively insensitive to alternative clinical and cost assumptions within reasonable ranges, but for individuals with HIV susceptible to only two or fewer components of OBT, the ICER decreased to \$52.000 per QALY gained.

Conclusion: MVC is cost-effective, especially among individuals with few remaining options for active antiretroviral therapy.

Introducción

Desde su inserción en 1996, la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha mejorado dramáticamente el pronóstico de VIH-1 en las personas infectadas, aumentando la esperanza de vida de 6,82 a 24 años. Aunque los regímenes de TARGA, que consisten en combinaciones de al menos tres antirretrovirales, cuestan más de \$13.500 dólares por año, según las directrices de tratamiento actuales, ha demostrado ser costo-efectivo. Sin embargo, las dificultades con los efectos secundarios y la tolerabilidad de los agentes existentes, y la aparición de cepas resistentes al virus; crean una necesidad médica para las nuevas clases de medicamentos antirretrovirales.

Maraviroc (MVC) es un medicamento de reciente desarrollo y el primero de una clase conocida como antagonistas del CCR5. MVC de manera selectiva y reversible se une al CCR5, impidiendo la interacción con la proteína gp 120.

Método

Para evaluar la relación costo-efectividad de la MVC dosificado dos veces al día como tratamiento complementario al TBO, se compararon dos estrategias de tratamiento en pacientes infectados por VIH: (1) TBO con o sin MVC (OBT \pm MVC) según los resultados de la prueba de tropismo, en comparación con (2) no llevar a cabo pruebas de tropismo y el tratamiento de toda la población con el TBO sin la adición de MVC. Los efectos fueron evaluados en un horizonte de tiempo de vida desde una perspectiva del pagador.

Así mismo, el modelo incluye: (a) criterios de valoración clínica, (B) QALYs y, (c) la historia acumulada de los costos. Los costos y los QALYs de cada año son sumados durante la vida de cada paciente y descontada para formar los valores de cada individuo. Se encontró que 200.000 simulaciones fueron suficientes para proporcionar estimaciones estables de los resultados.

El costo promedio y los QALYs para cada estrategia fueron usados para calcular la relación costo-efectividad incremental (ICER), que se define como el cociente entre la diferencia de



costo entre las estrategias de vida media, dividido por la diferencia en la media de QALY. Para el modelo, se utilizó una tasa de descuento del 3% anual.

Costos

Los costos y las utilidades dependen de la etapa de la enfermedad y del tratamiento (línea de tratamiento, efectos secundarios, uso de medicamentos profilácticos y pruebas de laboratorio). Todos los costos y datos sobre utilidades se basan en las estimaciones publicadas. Los costos unitarios de medicamentos se adquirieron del Libro Rojo. Todos los costos fueron actualizados al año 2006 usando el componente de atención médica del índice de precios al consumidor.

Resultados

Comparando el tratamiento con solo TBO, una estrategia de tratamiento TBO \pm MVC (dos veces al día) según el resultado de la prueba de tropismo, prevé un aumento de células CD4 después de 5 años. La esperanza de vida sin descuento (de 7,6 años a 8,9 años) y ajustados por calidad de vida (de 4,99 a 5,71); para un costo adicional de \$40.500 con una relación de costo-efectividad incremental de \$56.400 por QALY ganado. El resultado fue relativamente insensible a los supuestos y alternativas clínicas.

Incertidumbre, supuestos y Análisis de Sensibilidad

Una medida clave de la eficacia del tratamiento en el modelo es la tasa de supresión virológica a las 48 semanas. En un análisis de sensibilidad en torno a la tasa de supresión virológica, la media de las 48 semanas de la tasa de supresión para TBO más MVC de 56,1% fue reemplazada por los límites superior e inferior del intervalo de confianza del 95% (60,8% 51,4% respectivamente); manteniendo todas las demás variables constantes. Estos valores resultaron en ICER de \$55.200 y \$58.100 respectivamente por QALY ganado, lo que confirma que cuanto mayor es la supresión de la tasa de MVC, menor es el ICER de la estrategia de tropismo contingente MVC. Cuando la estrategia de supresión varió en un rango mayor (70% - 40%) el ICER resultante varió entre \$52.400 y \$65.100 dólares por QALY ganado respectivamente.

Discusión y conclusión

Los pacientes candidatos para MVC deben hacerse la prueba de estado de tropismo viral antes del tratamiento, para confirmar que sólo con tropismo CCR5 del VIH-1, es detectable. La comparación relevante de este estudio fue, por tanto, entre una estrategia de pruebas de detección del tropismo y del tratamiento con TBO. Este estudio demostró los beneficios clínicos y económicos proyectados, de una estrategia de pruebas y tratamiento con TBO con o sin MVC, según los resultados de la prueba de tropismo. En comparación, con el tratamiento con solo TBO.

Título del estudio 3: Cost-Effectiveness of Maraviroc for Antiretroviral Treatment-Experienced HIV-infected Individuals in Mexico (22).

Resumen

Objective: Maraviroc is the first approved drug in a new class of antiretrovirals, the CCR5 antagonists. The objective of this study was to predict the long-term clinical impact and cost-effectiveness of Maraviroc in treatment-experienced adults with HIV/AIDS in Mexico.



Methods: The Antiretroviral Analysis by Monte Carlo Individual Simulation (ARAMIS) model was adapted to the Mexican context to predict clinical and economic outcomes of treating with optimized background therapy (OBT) versus testing for viral tropism status and treating with OBT + Maraviroc accordingly in treatment-experienced adults in Mexico. Baseline characteristics and efficacy were from the MOTIVATE trials' screening cohort. Costs and population mortality data were specific to Mexico. Results were reported from the perspective of health care payers in 2008 Mexican pesos (converted to 2008 US\$ in parentheses).

Results: Compared to treatment with OBT alone, treatment with OBT + Maraviroc contingent on tropism test result increased projected undiscounted life expectancy and discounted quality-adjusted life expectancy from 7,54 to 8,71 years and 4,42 to 4,92 quality-adjusted life years (QALYs), respectively, at an incremental cost of \$228.215 (US\$21.329). The resultant incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was \$453.978 (US\$42.429) per QALY gained. The ICER was somewhat lower when Maraviroc was modeled in individuals susceptible to 2 components of OBT (\$407.329; US\$38.069), while the ICER was higher in individuals susceptible to 3 OBT components (\$718.718; US\$67.171).

Conclusion: In treatment-experienced individuals with HIV/AIDS in Mexico, Maraviroc may be cost-effective, particularly in individuals with limited options for active antiretroviral therapy (ART).

Introducción

El documento desarrolló una evaluación de costo efectividad para el tratamiento base optimizado (OBT), y el tratamiento con OBT con Maraviroc desde la perspectiva del Sistema de salud y los beneficios que pueden traerle al paciente un posible incremento de la expectativa de vida para pacientes con VIH / SIDA.

Método

Se desarrolla un modelo ARAMIS el cual fue adaptado para el país de México analizando el tratamiento OBT en pacientes con VIH contra el mismo tratamiento con Maraviroc. Los pacientes que hacen parte del estudio son portadores de VIH y al menos tienen 6 meses de uso del tratamiento convencional de acuerdo al sistema de salud de México

Los pacientes con tratamiento OBT con Maraviroc, recibieron una dosis de Maraviroc de 30mg dos veces al día

Horizonte Temporal. 48 semanas.

Desenlaces. El éxito de la terapia se define como una mejoría del en la expectativa de vida y el control de la enfermedad

Modelo Económico: La información sobre efectividad que asume el modelo de decisión se toma a partir de estudios anteriores.

Efectos sobre la salud: Los valores para los parámetros usados en el modelo de decisión se toman de evidencia disponible por lo tanto la validez de los resultados está restringida a la calidad de la evidencia.

Costos

Los costos de adquisición de los medicamentos son precios tomados del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) y se expresan en dólares y pesos mexicanos del 2008.

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



Resultados

El tratamiento de OBT con Maraviroc logró una disminución en la incidencia de todo tipo de infecciones (19,2% vs 20,0%) y un aumento correspondiente en el tiempo medio para el caso de la primera infección oportunista entre los pacientes incidentes casos (10,2 frente a 8,1 años). El tiempo medio de fracaso del tratamiento fue de 28,5 meses para la estrategia de Maraviroc contingente en comparación con 18,7 meses para la estrategia de TBO solo.

Incertidumbre, supuestos y Análisis de Sensibilidad

En los estudios se demostró que el beneficio clínico de Maraviroc en pacientes con virus con tropismo CCR5, cuando se utiliza como tratamiento complementario al TBO en comparación con TBO, es mayor en pacientes en los que al menos uno de los medicamentos que comprende el régimen de TBO son virológicamente activos.

Discusión y conclusión

Basado en el virológica sustancial, inmunológicas, el tratamiento con Maraviroc, logra mejoras clínicas; un tratamiento que incluya esta terapia única es valioso, puede ser coste-efectivo en pacientes con una enfermedad avanzada por el VIH / SIDA y las limitadas opciones terapéuticas para estos pacientes.

Título del estudio 4: Cost-effectiveness of Raltegravir in Antiretroviral Treatment-Experienced HIV-1–Infected Patients in Switzerland (23).

Resumen

Objectives: Raltegravir, a novel integrase inhibitor, has shown great efficacy in reducing HIV viral load among treatment-experienced patients. A cohort state-transition model was used to assess the long-term effect of Raltegravir treatment on costs and quality-adjusted life expectancy from a Swiss perspective.

Methods: Patients were stratified into health states according to opportunistic infection status, HIV RNA level, and CD4 count, with each group assigned a treatment cost and utility (quality of life) score. Model inputs came from published studies, clinical trials, and database analyses. Results were used to calculate incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of Raltegravir use, expressed in Swiss francs (CHF) as incremental cost/quality adjusted life-year (QALY) gained. Future costs and QALYs were discounted at 3% per year.

Results: Five years of Raltegravir treatment increased discounted quality adjusted life expectancy by 3,73 years over placebo, with additional discounted cost of CHF 170,347, resulting in an ICER of CHF 45.687/QALY. ICERs ranged from CHF 42.751 to 53.478/QALY for treatment duration of 3 and 10 years, respectively. Results were most sensitive to changes in Raltegravir treatment duration, source of estimated quality of life weights, and Raltegravir price.

Conclusions: Adding Raltegravir to optimized background therapy was a cost-effective strategy for treatment experienced patients in Switzerland.



Introducción

A pesar de los sucesos actuales y la emergencia de terapias antirretrovirales en reducir la carga viral del VIH y decrecer la morbilidad y mortalidad de los individuos infectados, 1,2 sustancias de supresión de virales en el largo plazo incrementan el compromiso por el desarrollo de resistencia a los agentes. Eficacia antirretroviral puede ser más comprometida por la complejidad y la falta de tolerancia de los regímenes actuales de tratamiento que contribuyen a falta de adherencia de los pacientes, muchos de los que requieren varias dosis por día.

La pronta iniciación de la terapia antirretroviral de gran actividad que consigue una supresión viral en una etapa temprana, guiados por los resultados de las pruebas de resistencia, puede prevenir el fracaso de la terapia y es esencial para optimización a largo plazo prognosis. Sigue siendo un interés público prioritario de salud para desarrollar nuevos agentes con el nuevo mecanismos de acción y / o metas a las que el VIH sigue siendo sensible.

Raltegravir es el primero en su clase de la integrasa del VIH-1 que ha demostrado potente eficacia contra el VIH multirresistente-1. Parece que actúan de forma sinérgica con las actuales ART en vitro¹¹⁻¹³ y tiene una buena tolerabilidad.

La eficacia de Raltegravir fue establecida en el ensayo pivotal BENCHMRK (BENCHMRK-1 in Europe, Asia, the Pacific, and Peru; BENCHMRK-2 in North, Central, and South America). Este estudio multicéntrico, triple ciego y randomizado estudio evaluó la eficacia y seguridad de Raltegravir 400 mg dos veces al día versus placebo en combinación con OBT.

El VIH tiene un sustancial impacto sobre la sociedad. En Suiza la media anual de costo directo por paciente en 1999 fue estimada en CHF (Swiss francs) 24.753,20, mientras que la pérdida anual de productividad por paciente en 2002 fue de CHF 22.910,21. El costo incremental del cuidado de la salud implica que las decisiones de reembolso a cerca de nuevas terapias son cada vez más basadas sobre la evidencia relativa de costo-efectividad.

Método

Este estudio utilizó un modelo de costo-efectividad que examina el efecto del tratamiento de Raltegravir versus placebo (ambos en combinación con OBT), sobre costos, expectativa de vida, años de vida ganados ajustados por calidad. La cohorte fue tomada del ensayo BENCHMRK.

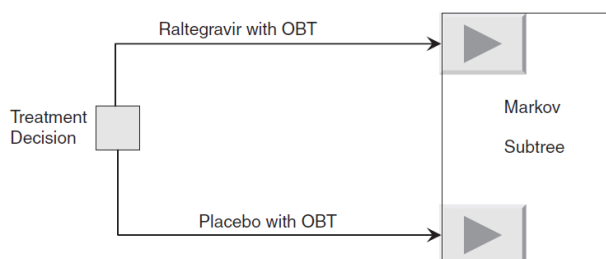
Los resultados fueron usados para calcular el índice de costo-efectividad incremental de Raltegravir, expresado como el costo incremental por QALY ganado.

Horizonte temporal: El modelo asumió un horizonte de tiempo de 50 años para una cohorte basada en una edad promedio de 45 años.

Desenlaces: LYG Y QALY.

Tasa de descuento: 35 POR AÑO

Modelo económico: Se realizó un modelo de Costo-efectividad haciendo uso del árbol de decisiones, el cual fue conducido desde la perspectiva del sistema de cuidado de la salud Suizo y fue basado sobre el análisis de los costos directos de tratamiento. Como se aprecia en la Figura 2:



Costos

El análisis incluyó costos directos médicos de cART, OI profilaxis y otros recursos del cuidado de la salud (Pruebas, monitoreo, hospitalización, emergencias y visitas al especialista. Los recursos de utilización y los costos fueron obtenidos de un análisis dos estudios de Suiza incluyendo pacientes con VIH-1 sobre cART de October 1996 y Marzo 2000. Los costos estimados fueron convertidos a 2005 Swiss francs (\$US 100 = CHF 128) y actualizados a precios de 2007 utilizando el índice de precios Suizo para el cuidado de la salud.

El precio diario de Raltegravir (CHF 46,44) fue basado sobre la dosis diaria recomendada es la lista especializada publicada por Swiss Federal Office for Public Health (FOPH).

Resultados

Cinco años de Raltegravir incrementa la expectativa de vida en 3,73 años frente a placebo, con un costo descontado de CHF 170.347, resultando en un ICER de CHF 45.687/QALY. El rango de ICER para 3 y 10 años fue de CHF 42.751 a 53.478/QALY por tratamiento, respectivamente. Los resultados fueron más sensibles a cambios en la duración del tratamiento para Raltegravir, el peso de los recursos estimados por calidad de vida y el precio de Raltegravir.

Table 2. Life expectancy, discounted costs, discounted quality-adjusted life expectancy, and incremental cost-effectiveness ratio associated with raltegravir + OBT relative to placebo + OBT^a

Strategy	Life expectancy (years)	Discounted quality-adjusted life expectancy (years)	Discounted total cost (CHF)	Incremental cost-effectiveness ratio (CHF/QALY) ^a
Placebo + OBT	14.3593	9.0703	767,023	–
Raltegravir + OBT	20.9368	12.7988	937,370	45,687

Note: OBT = optimized background therapy; CHF = Swiss francs; QALY = quality-adjusted life-years.

^aAssumes an analytic horizon of 50 years, raltegravir treatment duration of 5 years, and raltegravir daily cost of CHF 46.44.

Incertidumbre, supuestos y análisis de sensibilidad

Los resultados fueron robustos en varios de los valores de los inputs, pero ellos fueron más sensibles a cambios en los recursos de los datos de calidad de vida y duración del uso de Raltegravir. Encontraron que el uso que varió muy poco por carga viral y/o estado CD4 status resultó en un alto ICER. Como el gran costo del medicamento de largo plazo de Raltegravir. El ICER también incremento con un alto precio de Raltegravir, mientras cambios en el horizonte de tiempo, incidencia de OIs y tasa de descuento tiene un pequeño efecto. Con un horizonte de tiempo largo, más pacientes con Raltegravir se mantuvo con vida pero para eso también se requiere más tratamiento farmacológico



Discusión y conclusión

Actualmente no es aceptado un umbral de costo-efectividad entre las ARTs. Un umbral frecuentemente citado en el tratamiento médico en Estados Unidos es de \$50.000/QALY (equivalente a CHF 54.400/QALY). Esto también sugiere que el umbral de costo-efectividad usada por United Kingdom's National Institute for Clinical Excellence (NICE) es GBP (pound sterling) 20.000–30.000/QALY (equivalente a CHF 40.000-60.000/QALY).

El PIB per cápita en Suiza fue de CHF 67.223 en 2007,77 Usando ese benchmarks, este estudio demostró que el ICER de CHF 45.687/QALY asociado con cinco años de Raltegravir + OBT en el tratamiento de pacientes con el VIH en Suiza fue costo-efectivo; con un tratamiento de duración de 10 años el ICER se mantuvo sobre los márgenes de costo-efectividad (CHF53.458/QALY).

Raltegravir se proyecta que tiene un ICER favorable relativo a placebo cuando se compara este con otros comúnmente aceptados como intervenciones médicas. El modelo fue robusto en muchos de los cambios en los inputs del modelo.

Título del estudio 5 Cost-Effectiveness Analysis of Raltegravir in Treatment-Experienced HIV Type 1-Infected Patients in Spain (23).

Resumen

Raltegravir, a novel HIV-1 integrase inhibitor, has superior efficacy with optimized background treatment (OBT) vs. placebo (OBT) in treatment-experienced HIV-1 patients. This study assessed the long-term cost effectiveness of Raltegravir from a Spanish National Healthcare System perspective. A cohort-state-transition model was used to estimate clinical and economic outcomes associated with Raltegravir OBT vs. OBT alone. Subjects were stratified into health states according to HIV RNA level, CD4 count, and opportunistic infection (OI) history, and could transition into different health states over time based on projected long-term efficacy. Each health state was associated with a distinct treatment cost and utility (QoL) score. Model inputs for mortality, resource utilization, unit costs, OI risk, and long-term durability of viral suppression were obtained from clinical trials, published studies, and database analyses. Model outcomes were reported as incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) in 2007 Euros per quality-adjusted life-year (e=QALY) gained. Costs and QALYs were discounted at 6% per year based on Spanish cost-effectiveness guidelines. Extensive sensitivity analyses were conducted. Five years of treatment with Raltegravir (OBT) resulted in an additional 4.5 years of undiscounted life expectancy vs. OBT alone. The ICER of Raltegravir (OBT) vs. OBT alone was e22.908=QALY and e31.431=QALY for 3- and 5-year use, respectively. Lower ICERs were observed with lower discount rates (3%) for costs and benefits, lower Raltegravir price (20%), and shorter treatment duration (3 years). ICER was also sensitive to analytical time horizon and alternative sources of QoL scores. In treatment-experienced Spanish patients, Raltegravir was projected to provide survival benefits and be cost effective.

Introducción

Raltegravir es un inhibidor del virus de inmunodeficiencia humana (VHI-1) eficaz contra el VIH. Algunos estudios multicéntricos o ensayos clínicos aleatorizados (BENCHMRK-1 y BENCHMRK-2) han demostrado una potente eficacia y una buena tolerabilidad de Raltegravir

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –

FAX: 6068102 Bogotá, Colombia

www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos



(400mg) frente al placebo cuando se utiliza como complemento de la terapia de respaldo optimizada. Por ejemplo, para la desaparición del VIH-1 hasta un nivel <50 se logró en el 61,8% aceptación de los receptores de Raltegravir en comparación con el 34,7% de los que recibieron placebo en la semana 16 y en el 62,1% de los receptores de Raltegravir fue generalmente bien tolerada durante las 48 semanas.

Por otro lado, las respuestas virológica al Raltegravir fueron siempre superiores a las respuestas a placebo, independientemente de la línea de base del VIH-1, recuento de células CD4, la puntuación de sensibilidad genotípica o fenotípica, el uso o no hacer uso de Raltegravir, Enfuvirtide, o en ambos en la terapia base optimizada o demográfica. Raltegravir está aprobado en Europa para su uso en combinación con otras artes en el tratamiento del VIH en pacientes infectados con evidencia de replicación viral continua a pesar de el costo del tratamiento de las enfermedades relacionadas con el VIH ha ido aumentando, pero el VIH también se traduce en altos costos indirectos a través del tiempo para cada paciente.

El tratamiento farmacológico tiene el potencial para reducir estos costos y dar mayor calidad de vida. El aumento del costo de la atención médica también significa que las decisiones sobre reembolso de las nuevas terapias se basan cada vez en su relación costo-efectividad según lo determinado por las evaluaciones fármaco-económicas. La rentabilidad de los tratamientos tradicionales de VIH ha sido bien buscada y se han convertido en el fundamental argumento para demostrar el valor de los pagadores.

Este artículo examinó el posible efecto de la acción de Raltegravir a OBT en costos médicos, La esperanza de vida y la calidad de esperanza de vida ajustada desde una perspectiva española del sistema nacional de salud. Los resultados se utilizaron para calcular el aumento del costo-efectividad (ICER) con el costo incremental por la calidad de vida ajustada por QALYs ganados con Raltegravir.

Método

Se utilizó un Cohorte de transición de estado como modelo para evaluar los resultados de salud a largo plazo para pacientes experimentados en el tratamiento, que recibían 400mg de Raltegravir. Los pacientes fueron estratificados por estados de salud, según se definió por el nivel de ARN del VIH, el recuento de CD4, antecedentes de infecciones oportunas y el estado temporal de las infecciones en cada estado asociado con un costo de un tratamiento específico y la puntuación de la calidad de vida.

Los ICER se expresaron en euros por calidad de vida ajustados por año. Los análisis de rentabilidad se realizaron de acuerdo con las recomendaciones del grupo sobre el costo efectividad en salud y medicina para la realización de informes y un análisis de referencia de los casos fármaco-económicos.

Costos

El análisis incluyó los costos médicos directos de la terapia antirretroviral, la profilaxis de infecciones oportunas, y la utilización de otros recursos asistenciales (comprobación, seguimiento, hospitalización, urgencias, consulta externa, medicina general y consultas especializadas). Además Los costos de fármacos antirretrovíricos para OBT se basan en la



distribución de drogas en el régimen, tal como se observa en los estudios BENCHMRK, y en los precios de los medicamentos basados en la dosis diaria recomendada en España. Si un fármaco no estaba disponible y se comercializa en España, su precio se calcula sobre la base de los precios de otros medicamentos antirretrovirales. Los costos de TBO, por tanto, se consideran como estimaciones aproximadas.

El costo promedio ponderado por día para OBT se estimó en €54,90, y el costo diario de Raltegravir (€27,00) se añadió a los otros costos en el grupo de Raltegravir. El costo de Raltegravir se basa en una dosis de 400mg. Aunque los medicamentos que formaban parte de OBT se supone que es similar para los pacientes tratados con placebo y Raltegravir. El costo de TBO aún tenía que ser estimado por el aumento del costo efectividad, como los pacientes con Raltegravir se espera que vivan más tiempo en promedio y por lo tanto incurrir en más costos de los medicamentos.

El caso base del modelo supone 5 años de tratamiento con Raltegravir, y el precio de la droga y la duración del tratamiento son muy variadas en el análisis de sensibilidad, Los costos no fueron aplicados a las infecciones oportunistas específicas, como los pacientes han incurrido en una gama cada vez más amplia de condiciones de comorbilidad (cáncer y enfermedades cardiovasculares, enfermedades hepáticas y renales). Modelando los costos de todos estos habría sido prohibitivamente complejo, por lo tanto, el modelo incorpora los datos del estudio sobre la utilización de recursos de acuerdo con los conteos de CD4 y carga viral categorías no estaba disponible para España y se deriva de la base de datos del VIH de la British Columbia centro para la excelencia en VIH.

El análisis de seguimiento de 2718 pacientes que iniciaron el tratamiento entre 1995 y 2000 y su utilización de los recursos a 31 de marzo de 2001, en categorías tales como hospitalizaciones, visitas de especialistas, visitas de medicina general, y las pruebas. Los costos mensuales para los servicios de VIH reportados y trabajo de laboratorio se obtuvieron de España.

Resultados

La proyección de los resultados del modelo son generalmente dentro del rango de valores reportados en la literatura, y el modelo basado en la predicción de la mortalidad general en comparación y el modelo de predicción donde la tasa anual de muerte en el primer año de la simulación fue de 4,9% similar a la estimada por los estudios de cohortes. Por ejemplo, en el estudio de "PLATO colaboración" de los pacientes que habían tenido tres clases de fracaso virológico, 267 pacientes murieron de 5015 personas que se les hacia el seguimiento. Como resultado arroja una tasa de mortalidad de 5,5 por cada 100 que se les practica el seguimiento. Cálculos basados en la población de las tasas de mortalidad en 2000 y 2001 de todos los posibles pacientes, adultos y adolescentes de la enfermedad por VIH fueron 5,7 y 4,9 por 100 pacientes vigilados, respectivamente de 51 años. Además, la mortalidad anual en el estudio de cohorte en suiza del VIH a partir de 1998 fue del 3%.

El modelo de predicción de la tasa media anual de la muerte durante 50 años fue de 1,7%, que es ligeramente mayor que en estudios recientes, principalmente debido a las diferencias en las características de la población entre estos estudios y el modelo (por ejemplo, se asumió una



línea de base menor recuento de células CD4, un mayor nivel de ARN en VIH, y más del 90% con diagnóstico previo al SIDA). Las tasas de mortalidad entre los pacientes en 6945 se redujeron de 7,0 por 100 pacientes controlados en 1996 a 1,3 por cada 100 pacientes controlados en el 2004.

La tasa de mortalidad entre 6945 pacientes se redujo de 7,0 por cada 100 a 1996 que equivale al 1,3 por cada 100 pacientes controlados durante el periodo de 1999-2001. Los resultados proyectados de las enfermedades oportunistas en general cayeron dentro del rango reportado en la literatura.

Incertidumbre, supuestos y análisis de sensibilidad

Los resultados fueron robustos a los cambios en varios valores de las entradas individuales, pero eran más sensibles a la duración del tratamiento con Raltegravir, los costos de TBO, en el horizonte de tiempo de análisis, y el costo Raltegravir. El mayor impacto en el ICER se observó cuando la duración del tratamiento Raltegravir varió desde 3 años (ICER $\frac{1}{4}$ €22.908 = QALYs) para toda la vida Raltegravir uso (ICER $\frac{1}{4}$ €74.468 = QALYs). Lo que sugiere que el uso en el largo plazo de Raltegravir resultó en costos de los medicamentos más y un ICER mayor. El horizonte temporal del análisis es otro de entrada-influyentes: Cuando menor sea el horizonte de análisis, menos será el beneficio diferencial.

Discusión y conclusión

Este estudio evaluó la costo-efectividad de Raltegravir basado en BENCHMRK que son diseñados (como un add-on al TBO). Sin embargo en el mundo real, la práctica clínica de Raltegravir podría ser reemplazado por ser menos tolerable y/o más caros para agentes con OBT, resultando en casi todos los casos más costo-efectivos. Debido al diseño de ensayo, los beneficios potencialmente generados por una superior seguridad y tolerabilidad de Raltegravir Vs otros antirretrovirales podrían no ser incorporados dentro del modelo.

Los resultados del tratamiento en el largo plazo con Raltegravir, muestran que la primera droga de una nueva clase de terapia, fue protegida usando un cohorte de transición de estados como modelo. El resultado sugiere que Raltegravir puede suministrar beneficios de supervivencia. Esto es actualmente sugerido a un precio de €27.00/día adicionando Raltegravir con OBT puesto que se obtiene un mejor ICER Vs PLACEBO cuando se compara con otros medicamentos comúnmente aceptados. Esta conclusión es robusta a muchos cambios en el modelo.

12 Referencias

1. Serrano López de las Hazas JI. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. Farm Hosp. 2011;35(1):36—43.
2. Castillo Romera I, Ais Larisgoitia A, Trovato López AN, Escudero Villaplana V, Bellón Cano JM, Sanjurjo Saéz M. Indicación de uso de los antirretrovirales de última generación en la práctica clínica actual. Farm Hosp. 2011;35(1):14-22.
3. Saag M, Goodrich J, Fatkenheuer G, Clotet B, Clumeck N, Sullivan J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-R5 HIV-1. The Journal of infectious diseases. 2009;199(11):1638-47. Epub 2009/05/13.



4. Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, Saag M, Frank I, Craig C, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV clinical trials*. 2010;11(3):125-32. Epub 2010/08/26.
5. Croxtall JD, Scott LJ. Raltegravir: in treatment-naive patients with HIV-1 infection. *Drugs*. 2010;70(5):631-42.
6. Santos J, Llibre J, 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.
7. ONUSIDA. Informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial de sida 2010. 2010.
8. Ministerio de la Protección Social, Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre Vih y Sida (ONUSIDA). Plan nacional de respuesta ante el VIH y el SIDA Colombia 2008-2011: Grupo de Trabajo Intersectorial en VIH y SIDA; 2008. 64 p.
9. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes: recomendaciones para un enfoque de salud pública. 2010 ed. Ginebra: Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2011. 160 p.
10. InfoSida. Base de datos medicamentos: Maraviroc. Rockville Maryland, Estados Unidos. Junio 4 2010. [cited 11-11-2011]; Available from: <http://infosida.nih.gov/drugs>.
11. InfoSida. Base de datos de medicamentos: Raltegravir. Rockville Maryland, Estados Unidos. Noviembre 11 de 2011 [Noviembre 11 de 2011]; Available from: <http://infosida.nih.gov/drugs>.
12. Charpentier C, Roquebert B, Delelis O, Larrouy L, Matheron S, Tubiana R, et al. Hot spots of integrase genotypic changes leading to HIV-2 resistance to raltegravir. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(3):1293-5. Epub 2010/12/30.
13. Registro Sanitario [database on the Internet]. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. 2011 [cited 23/10/2011]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
14. Benn P, Fisher M, Kulasegaram R. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *International Journal of STD & AIDS*. 2011;22:695–708.
15. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. New York, U.S.: Department of Health and Human Services; 2011 October 14, 2011. 240 p.
16. Ministerio de la Protección Social, Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y la Seguridad Social. Guía para el manejo de VIH/sida basada en la evidencia Colombia. Bogotá, Colombia: Organización Mundial de la Salud; 2005. 166 p.
17. Novak2 RDMaRM. Maraviroc: The First of a New Class of Antiretroviral Agents. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47:236–41. 208.
18. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, Tawadrous M, Saag M, Dejesus E, et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(6):803-13. Epub 2010/02/16.
19. Vandekerckhove L, Verhofstede C, Vogelaers D. Maraviroc: integration of a new antiretroviral drug class into clinical practice. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;61(6):1187-90. Epub 2008/04/11.
20. Moreno S, Gonzalez J, Lekander I, Marti B, Oyaguez I, Sanchez-de la Rosa R, et al. Cost-effectiveness of optimized background therapy plus maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection from the perspective of the Spanish health care system. *Clin Ther*. 2010;32(13):2232-45. Epub 2011/02/15.
21. Kuhne FC, Chancellor J, Mollon P, Myers DE, Louie M, Powderly WG. A microsimulation of the cost-effectiveness of maraviroc for antiretroviral treatment-experienced HIV-infected individuals. *HIV clinical trials*. 2010;11(2):80-99. Epub 2010/06/15.
22. Contreras-Hernandez I, Becker D, Chancellor J, Kuhne F, Mould-Quevedo J, Vega G, et al. Cost-effectiveness of maraviroc for antiretroviral treatment-experienced HIV-infected individuals in Mexico.



- Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2010;13(8):903-14. Epub 2010/11/26.
23. Elbasha EE, Szucs T, Chaudhary MA, Kumar RN, Roediger A, Cook JR, et al. Cost-effectiveness of raltegravir in antiretroviral treatment-experienced HIV-1-infected patients in Switzerland. HIV clinical trials. 2009;10(4):233-53. Epub 2009/09/03.
24. Chaudhary MA, Moreno S, Kumar RN, Nocea G, Elbasha E. Cost-effectiveness analysis of raltegravir in treatment-experienced HIV type 1-infected patients in Spain. AIDS research and human retroviruses. 2009;25(7):679-89. Epub 2009/06/26.
25. Hill AM, Cho M, Mrus JM. The costs of full suppression of plasma HIV RNA in highly antiretroviral-experienced patients. AIDS reviews. 2011;13(1):41-8. Epub 2011/03/18.
26. Circular No 002 de 2010, (2010 Abril 22).
27. Listado de precios promedio y unidades en la cadena de comercialización de Medicamentos. Comisión nacional de precio de medicamentos [database on the Internet]. Sistema de Información de Medicamentos - SISMED. 2010. Available from: http://websvr.sispro.gov.co/SISMED_PDF/Publicacion%202010%20T3%20Circular2Art4%20V%201.0x.pdf?/ReportesSGD/Financiera&rs:Command=Render.



Fundación Salutia, Centro de investigaciones en economía, gestión y tecnologías en salud
Cra 71B 116 A - 12 Bogotá, D. C. PBX: 613-4609. FAX: 617-9133
www.salutia.org

Carrera 7 No. 71 - 21 Torre B Of 305 - PBX: 4864560 –
FAX: 6068102 Bogotá, Colombia
www.cres.gov.co - e-mail: cres@cres.gov.co

Prosperidad para todos