



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Raltegravir para el tratamiento de la
infección por el virus de la
inmunodeficiencia humana***

**Raltegravir for the Treatment of Human
Immunodeficiency Virus Infection**

Informe de Respuesta Rápida N°431

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Agosto de 2015



El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Anastasia Secco
Dr. Sebastián García Martí
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 431

Raltegravir para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Fecha de realización: Agosto de 2015
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Ruth Ruano Gándara
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Secco A, Garcia Martí Sebastián, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Raltegravir para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 431, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

RALTEGRAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad metodológica mostró que raltegravir es eficaz para el tratamiento de pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, tanto en pacientes vírgenes como con falla a tratamientos previos. La mayoría de las guías de práctica clínica lo consideran como una opción válida tanto en adultos como en niños, así como en pacientes con co-infección con hepatitis C y tras una exposición a fuentes potenciales de contagio. Algunas de ellas mencionan a los costos como una potencial limitación para su utilización. Las recomendaciones y políticas de cobertura relevadas consideran su uso, aunque la Organización Mundial de la Salud restringe su uso a los casos de falla a tratamientos previos.

RALTEGRAVIR FOR THE TREATMENT OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION

CONCLUSIONS

High-methodological quality evidence showed that raltegravir is efficacious for the treatment of adult patients infected with the immunodeficiency virus both in naive and previous treatment failures. Most clinical practice guidelines consider it a good option for children and for patients co-infected with hepatitis C and after exposure to potentially contagious sources. Some of them mention their costs as a limitation to its potential use. The recommendations and coverage policies surveyed consider its use, although the World Health Organization limits its use to the cases with prior treatment failure.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) surgió alrededor de 1980 y ha afectado a millones de personas. La fase más avanzada de esta infección se denomina síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la cual se manifiesta por la aparición de ciertos tipos de infecciones oportunistas y cánceres vinculados con el VIH.^{1,2}

En Argentina, la epidemia de VIH-SIDA no presenta cambios significativos desde hace al menos cinco años. Anualmente se diagnostican alrededor de 6.000 personas con VIH, fallecen aproximadamente 1.400 personas por SIDA y nacen alrededor de 100 niños por transmisión vertical. En nuestro país, alrededor del 90% de las nuevas infecciones se deben a relaciones sexuales desprotegidas.³

La terapéutica actual del VIH es conocida como tratamiento antirretroviral (TARV), cuyo objetivo es frenar la replicación viral, restaurar y preservar la función inmune.^{2,4}

Existe evidencia creciente sobre el impacto de la replicación viral en la inflamación y su contribución al deterioro inmune, desarrollo de enfermedades crónicas y eventos no asociados a SIDA. Por otro lado, la disponibilidad de asociaciones de fármacos cada vez más simples y seguras, el beneficio del tratamiento en la prevención de la transmisión, y la evidencia que el tratamiento temprano favorece la normalización de las cifras de CD4 asociados a una reducción de la mortalidad, inclinan la balanza a ofrecer el tratamiento en forma temprana. Sobre esta base, el consenso de la sociedad argentina de infectología, recomienda ofrecer TARV a todas las personas con infección por VIH independientemente de los valores de CD4/mm³. La evidencia para esta recomendación es más fuerte a medida que el recuento de CD4 es menor.^{2,4}

Dentro del esquema terapéutico inicial suele utilizarse la combinación de tres antirretrovirales, incluyendo dos análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa (como tenofovir + emtricitabina), asociados a otro antirretroviral de alguna de las siguientes clases: un análogo no nucleósido de la transcriptasa inversa (como efavirenz) o un inhibidor de la proteasa (como atazanavir) realzado con ritonavir o un inhibidor de la integrasa (como raltegravir).²

El fallo de la TARV se define con criterios virológicos (carga viral), inmunológicos (recuento de CD4), o clínicos; siendo el primero el más utilizado y la aparición de resistencia es causa de falla terapéutica.²

2. TECNOLOGÍA

Raltegravir es un inhibidor de la integrasa que se metaboliza a través de la glucuronidación y no tiene efecto en el citocromo 3A4. El riesgo de generar resistencia es menor cuando se

administra con otros agentes activos; cuando ocurre está asociada a mutaciones en varios sitios potenciales, más comúnmente Q148R o N155H.^{5,6}

Se presenta en comprimidos masticables de 25 y 100 mg y; recubiertos, de 400 mg. En nuestro país, solo se encuentran disponibles los comprimidos recubiertos de 400 mg.

En adultos, se administra en dosis de 400 mg dos veces por día, vía oral.⁷

Cuenta con la aprobación de la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*),⁷ de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*)⁸ y de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)⁹ de Argentina.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de raltegravir en diferentes poblaciones con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Raltegravir[Supplementary Concept] OR Raltegravir[tiab] OR MK 0518[tiab] OR MK0518[tiab] OR Isentress[tiab]) AND (HIV[Mesh] OR Inmunodeficiency Virus[tiab] OR Acquired Immune Deficiency[tiab] OR AIDS Virus[tiab] OR HIV[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron tres ECAs, un estudio observacional, diez GPC, y siete políticas de cobertura.

Estudios clínicos

Steigbigel y colaboradores publicaron en 2008, los resultados combinados de dos ECAs fase III, que incluyeron pacientes experimentados (699 en total), con niveles de RNA VIH-1 mayores

a 1000 copias/ mm³ y resistencia documentada a al menos una droga de cada una de las siguientes clases: inhibidores de la transcriptasa reversa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, inhibidores de la proteasa. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir raltegravir versus placebo sumados a la TARV previa. El objetivo primario fue lograr un recuento menor a 50 copias/ml de ARN VIH-1. A la semana 16 se observó un 61,8% de pacientes del grupo raltegravir versus 34,7% en la rama placebo, que alcanzó el objetivo primario, con similares tasas de eventos adversos. En la semana 156 (aproximadamente 3 años), 51% versus 22% de los pacientes, alcanzó dicho objetivo. Luego de la semana 156 todos los pacientes recibieron la droga en forma abierta hasta la semana 240 (aproximadamente 4 años y medio), encontrándose un 6% de falla al tratamiento.¹⁰

Lennox y colaboradores publicaron en 2009, un ECA fase III de no inferioridad (563 pacientes con más de 5000 copias/mm³ de RNA VIH-1), que evaluó la eficacia y seguridad de raltegravir comparado con efavirenz en pacientes vírgenes de tratamiento, en combinación con tenofovir y emtricitabina. En la semana 48, 86,1% de los pacientes en la rama raltegravir y 81,9% en la rama efavirenz lograron un recuento < 50 copias/ml ($p < 0,01$). A los cinco años, 71% de la rama RAL y 61,3% de efavirenz ($p < 0,01$) presentó un recuento menor a 50 copias/ml.¹¹

Nachman y colaboradores, publicaron en 2013, un estudio abierto, multicéntrico, que incluyó 126 pacientes entre 2 y 18 años de edad, con falla a al menos un tratamiento antirretroviral, con un nivel mayor a 1000 copias/ml de ARN viral. Se agregó raltegravir al esquema previo, el cual debían estar recibiendo en forma estable por un lapso mínimo de 12 semanas. El objetivo primario fue estimar la proporción de pacientes que alcanzó niveles de 400 copias/mL o una reducción en el nivel de VIH RNA de C1 log₁₀. En la semana 24 y en la 48, el 71, 6% y el 79,1%, de los pacientes alcanzaron el objetivo primario, respectivamente.^{12,13}

Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

El Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral 2014-2015, sustenta la indicación de raltegravir como una opción dentro del triple esquema de tratamiento de inicio de TARV, especialmente en combinación con tenofovir + emtricitabina o lamivudina ((grado de recomendación/ nivel de evidencia (apéndice 1): AI)). Dependiendo del perfil de resistencia y tolerancia al esquema previo, se le considera como una opción dentro del esquema que se sugiere administrar a los pacientes con antecedentes de falla a uno o varios tratamientos previos (AI/ AII).²

Las siguientes recomendaciones de la sociedad argentina de infectología hacen referencia a la indicación en diferentes situaciones clínicas:

Embarazo: dado que la información sobre raltegravir es muy limitada, plantean utilizarla sólo en ocasiones especiales; ya sea como cuarta droga adicional al TARV convencional en pacientes

con presentación tardía (>32 semanas) o como estrategia de intensificación en pacientes que reciben TARV y presentan viremia detectable en semanas 32/34. (CIII).²

Niños: lo consideran como una opción válida como parte del tratamiento de inicio en situaciones especiales, en niños mayores a tres años y; dependiendo del perfil de resistencia e historia de tratamientos previos, como parte del nuevo esquema, en casos de falla.²

Co-infección con virus de la hepatitis C (VHC): basados en el perfil de seguridad y de interacciones medicamentosas, el raltegravir puede usarse en insuficiencia hepática leve a moderada, no mostrando interferencias con el tratamiento standard (interferón pegilado/rivabirina), boceprevir, ni telaprevir, ni tampoco con las nuevas drogas como simeprevir, sofosbuvir.²

Tuberculosis en tratamiento: solo se recomienda su uso en caso de no poder utilizarse efavirenz, debiendo aumentarse la dosis del raltegravir a 1600 mg/d, dado que la rifampicina disminuye su concentración.²

Exposición accidental con pacientes VIH positivos o con una fuente desconocida: está considerado como opción dentro del triple esquema que debe indicarse, siendo la principal limitación para su uso el costo y disponibilidad.²

Las GPC de uso de terapia antirretroviral en pacientes adultos y adolescentes infectados por VIH, del Servicio de Salud Humana (NIH, del inglés *National Institutes of Health*) de Estados Unidos, de 2015, recomiendan su uso en combinación con tenofovir + emtricitabina como una de las opciones del esquema terapéutico inicial en pacientes vírgenes de tratamiento antirretroviral ((nivel de evidencia/ grado de recomendación (apéndice 1: A1)). En pacientes con co- infección con hepatitis C, avalan su uso en combinación con los fármacos utilizados para el tratamiento de la hepatitis C previamente mencionados.¹⁴

El Consenso del grupo de estudio de SIDA y Plan Nacional sobre SIDA de España 2015, priorizan el uso de raltegravir dentro del triple esquema de inicio de tratamiento en pacientes vírgenes de TARV, asociado a dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósido ((nivel de evidencia/grado de recomendación (apéndice 1); A I)).¹⁵

Las recomendaciones del panel de expertos estadounidenses de la sociedad internacional antiviral de 2014, recomiendan el uso de raltegravir asociado a tenofovir/emtricitabina ((grado de recomendación/nivel de evidencia (apéndice 2): A/1a)), como una opción para la terapia antirretroviral de inicio. En los pacientes con resistencia a múltiples drogas, dependiendo del perfil de resistencia, tropismo viral y opciones disponibles, debe considerarse el inicio de un inhibidor de las proteasas realzado y un agente de nueva clase ((lo que incluye al raltegravir),

(A/Ia)). Hacen hincapié en evaluar las comorbilidades de los pacientes y las interacciones medicamentosas.¹⁶

Una GPC de la asociación colombiana de infectología, publicada en 2014,¹⁷ y una GPC de la sociedad europea de SIDA de 2014,¹⁸ realizan similares recomendaciones a la previamente mencionada respecto al tratamiento en pacientes vírgenes de TARV, así como en pacientes con falla a tratamientos anteriores.

Ambas GPC plantean que la mujer que se encontraba bajo tratamiento con supresión viral óptima y queda embarazada, debe mantener el mismo esquema antirretroviral, con excepción de la combinación estavudina y didanosina (opinión de expertos), drogas que en la actualidad han caído en desuso en la mayoría de los países.

La GPC europea plantea considerar raltegravir si el seguimiento del embarazo comienza luego de la semana 28 o, en el tercer trimestre si la carga viral es detectable, previo test de resistencia. Esta GPC también realiza las mismas consideraciones que otras, respecto a la dosis en pacientes con tuberculosis que reciben rifampicina.^{18, 19}

En el suplemento 2014 de las recomendaciones de la OMS de 2013, se plantea que debe alentarse el uso de este fármaco en niños, principalmente en menores de tres años, con falla a terapia previa.¹⁹ Las recomendaciones de la OMS de 2013, lo consideran dentro del grupo de tercera línea de tratamiento, luego de falla a dos esquemas previos (baja calidad de evidencia). Enfatizan la necesidad de desarrollar políticas para las drogas nuevas, entre las que se encuentra el raltegravir, con la necesidad de expandir su acceso.²⁰

Las GPC de la sociedad británica de VIH 2013, también lo recomiendan dentro de la triple terapia en pacientes vírgenes de tratamiento (IA: fuertemente recomendado, alto nivel de evidencia) o con antecedentes de resistencia (IC: fuertemente recomendado, bajo nivel de evidencia).²¹

Las GPC del panel de terapia antirretroviral y manejo médico de VIH en niños, del NIH de Estados Unidos, de 2015, recomiendan su uso, aunque no como primera elección, a partir de los dos años de edad, mientras que el uso en niños entre 4 semanas y dos años quedaría limitado a situaciones especiales.⁵

Políticas de cobertura

Las políticas de cobertura relevadas, de seis financiadores privados de salud en EE.UU. (Aetna, Cigna, BlueCross and BlueShield of Illinois, BlueCross and BlueShield of Carolina, Texas department of State Health Services, Health Alliance) lo cubren.²²⁻²⁷ Esta tecnología tiene recuperado por el *Sistema Único de Reintegro* de la Superintendencia de Servicios de Salud

de Argentina, en caso de falla previa a múltiples tratamientos y con resultados de test de resistencia disponibles.²⁸

Costos

El costo aproximado de venta al público para un mes de tratamiento, en dosis de 800 mg/día, es de ARS 22.500 (pesos argentinos, julio 2015), equivalente a aproximadamente USD 2.700 (dólares estadounidenses, julio 2015).²⁹

BIBLIOGRAFÍA

1. Peter Messiaen, Annemarie Wensing, Axel Fun, Monique Nijhuis, Nele Brusselaers. Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e52562.
2. V Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. Sociedad Argentina de Infectología 2014-2015: <http://www.sadi.org.ar/recomendaciones-y-consensos/item/273-consenso-argentino-de-terapia-antirretroviral-2014-2015>. Accessed 20 08 2015.
3. Boletín sobre VIH- SIDA en Argentina. Nº 31. Dirección de Sida y ETS. Ministerio de Salud de la Nación. Diciembre de 2014: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000601cnt-2015-01-29_boletin-epidemiologico-vih-2014.pdf. Accessed 08 22 2015.
4. Geretti AM, Tsakiroglou M. HIV: new drugs, new guidelines. *Current opinion in infectious diseases*. Dec 2014;27(6):545-553.
5. Murray JM, Emery S, Kelleher AD, Law M, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS*. 2007;21(17):2315- 2321.
6. Wong JK, Lampiris H. Covering all the bases: targeting HIV-1 integrase. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2006;43(5):507-508.
7. Isentress (raltegravir) Tablets. Initial U.S. Approval: 2007. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022145s004lbl.pdf. Accessed 08 20 2015.
8. Isentress. Raltegravir. EMA/524233/2014. EMEA/H/C/000860. European Medicines Agency. : www.ema.europa.eu/.../000860/WC500037406.pdf. Accessed 08 20 2015.
9. Disposición Nº 5230. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos 07 28 2011.
10. Roy T. Steigbigel MD, David A. Cooper, M.D., D.Sc., Princy N. Kumar, M.D., Joseph E. Eron, M.D., et al. Raltegravir with Optimized Background Therapy for Resistant HIV- 1 Infection. *N Engl J Med*. 2008;359(4):339-354.
11. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;374(9692):796-806.
12. Nachman S, Zheng N, Acosta E, et al. Pharmacokinetics, safety and 48 week efficacy of oral raltegravir in Human Immunodeficiency Virus type-1 (HIV) infected children 2 through 18 years of age. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013.
13. Perry CM. Raltegravir: a review of its use in the management of HIV-1 infection in children and adolescents. *Paediatric drugs*. Feb 2014;16(1):91-100.
14. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2015: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Accessed 09 05 2015.
15. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2015: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>. Accessed 09 05 2015.
16. Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Jama*. Jul 23-30 2014;312(4):410-425.
17. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años o más de edad) y adultos. Asociación colombiana de infectología 2014: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/GPC-corta-VIH-ADOLESCENTES-ADULTOS-final.pdf>. Accessed 08 22 2015.
18. Guías Clínicas. European AIDS Clinical Society 2014: www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-spanish.pdf. Accessed 05 09 2015.
19. Supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection recommendations for a public health approach. World Health Organization 2014: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104264/1/9789241506830_eng.pdf. Accessed 08 22 2015.
20. Consolidated guidelines on preventing hiv infection recommendations for a public health approach. World Health Organization 2013: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>. Accessed 08 22 2015.

21. Writing G, Williams I, Churchill D, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013. All changed text is cast in yellow highlight.). *HIV medicine*. Jan 2014;15 Suppl 1:1-85.
22. Guidelines for the Texas HIV medication program (THMP). Texas Department of State Health Services: www.dshs.state.tx.us/hivstd/meds. Accessed 08 22 2015.
23. Drug formulary. Health Alliance: https://www.healthalliance.org/media/Health_Alliance_Comprehensive_Formulary_Private.pdf. Accessed 08 22 2015.
24. Antiviral-HIV specific. Pharmacy Clinical Policy Bulletins. Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan: <http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2014/ID/antiviral-hiv.html>. Accessed 08 22 2015.
25. Health Insurance Marketplace Standard Drug Formulary. BlueCross and BlueShield of Illinois: http://www.bcbsil.com/PDF/rx/rx_formulary_std_5tier_il.pdf. Accessed 08 22 2015.
26. Open Basic 5 Tier Formulary. Blue Cross and Blue Shield of North Carolina: https://www.myprime.com/MyRx/MyRxHealth/forms/NC_Exchange_Basic_Drug_List.pdf. Accessed 08 22 2015.
27. HIV. Cigna: <http://foundcom.org/wp-content/uploads/2015/01/Common-Meds-for-HIV.pdf>. Accessed 08 24 2015.
28. Resolución1048. Superintendencia de Servicios de Salud. Ministerio de Salud de la Nación2014.
29. Raltegravir 400 mg. Kairos: <http://ar.kairosweb.com/>. Accessed 08 22 2015.

Apéndice 1

Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Infectología: se utilizaron los niveles de evidencia de las Guidelines from the Infectious Diseases Society of America.

Recomendaciones

Categoría A: fuerte evidencia de eficacia y sustancial beneficio clínico soportan la recomendación para su uso. Siempre debería ser ofrecida.

Categoría B: moderada evidencia de eficacia o fuerte evidencia de eficacia pero solamente limitado beneficio clínico soportan la recomendación para su uso. Usualmente debería ser ofrecida.

Categoría C: la evidencia de eficacia es insuficiente para soportar esta recomendación para su uso o en contra del mismo, o la evidencia de la eficacia no pesa más que sus consecuencias adversas (la toxicidad por drogas, las interacciones) o el costo del tratamiento. Opcional.

Categoría D: moderada evidencia de falta de eficacia o de evolución adversa soporta una recomendación contra su uso. Usualmente no debería ser ofrecida.

Categoría E: buena evidencia de falta de eficacia o por evolución adversa soporta una recomendación contra su uso. Nunca debería ser ofrecida.

Calidad de evidencia que fundamenta la recomendación

I: Evidencia, de por lo menos, un estudio clínico aleatorizado y controlado.

II: Evidencia, de por lo menos, un estudio clínico bien diseñado, sin aleatorización, de una cohorte o de estudios analíticos controlados de caso (preferentemente de varios centros) o de múltiples series de estudios o comunicaciones de eventos adversos graves de experimentos no controlados.

III: Evidencia de opiniones de expertos basados en su experiencia clínica, estudios descriptivos o reportes de comités de consulta.

Apéndice 2

Fuerza de recomendación y niveles de evidencia adaptado del equipo de examen periódico de salud canadiense.

A: fuerte apoyo.

B: moderado apoyo.

C: apoyo limitado

Calidad de la evidencia

Ia: uno o más ECAs publicados en revistas revisadas por pares.

Ib: uno o más ECAs presentados en formato de abstract revisados por pares, presentados en reuniones científicas.

Ila: estudios de cohorte, o casos y controles publicados en revistas revisadas por pares.

Ilb: estudios de cohorte, o casos y controles presentados como abstracts revisados por pares en reuniones científicas.

III: opinión de expertos.