



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 692

Tenofovir alafenamida versus fumarato de disoproxilo de tenofovir en pacientes con diagnóstico de VIH

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input checked="" type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que tenofovir alafenamida (TAF) potenciado presenta similar tasa de supresión viral y resistencia genotípica al fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF), con una tendencia a presentar un mejor perfil de seguridad a nivel de la densidad mineral ósea y función renal en pacientes con diagnóstico de VIH sin tratamiento previo.

Existe consenso entre las principales guías de práctica clínica y financiadores en recomendar la utilización de regímenes que contengan TAF en pacientes con un clearance de creatinina mayor a 30 ml/min sin tratamiento previo en combinación con otros agentes, siempre que el costo no supere el precio de las drogas de tratamiento antirretroviral habitualmente utilizadas. A diferencia de TAF, TDF debe ser utilizado en pacientes con un clearance de creatinina mayor a 50-60 ml/min.

No se encontraron estudios de costo-efectividad o de impacto presupuestario en Latinoamérica. El precio de Genvoya® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine y tenofovir alafenamida) en Argentina es inferior a su comparador Stribild® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine y tenofovir disoproxil fumarato). Estas presentaciones permiten un régimen simplificado de tratamiento, lo que se traduce en una mayor adherencia terapéutica.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Salvi R, Soto N, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Tenofovir alafenamida en pacientes con diagnóstico de VIH**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 692, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

TENOFOVIR ALAFENAMIDE IN PATIENTS WITH HIV DIAGNOSIS**CONCLUSIONS**

High-quality evidence shows that boosted tenofovir alafenamide (TAF) shows a similar rate of viral suppression and genotypic resistance to those of tenofovir disoproxil fumarate (TDF), with a tendency to a better safety profile at bone mineral density level and kidney function in treatment naïve patients with HIV diagnosis.

There is consensus among the main clinical practice guidelines and sponsors on recommending the use of TAF-containing schemes in patients with a creatinine clearance above 30 mL/min, with no prior treatment in combination with other agents, whenever the cost is not higher than other commonly used antiretroviral drug treatments. Unlike TAF, TDF should be used in patients with a creatinine clearance over 50-60 mL/min.

No cost-effectiveness or budget impact studies were found for Latin America. The price of Genvoya[®] (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir alafenamide) in Argentina is lower than Stribild[®] (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate). These formulations allow a simplified treatment scheme, which results in better treatment compliance.

To cite this document in English: Salvi R, Soto N, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Tenofovir alafenamide in patients with HIV diagnosis*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 692, Buenos Aires, Argentina. October 2018. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

En Argentina cada año se reportan aproximadamente 6.500 casos nuevos de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), lo que corresponde a una tasa de 13,3 cada 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad en el año 2015 del 3,5 por 100.000 habitantes.¹

Los objetivos del tratamiento antirretroviral (TARV) son retrasar la progresión de la enfermedad, restaurar y/o preservar la función del sistema inmunológico, la supresión de la replicación del VIH y prevenir la transmisión del virus.¹

Para el inicio de la TARV se recomienda una combinación de dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI), asociados a otro antirretroviral de alguna de las siguientes clases: un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI); un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir o cobicistat; o un inhibidor de la integrasa (IIn).²

Como eje principal de la TARV tenofovir y emtricitabina son de elección en combinación a un tercer agente: atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, raltegravir, elvitegravir/cobicistat, rilpivirina, o dolutegravir. Una opción alternativa es efavirenz, la cual presenta un menor costo, pero se asocia a una mayor toxicidad neurológica.²⁻⁴

Se postula que la utilización de tenofovir alafenamida (TAF) podría mejorar la supresión de la carga viral con un mejor perfil de seguridad que el fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF).

2. Tecnología

Tenofovir alafenamida (TAF) es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos (INTI) y un profármaco fosfonamido de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). TAF ingresa pasivamente a la célula y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la cathepsina A, es más eficaz que tenofovir disoproxilo para concentrar tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica, como linfocitos y otras células diana del VIH.

El tenofovir intracelular es fosforilado a continuación al metabolito farmacológicamente activo tenofovir difosfato que inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la transcriptasa inversa del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. TAF muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el virus de hepatitis B (VHB).⁵⁻⁷

La exposición plasmática de tenofovir es un 90% menor con TAF que con TDF, lo que se cree que reduce el riesgo de toxicidad renal y ósea. TDF debe ser evitado en pacientes con un clearance de creatinina (ClCr) menor a 50 a 60 ml/min, no obstante, los regímenes que contienen TAF están aprobados por la FDA para su uso en pacientes con ClCr mayor o igual a 30 ml/min. ^{2,8}

Se encuentra autorizado por la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA; su sigla del inglés *European Medicines Agency*) en combinación con otras drogas antirretrovirales bajo el nombre de Genvoya® (contiene elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabine 200 mg, y tenofovir alafenamida 10 mg), y Descovy® (emtricitabine 200mg y TAF 10 mg) para el tratamiento de adultos y adolescentes (12 años o mayores, con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados por el VIH-1 sin mutación conocida asociada con resistencia a alguno de los componentes.^{6,7,9-12}

Además, FDA y EMA autorizan el uso de TAF en las siguientes presentaciones: Odefsey® (emtricitabine 200 mg, rilpivirine 25 mg y TAF 25 mg); y Biktarvy® (bictegravir 50 mg, emtricitabine 200 mg y TAF 25 mg).¹³⁻¹⁶

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de tenofovir alafenamida en pacientes con diagnóstico de virus de inmunodeficiencia humano.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes de 12 años o mayores con diagnóstico de VIH.
Intervención	Tenofovir alafenamida (TAF).
Comparador	Fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF).
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida global, tasa de hospitalizaciones, incidencia de infecciones oportunistas asociadas, supresión de carga viral, aumento de recuento de CD4, resistencia primaria genotípica. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y metanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron 2 metanálisis, 6 GPC, y 17 informes de políticas de cobertura de TAF en pacientes con diagnóstico de VIH.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

No se hallaron estudios que evalúen sobrevida global, tasa de hospitalizaciones o infecciones oportunistas asociadas en pacientes con diagnóstico de VIH.

Hill y cols. publicaron un metanálisis en el año 2018 para evaluar la eficacia y seguridad de TAF vs. TDF.¹⁷ Fueron evaluados once ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) con 8111 pacientes, nueve ECAs compararon TAF vs. TDF en pacientes con diagnóstico de VIH y dos para el tratamiento de hepatitis B. TAF y TDF sin potenciadores farmacocinéticos (ritonavir o cobicistat), no mostraron diferencias en eficacia clínica, y sólo diferencias marginales en su perfil de seguridad. Con una mediana de seguimiento de 48 semanas, TAF potenciado demostró una tasa de supresión del ARN del VIH (menos de 50 copias/ml) de 90% vs. 86% para TDF potenciado (IC 95%: 0% a 4%; $p = 0,05$). No se detectaron diferencias significativas en la aparición de resistencia genotípica primaria entre TAF y TDF. La interrupción del tratamiento por eventos adversos renales (cambios en el filtrado glomerular, creatinina sérica, cambios en los porcentajes de proteinuria/creatinina, albúmina urinaria/creatinina, proteína de unión al retinol urinaria/creatinina, y beta-2-microglobulina urinaria/creatinina) fue 1% menor para TAF potenciado vs. TDF potenciado (IC 95% -1% a 0%; $p < 0,01$). El riesgo de fracturas óseas fue 1% menor para TAF potenciado vs. TDF potenciado (0% vs. 1%; diferencia de riesgo -1%, IC 95%: -1% a 0%; $p = 0,04$). TAF potenciado se asoció a una menor

tasa de abandono del tratamiento por eventos adversos óseos (0% vs. 1%; diferencia de riesgo -1%, IC 95% -1% a 0%; p = 0,03). La evaluación de la densidad mineral ósea fue evaluada en cambio porcentual respecto al basal en cadera y columna. La disminución de la DMO en cadera fue 1,98% menor con TAF potenciado vs. TDF potenciado (IC 95%: 1,63 a 2,34%; p <0,01); mientras que esta diferencia se reduce con TDF no potenciado a 1,48% (IC 95%: 1,14% a 1,81%, p <0,01). La disminución de la DMO en columna con TAF potenciado fue de 2,11% menor que TDF potenciado (IC 95%: 1,80% a 2,41%; p <0,01); mientras que esta diferencia se reduce a 1,73% (IC 95%: 1,32% a 2,14%; p <0,01) para TAF vs. TDF no potenciado.

Wang H y col. publicaron en el año 2016 un metanálisis con el objetivo de investigar la eficacia y seguridad de TAF vs. TDF en los regímenes antirretrovirales para pacientes con VIH-1.¹⁸ Evaluaron seis ECAs con un total de 5888 pacientes, cuatro ECAs en pacientes sin tratamiento previo y dos estudios en pacientes tratados con una TARV basada en TDF. En la semana 48, la supresión viral fue de 93,6% en el grupo TAF vs. 91,2% en el grupo TDF (ARN del VIH-1 menos 50 copias/ml), siendo la tasa de supresión viral para TAF ligeramente superior (RR 1,02; IC del 95%: 1,01-1,04). En un análisis de subgrupo, se observó una tasa de supresión viral similar entre TAF y TDF (TAF 90,2% vs. 89,5%; RR 1,01; IC 95%: 0,99-1,04) en pacientes sin tratamiento previo, mientras que TAF presentó tasas más altas de supresión viral a la semana 48 vs. TDF en pacientes previamente tratados (TAF 96,4% vs. TDF 93,1%; RR 1,03; IC 95%: 1,01-1,06). La tasa de resistencia fue similar en ambos grupos de tratamiento. El grupo TAF presentó una menor reducción de la DMO que en el grupo de TDF en la semana 48. El 26,7% de los pacientes del grupo TAF y el 47% de los pacientes del grupo TDF presentaron una disminución de la DMO en columna de más del 3% (RR 0,56; IC 95%: 0,50-0,64); y el 16,3% de los pacientes del grupo TAF vs. 50,1% de los pacientes del grupo TDF presentaron una disminución de la DMO en cadera mayor al 3% (RR 0,33; IC 95%: 0,28-0,38). Es decir, la mediana del porcentaje de cambio en la DMO fue significativamente menor en el grupo TAF en cadera (-0,7% vs. -3,25%; p <0,01) y columna (-1,29% vs. -3,28%; p <0,01) comparado a TDF en pacientes sin tratamiento previo a la semana 48. En los pacientes previamente tratados, TAF aumentó significativamente la mediana del porcentaje de cambio en la DMO basal en cadera (1,30% vs. -0,25%; p=0,03) y columna (1,54% vs. -0,032%; p=0,03) comparado al grupo TDF en la semana 48. El 0,06% de pacientes del grupo TAF y el 0,62% de pacientes del grupo TDF discontinuaron el tratamiento por EA renales. El grupo TAF presentó menos EA renales vs. grupo TDF (RR 0,15; IC 95%: 0,04-0,49). En los pacientes sin tratamiento previo, la disminución del filtrado glomerular fue menor con TAF vs. TDF (-4,93ml/min vs. -10,63 ml/min, p<0,01). La proteinuria tubular aumentó significativamente en el grupo TDF: razón proteína de unión al retinol/creatinina 41,9% TDF vs. 5,97% TAF (p <0,03) y ratio B-2-microglobulina/creatinina 8,9% para TDF vs. -35,87% (p <0,01). Diez pacientes del grupo TDF discontinuaron el tratamiento por eventos adversos renales, mientras que no hubo abandonos del tratamiento en el grupo TAF. En los pacientes previamente tratados, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los cambios del filtrado glomerular ni valores de creatinina sérica. No obstante, la proteinuria tubular aumentó significativamente en el grupo TDF (p <0,05).

5.2 Costos de la tecnología

En Argentina, el precio de venta al público de un envase de Genvoya[®] por 30 comprimidos (elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabine 200 mg, y tenofovir alafenamida 10 mg), es de ARS \$ 21.157,73 (pesos argentinos, 30 agosto 2018), equivalentes aproximadamente a USD 532 (dólares estadounidenses, 30 agosto 2018).^{19,20} El precio de venta al público de Stribild[®] por 30 comprimidos (elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabine 200 mg, y tenofovir disoproxil

fumarato 245 mg), es de ARS \$ 24.152,39 (pesos argentinos, 30 agosto 2018), equivalentes aproximadamente a USD 607,30 (dólares estadounidenses, 30 agosto 2018). Ambas presentaciones se toman como único comprimido por día, todos los días.^{20,21}

El precio de venta al público de Descovy[®] (emtricitabine 200 mg/TAF 10mg o emtricitabine 200 mg/TAF 25 mg o emtricitabine 200 mg/TAF 10 mg o emtricitabine 200 mg/TAF 25 mg) y Truvada[®] (emtricitabine 200 mg/TDF 245 mg) por 30 comprimidos es de ARS\$ 15.101,33 (pesos argentinos, agosto 2018), equivalentes a USD 380 (dólares estadounidenses, 30 agosto 2018).^{20,22,23} Ambas presentaciones se toman como único comprimido al día en combinación con otro agente antirretroviral.

El precio de venta al público de TAF monoterapia (Vemlidy[®]) por 30 comprimidos es de ARS\$ 8398.95 (pesos argentinos, agosto 2018), equivalentes a USD 211 (dólares estadounidenses, 30 agosto 2018). TDF tiene varios genéricos, y su costo por la presentación de 300 mg por 30 comprimidos varía según la marca comercial: Leuzan[®] ARS\$ 7471.70 (pesos argentinos, agosto 2018), Vidara[®] ARS\$ 13145.67 (pesos argentinos, agosto 2018), Viread[®] ARS\$ 8398.95 (pesos argentinos, agosto 2018).^{20,24-27}

Estos valores son estimados considerando el precio de venta al público, sin embargo, el costo final de compra puede variar como resultado de acuerdos de comercialización/negociaciones entre los financiadores y la empresa farmacéutica o los intermediarios.

5.3 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

El Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral, la Sociedad Europea de SIDA (EACS, su sigla del inglés *European AIDS Clinical Society*), Asociación Británica de VIH (BHIVA, de su sigla en inglés *British HIV Association*), el Departamento de Salud de los Estados Unidos (DDHH, su sigla del inglés *Department of Health and Human Services*), Sociedad Internacional Antiviral (IAS, su sigla del inglés *International Antiviral Society*) y la Sociedad de Australasia para HIV, Hepatitis Viral y Salud Sexual (ASHM, su sigla del inglés *Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine*) recomiendan como TARV inicial el uso de dos INTIs (TDF o TAF/emtricitabine) en combinación con un tercer agente: atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, raltegravir, elvitegravir/cobicistat o rilpivirine, o dolutegravir. Destacando que TDF debe ser evitado en aquellos pacientes con riesgo de fractura ósea, factores de riesgo para enfermedad renal o clearance de creatinina menor a 60 ml/min.^{2-4,28-30}

El Servicio Nacional de Salud (NHS, su sigla del inglés *National Health Services*) concluyó que hay suficiente evidencia para considerar TAF como opción terapéutica en pacientes VIH positivos que no pueden tomar los tratamientos habituales de primera línea contra el VIH; en quienes ya toman un medicamento que combina elvitegravir/cobicistat/emtricitabine con TDF; pacientes con contraindicaciones definitivas para TDF (osteoporosis confirmada; alto riesgo de fractura mayor; enfermedad renal; toxicidad renal u otra intolerancia secundaria a TDF; enfermedad cardiovascular

o alto riesgo estimado de enfermedad cardiovascular); pacientes estables que cambian de regímenes alternativos de TARV.³¹

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), el Comité Asesor de Asuntos Farmacéuticos de Australia (PBAC, de su sigla en inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Comitee*), la Autoridad Sanitaria de Francia (HAS, su sigla del francés *Hauté Autorité de Sanité*), diversas aseguradoras de salud pública (Medicare) y privada de los Estados Unidos (Aetna, Anthem y Cigna) recomiendan la utilización de regímenes que contengan TAF debido a su perfil de seguridad, siempre que el costo de la nueva tecnología no supere el precio de las TARV habitualmente utilizadas.³²⁻³⁷

Alemania no incorpora TAF en sus esquemas por considerar que no presenta un beneficio clínico mayor a TDF, y por su elevado costo.^{38,39}

En Argentina no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio (PMO), ni es pasible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud.^{40,41}

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

		Financiador o Institución	País	Año	Indicación
Políticas de Cobertura	ARGENTINA				
		Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{40,41}	Argentina	2016	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
		Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ⁴²	Brasil	2018	NM
		Agência Nacional de Saúde Suplementar ⁴³	Brasil	2018	NM
		Garantías Explícitas en Salud (#) ⁴⁴	Chile	2016	NM*
		POS (#) ⁴⁵	Colombia	2018	NM*
		Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ⁴⁶	México	2016	NM*
		Fondo Nacional de Recursos (#) ⁴⁷	Uruguay	2017	NM*
	OTROS PAÍSES				
		Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ^{38,39}	Alemania	2016	No
		Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ³³	Australia	2016	Sí
		Provincial Funding Summary ⁴⁸	Canadá	2017	Sí
		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³²	Canada	2018	Sí
		Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁴	Francia	2018	Sí
		Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁵	EE.UU.	2018	Sí
		Aetna ³⁶	EE.UU.	2018	Sí
		Anthem ³⁷	EE.UU.	2018	Sí
		Cigna ³⁵	EE.UU.	2018	Sí
	National Health Services (NHS) ³¹	Reino Unido	2016	Sí	
Guías de práctica		Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral ²	Argentina	2017	Sí
		EACS ³	Europa	2017	Sí
		BHIVA ⁴	Reino Unido	2018	Sí
		DDHH ²⁸	EE.UU.	2018	Sí
		IAS ²⁹	EE.UU.	2018	Sí
		ASHM ³⁰	Australasia	2018	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

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 las 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.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Gador. Sociedad Argentina de Infectología, Fundación Huesped y a la Fundación Descida.

Informe de Respuesta Rápida

Tenofovir alafenamida en pacientes con diagnóstico de VIH

Fecha de realización: Octubre 2018

ISSN 1668-2793

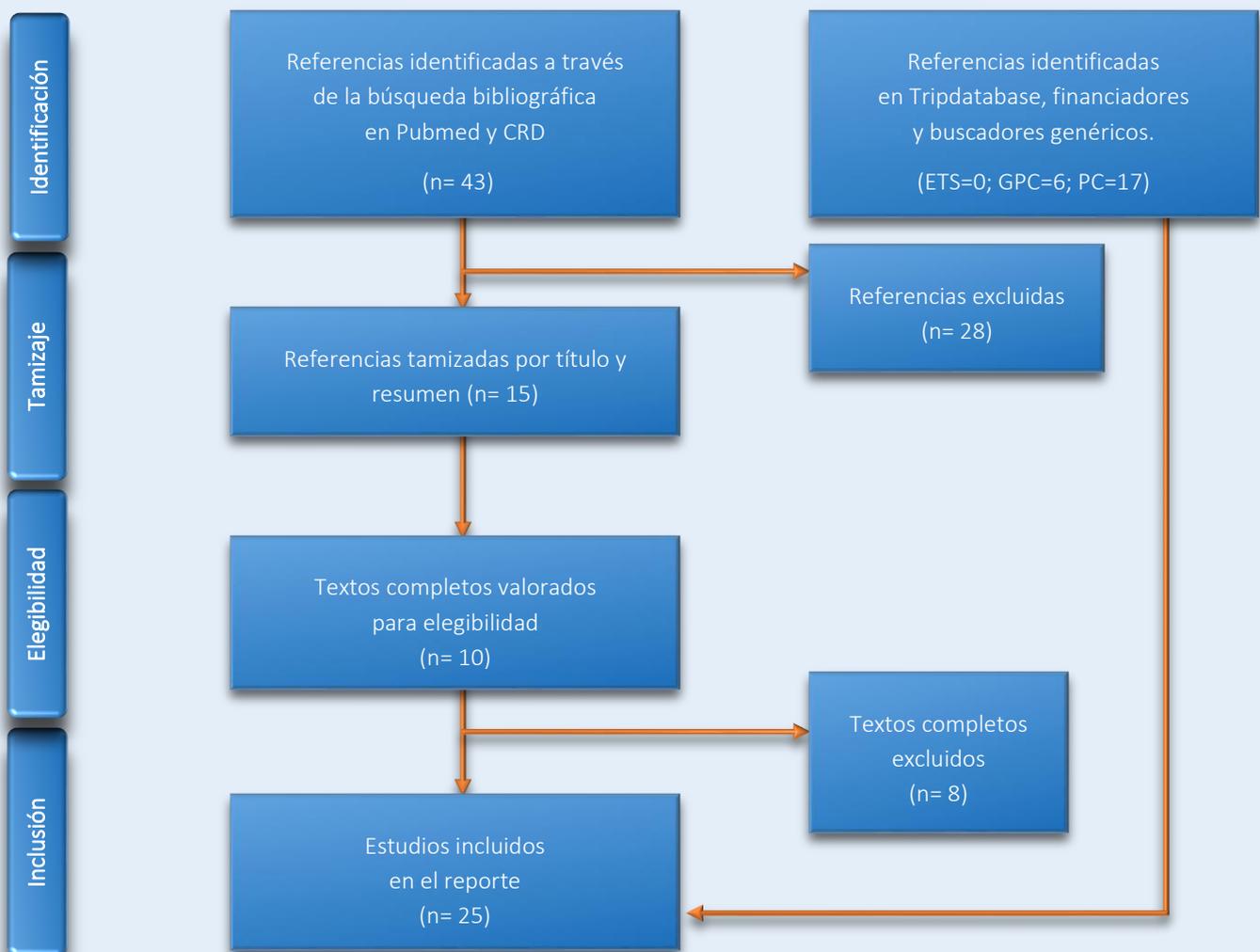
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

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

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 31 agosto 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (("hiv-1"[MeSH Terms] OR "hiv-1"[All Fields] OR "hiv1"[All Fields]) AND (antiretroviral[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND ("GS-7340"[Supplementary Concept] OR "GS-7340"[All Fields] OR "tenofovir alafenamide"[All Fields])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



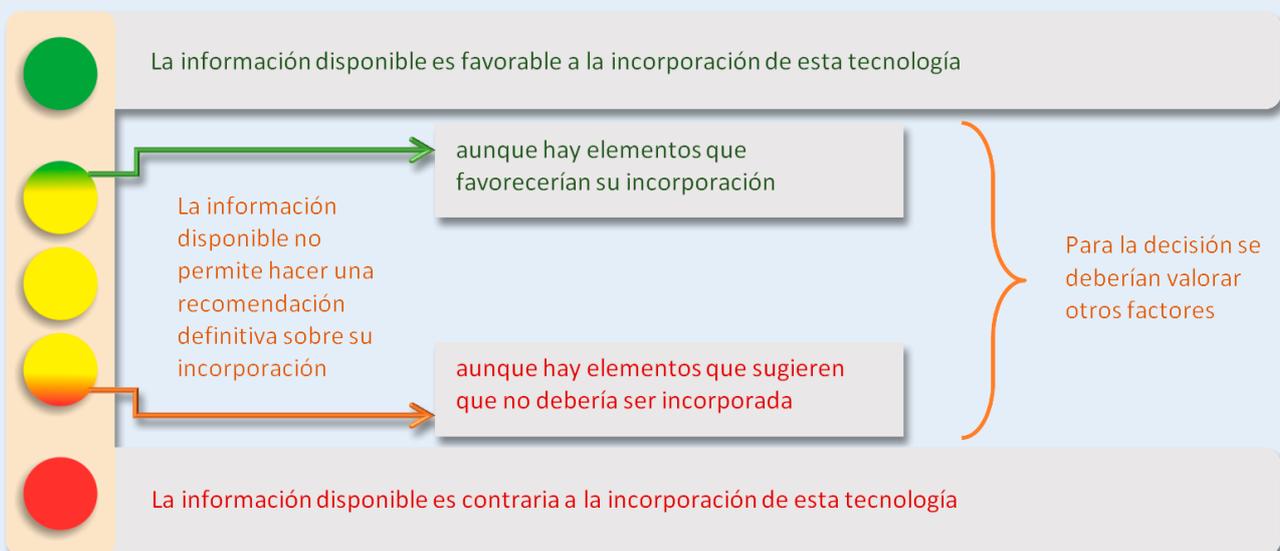
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

§**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver:

www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Tenofovir alafenamida en pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de VIH

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Ej.: TAF está indicado en combinación con dos agentes antirretrovirales para el inicio del tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con un peso corporal de al menos 35 kg, sin ninguna mutación conocida asociada. Se detallan dos posibles poblaciones en base a la función renal:

- Pacientes con ClCr mayor a 50 ml/min: Alternativa terapéutica, siempre que el costo no supere al comparador (TDF).
- Pacientes con ClCr entre 30 y 50 ml/min: TDF está contraindicado en esta población, siendo TAF la mejor opción terapéutica.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Ej.: En Argentina se encuentran autorizadas por ANMAT dos presentaciones que contienen TAF:

- Genvoya® (contiene elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabine 200 mg, y tenofovir alafenamida 10 mg): un comprimido por día
- Descovy® (emtricitabine 200mg y TAF 10 mg; emtricitabine 200mg y TAF 25 mg) un comprimido por día en combinación con otros agentes antirretrovirales

La duración del tratamiento es hasta resistencia o toxicidad inaceptable.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura de los tratamientos con antirretrovirales el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos: Resumen de historia clínica realizada por médico infectólogo y documentación que confirme la infección de VIH con número de copias de ARN del VIH, recuento de CD4 y test de resistencia genética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boletín sobre el VIH-sida en la Argentina. *Minist Salud la Nación Dir SIDA y ETS*. 2017;34:Año XX. Número 34. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001070cnt-2018-03_boletin-epidemio-vih-sida.pdf.
2. Sociedad Argentina de Infectología (SA. VI CONSENSO ARGENTINO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL 2016 – 2017 Noviembre 2016. 2017.
3. EACS. European guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. *Eur AIDS Clin Soc*. 2016;(January):1-97. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf.
4. Waters L, Churchill D, Ahmed N, et al. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015. 2016;2015(July 2012).
5. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJM. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res*. 2016;125:63-70. doi:10.1016/j.antiviral.2015.11.009
6. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Descovy. Disposición 1108-17. 2017.
7. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Genvoya. Disposición 14211-16. 2016.
8. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: Two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385(9987):2606-2615. doi:10.1016/S0140-6736(15)60616-X
9. EMA. European Medicines Agency. Descovy: Product Information. United Kingdom. 2014:1-41. ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf.
10. EMA. European Medicines Agency. Genvoya: Product Information. United Kingdom. :1-26.
11. Administration. U.S. Food and Drug (FDA). Genvoya. 2017.
12. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Descovy. 2006. www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda.
13. EMA. European Medicines Agency. Biktarvy: Product Information. United Kingdom. :1-26.
14. EMA. European Medicines Agency. Odefsey: Product Information. United Kingdom. :1-26.
15. Administration. U.S. Food and Drug (FDA). Biktarvy - Gilead Sciences Reference ID : 3843048 Gilead Sciences Reference ID : 3843048. 2015:1-48.
16. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Odefsey. 2011;(June 2005):3-5.
17. Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J virus Erad*. 2018;4(2):72-79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29682298><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5892670>.
18. Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):e5146. doi:10.1097/MD.0000000000005146
19. K@iros. Precios de medicamentos: Genvoya. <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-genvoya-26522>. Published 2018. Accessed August 20, 2008.
20. BCRA. Publicaciones y Estadísticas; Cotizaciones por fecha. Banco Central de la República Argentina. http://www.bcra.gov.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones_por_fecha.asp. Published 2018.
21. K@iros. Precios de medicamentos: Stribild. <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-stribild-24667>. Published 2018.
22. K@iros. Precios de medicamentos: Descovy. <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-descovy-27245>. Published 2018. Accessed August 20, 2008.
23. K@iros. Precio de Medicamentos: Truvada. <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-truvada-18086>. Published 2018.
24. K@iros. Precio de Medicamentos: Vemlidy. <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-vemlidy-27235>. Published 2018.
25. K@iros. Precio de Medicamentos: Leuzan. <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-leuzan-21184>. Published 2018.
26. K@iros. Precio de Medicamentos: Vidara. <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-vidara-23855>. Published 2018. Accessed August 20, 2008.
27. K@iros. Precio de Medicamentos: Viread. <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-viread-15458>. Published 2018. Accessed August 20, 2008.
28. U.S. Department of Health & Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2018. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>.
29. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV

- Infection in Adults. *Jama*. 2018;320(4):379. doi:10.1001/jama.2018.8431
30. ASHM. What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naive Patient. *ASHM*. 2018;1-30. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/11/what-to-start>.
 31. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Tenofovir Alafenamide for treatment of HIV-1 in adults and adolescents. 2016;1-27. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/f03-taf-policy.pdf%0Ahttps://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/f03-taf-policy.pdf%0Ahttps://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/06/Dolutegravir.pdf>.
 32. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee final recommendation - Common Drug Review: Alirocumab. 2016;(May 2017):1-7. http://www.fhcanada.net/?page_id=400.
 33. PBAC. Descovy ® , Gilead Sciences Pty Ltd . 2016;101(November):4-7.
 34. HAS. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION Main points Pre-existing indications Therapeutic use: Genvoya. 2016;(December 2015):2015-2016.
 35. CMS. 2018 Cigna Individual & Family Plans Drug List DISPOSABLE. https://secure.cigna.com/public/pharmacy/drug_list/cigna/pdf/. Published 2018.
 36. Aetna I. Specialty Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/ID/antiviral_hiv.html. Published 2017.
 37. Anthem. Formulary: List of Covered Drugs.
 38. Bundesausschusses G. Beschluss. 2016.
 39. Bundesausschusses G, Xii A. Tragende Gründe. 2016:1-18.
 40. Superintendencia Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro (SUR). Resolución 46/2017. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/271646/norma.htm>. Published 2017.
 41. Superintendencia Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio. Resolución 310/2004. <https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Published 2004.
 42. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. <http://conitec.gov.br/recomendacoes-sobre-as-tecnologias-avaliadas-2017>. Published 2017.
 43. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Cobertura mínima de plano. <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano>. Published 2018.
 44. Ministerio de Salud. Listado de Prestaciones Específicas: Régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES). Chile. 2016. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf.
 45. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx>. Published 2018.
 46. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos México. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/204838/arv_2016.pdf. Published 2016.
 47. Sistema Nacional Integrado de Salud. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Uruguay. http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos. Published 2018.
 48. Ministry of Health and Long Term Care. Ontario 2018. 2017. http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/formulary42/summary_edition42_20170823.pdf.