



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida en 2013 para el tratamiento antirretroviral inicial en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Antonio Javier Blasco^a, Josep M. Llibre^b, José Ramón Arribas^c, Vicente Boix^d, Bonaventura Clotet^b, Pere Domingo^e, Juan González-García^c, Hernando Knobel^f, Juan Carlos López^g, Fernando Lozano^h, José M. Miróⁱ, Daniel Podzamczar^j, Juan Miguel Santamaría^k, Montserrat Tuset^l, Laura Zamoraⁱ, Pablo Lázaro^a y Josep M. Gatell^{i,*}, en representación de GESIDA

^a Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud (TAISS), Madrid, España

^b Fundació Lluita contra la Sida, Unitat VIH, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Interna, Unidad de VIH, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^d Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General de Alicante, Alicante, España

^e Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^f Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona, España

^g Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^h Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

ⁱ Servicio de Enfermedades Infecciosas y Sida, Hospital Clínic- IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^j Unidad VIH, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^k Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Basurto, Bilbao, España

^l Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de abril de 2013

Aceptado el 2 de junio de 2013

On-line el xxx

Palabras clave:

Costes

Eficacia

Eficiencia

Virus de la inmunodeficiencia humana

Sida

Tratamiento

Antirretrovirales

R E S U M E N

Introducción: El panel de expertos de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida ha propuesto «pautas preferentes» de tratamiento antirretroviral (TARV) como terapia de inicio en pacientes infectados por VIH para 2013. El objetivo de este estudio es evaluar los costes y la eficiencia de iniciar tratamiento con estas pautas.

Métodos: Evaluación económica de costes y eficiencia (coste/eficacia) mediante construcción de árboles de decisión. Se definió eficacia como la probabilidad de tener carga viral < 50 copias/ml en la semana 48 en análisis por intención de tratar. Se definió coste de iniciar tratamiento con una pauta como los costes del TARV y de todas sus consecuencias (efectos adversos [EA], cambios de pauta y estudio de resistencias) que se producen en las siguientes 48 semanas. Se utilizó la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, considerando solo costes directos diferenciales: fármacos (a precio oficial), manejo de EA, estudios de resistencias y determinación de HLA B*5701. El ámbito es España, con costes de 2013. Se realizó análisis de sensibilidad determinista construyendo 3 escenarios para cada pauta: basal, más favorable y más desfavorable.

Resultados: En el escenario basal, los costes de iniciar tratamiento oscilaron entre 6.747 euros para TDF/FTC + NVP y 12.059 euros para TDF/FTC + RAL. La eficacia osciló entre 0,66 para ABC/3TC + LPV/r y ABC/3TC + ATV/r, y 0,87 para TDF/FTC + RAL y ABC/3TC + RAL. La eficiencia, en términos de coste/eficacia, osciló entre 8.396 y 13.930 euros por respondedor a las 48 semanas, para TDF/FTC/RPV y TDF/FTC + RAL, respectivamente.

Conclusión: Considerando el precio oficial del TARV, la pauta más eficiente fue TDF/FTC/RPV, seguida de las otras pautas que contienen no nucleósidos. El análisis de sensibilidad confirmó la robustez de estos hallazgos.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gatell0@attglobal.net (J.M. Gatell).

Analysis of costs and cost-effectiveness of preferred GESIDA/National AIDS Plan regimens for initial antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infected adult patients in 2013

A B S T R A C T

Keywords:

Cost
Efficacy
Effectiveness
Human immunodeficiency virus
AIDS
Therapy
Antiretrovirals

Introduction: The GESIDA and National AIDS Plan panel of experts have proposed "preferred regimens" of antiretroviral treatment (ART) as initial therapy in HIV infected patients for 2013. The objective of this study is to evaluate the costs and effectiveness of initiating treatment with these "preferred regimens".

Methods: An economic assessment of costs and effectiveness (cost/effectiveness) was performed using decision tree analysis models. Effectiveness was defined as the probability of having viral load < 50 copies/mL at week 48, in an intention-to-treat analysis. Cost of initiating treatment with an ART regime was defined as the costs of ART and its consequences (adverse effects, changes of ART regime and drug resistance analyses) during the first 48 weeks. The perspective of the analysis is that of the National Health System was applied, only taking into account differential direct costs: ART (official prices), management of adverse effects, resistance studies, and determination of HLA B*5701. The setting is Spain and the costs are those of 2013. A sensitivity deterministic analysis was performed, constructing three scenarios for each regimen: baseline, most favourable, and most unfavourable cases.

Results: In the baseline case scenario, the cost of initiating treatment ranges from 6,747 euros for TDF/FTC+NVP to 12,059 euros for TDF/FTC+RAL. The effectiveness ranges between 0.66 for ABC/3TC+LPV/r and ABC/3TC+ATV/r, and 0.87 for TDF/FTC+RAL and ABC/3TC+RAL. Effectiveness, in terms of cost/effectiveness, varies between 8,396 euros and 13,930 euros per responder at 48 weeks, for TDF/FTC/RPV and TDF/FTC+RAL, respectively.

Conclusions: Taking ART at official prices, the most effective regimen was TDF/FTC/RPV, followed by the rest of non-nucleoside containing regimens. The sensitivity analysis confirms the robustness of these findings.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento antirretroviral (TARV) ha disminuido drásticamente la morbimortalidad de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y ha cambiado su historia natural^{1,2}. El TARV suele basarse en combinaciones de 3 fármacos y su objetivo es reducir la carga viral plasmática por debajo del límite de detección (en general < 50 copias/ml) y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible. Con las pautas actuales de TARV es posible, en la mayoría de los casos, una restauración parcial del sistema inmune, cuantitativa y cualitativamente, con cierto grado de dependencia del nivel de inmunodepresión de partida³⁻⁶. El TARV da lugar a una reducción drástica de la mortalidad y permite que la esperanza de vida se acerque a la de la población general^{7,8}. Con ello el TARV, globalmente considerado, se ha convertido en una de las intervenciones médicas con mejor relación coste/eficacia de la historia de la medicina, incluyendo los países en vías de desarrollo⁹⁻¹⁷.

Entre las diferentes combinaciones posibles para el TARV inicial, el panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA), de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), y el Plan Nacional sobre el Sida (PNS) consideran «pautas preferentes» para el 2013 diversas combinaciones avaladas por ensayos clínicos aleatorizados y por la opinión de los expertos del panel¹⁸. Sin embargo, en un entorno de recursos limitados, cualquier intervención terapéutica debe utilizarse de manera eficiente, y en consecuencia es necesario considerar los costes en los que se incurre con los distintos TARV y los resultados que se obtienen para poder establecer las pautas más eficientes dentro de las que el documento de consenso de GESIDA/PNS acepta como preferentes. Naturalmente, además del coste de los fármacos, existen otros costes asociados, tales como los derivados del manejo de los EA, o estudios de resistencias, entre otros. En 2011 y 2012 se publicaron 2 estudios en los que se evaluó la eficiencia de las pautas de TARV preferentes de GESIDA/PNS^{19,20}. Las pautas consideradas como preferentes para 2013 no son las mismas que en 2012. Además existe nueva evidencia científica y se han producido cambios en los costes que podrían modificar los hallazgos obtenidos del estudio de 2012²⁰.

Por estas razones se ha desarrollado el presente proyecto, cuyo objetivo es evaluar los costes de iniciar una pauta y la eficiencia en términos de coste/eficacia de iniciar las distintas pautas de TARV que las guías de GESIDA/PNS de 2013 proponen como terapia preferente de inicio en pacientes infectados por el VIH que no han recibido TARV previo (pacientes *naives*).

Métodos

Al inicio del proyecto se constituyó un comité científico (CC) designado por GESIDA, compuesto por 15 expertos españoles (los autores de este trabajo excepto AJB y PL) con experiencia en el manejo clínico de pacientes infectados por el VIH. Las tareas del CC han sido: asesoramiento general, validar las asunciones realizadas en el modelo de evaluación económica, proporcionar los ensayos clínicos utilizados como fuente de evidencia científica y proporcionar información como expertos cuando la evidencia científica era insuficiente.

Diseño

Estudio de evaluación económica de los costes y de la eficiencia (coste/eficacia) mediante la construcción de árboles de decisión con análisis de sensibilidad determinista. Para ello se han construido árboles de decisión que permiten calcular los costes, la eficacia y la eficiencia de cada una de las pautas recomendadas por GESIDA/PNS (tabla 1). La perspectiva del análisis es la del financiador: el Sistema Nacional de Salud (SNS). En consecuencia, se han tenido en cuenta solo los costes directos. El ámbito es España. El horizonte temporal del modelo es de 48 semanas. Se trata de un estudio de costes y de coste/eficacia, porque los resultados del TARV se basan en los obtenidos en ensayos clínicos.

Modelos de evaluación económica

Como modelo de análisis económico se han diseñado tantos árboles de decisión como pautas recomendadas. Para construir cada árbol de decisión se ha partido de los ensayos clínicos en los que se

Tabla 1
Pautas evaluadas, ensayos en los que se basa el modelo y coste de la pauta

Pauta	Dosis (mg/día)	Ensayos	Coste ^b (euros)
TDF/FTC/EFV ^a	300/200/600	STARTMRK ²³ , GS-934 ²⁴ , ECHO ³³ , ACTG 5202 ³⁷ , GS-US-236-0102 ³⁸ , SINGLE ⁴¹	7.554
ABC/3TC + EFV	600/300 + 600	CNA30024 ³² , ACTG 5202 ³⁷	6.686
TDF/FTC/RPV	245/200/25	ECHO ³³	6.765
TDF/FTC + NVP	300/200 + 400	ARTEN ²⁷ , VERxVE ³⁵	6.653 ^c
TDF/FTC + ATV/r ^d	300/200 + 300/100	CASTLE ²⁶ , ARTEN ²⁷ , ACTG 5202 ³⁷ , GS-US-236-0103 ³⁹ , GS-US-216-0114 ⁴⁰	9.608
TDF/FTC + DRV/r ^d	300/200 + 800/100	ARTEMIS ²⁵	9.507
TDF/FTC + LPV/r	300/200 + 800/200	ARTEMIS ²⁵ , ABT730 ²⁸ , CASTLE ²⁶ , GEMINI ²⁹ , HEAT ³⁰ , PROGRESS ³⁶	8.972
ABC/3TC + ATV/r	600/300 + 300/100	ACTG 5202 ³⁷	8.777
ABC/3TC + LPV/r	600/300 + 800/200	KLEAN ³¹ , HEAT ³⁰	8.141
TDF/FTC + RAL ^a	300/200 + 800	STARTMRK ²³ , QDMRK ³⁴ , SPRING-2 ^{42,43}	12.097
ABC/3TC + RAL	600/300 + 800	SPRING-2 ^{42,43}	11.265

ABC: abacavir; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; LPV: lopinavir; NVP: nevirapina; /r: potenciado con ritonavir; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; TDF: tenofovir DF; 3TC: lamivudina.

^a Pautas consideradas como preferentes por la totalidad del panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida 2013¹⁸.

^b Coste de 48 semanas, de precio de venta del laboratorio (PVL) más 4% de IVA con la reducción obligatoria del 7,5%, basados en los combos Atripla®, Truvada®, Kivexa® y Eviplera®¹⁸.

^c Considerando el precio de Viramune®, NVP de liberación prolongada.

^d Solo se considera la rama en la que los sujetos son tratados con 400 mg de RAL cada 12 h.

utiliza la pauta correspondiente y se ha reproducido su estructura en cuanto a eficacia, EA y causas de abandono (tabla 1 y fig. 1).

de evidencia para el modelo. La inclusión y la exclusión de artículos fueron validadas por el CC.

Fuentes de evidencia para asignar la eficacia, efectos adversos y abandonos

Fuentes de información cuando no existía evidencia científica: utilización de la opinión de expertos

El CC aportó los ensayos clínicos aleatorizados que potencialmente proporcionaban información útil para los modelos de evaluación económica de las diferentes pautas a evaluar. Se han considerado los ensayos que cumplen los siguientes criterios de inclusión: 1) evalúan al menos una de las pautas consideradas; 2) utilizan o permiten calcular como criterio de eficacia el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (<50 copias/ml) a las 48 semanas; 3) tienen un horizonte temporal de 48 semanas; 4) describen las pérdidas de seguimiento, y 5) describen los EA producidos. Los artículos fueron leídos de forma independiente por 2 investigadores (PL y AJB), quienes decidieron si el artículo cumplía los criterios de inclusión, en cuyo caso se incluyó como fuente

Para obtener información sobre variables necesarias en el modelo de evaluación económica cuando no existía evidencia científica disponible, se utilizó la opinión de 9 expertos miembros del CC. Dos investigadores (PL y AJB) elaboraron hojas de recogida de datos que reunían las variables de interés y que fueron enviadas a cada uno de los expertos. No se permitió la interacción entre expertos, de manera que sus respuestas fueron individuales e independientes. Para las variables continuas (p. ej., días de duración de un prurito, o veces que tienen que acudir a un especialista por fallo renal), se calculó la media de las estimaciones de los expertos. Para las variables dicotómicas (p. ej., si el EA es grave/moderado, tiene relación con el TARV sí/no, o es crónico/aislado) se decidió asignar

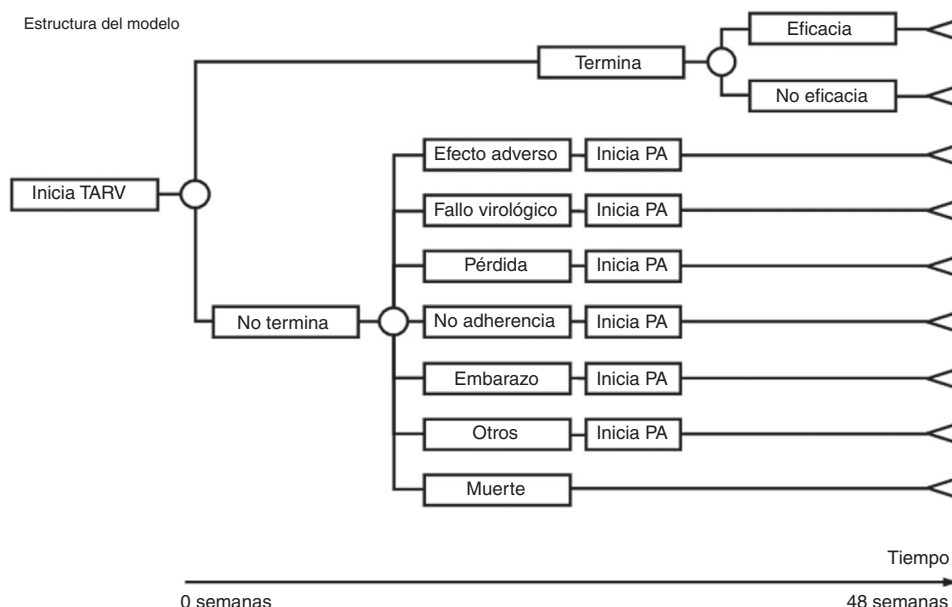


Figura 1. Estructura del modelo de evaluación económica para cada pauta de tratamiento antirretroviral (TARV). PA: pauta alternativa.

la opinión de la mayoría. Los estimadores de síntesis elaborados fueron validados por todos los miembros del CC.

Definición y cálculo de eficacia

Como medida de eficacia se ha considerado una proporción en la que el numerador es el número de pacientes con carga viral indetectable (< 50 copias/ml) en la semana 48 después de iniciar el TARV (respondedores) y el denominador el número de pacientes que han iniciado el TARV. Esto implica que todos los pacientes que se pierden o abandonan el tratamiento por cualquier razón se consideran no respondedores al TARV. En definitiva, se ha calculado la eficacia por análisis por intención de tratar en los expuestos (*intent-to-treat exposed* [ITT-E]) siguiendo la modalidad de pérdidas o seguimientos incompletos igual a fracaso (*missing or non-completer = failure*). Este criterio podía no ser el *end-point* principal del ensayo, pero se podía calcular en todos los artículos evaluados. Cuando se disponía de más de un ensayo clínico que evaluaba la misma pauta, se calculó la eficacia como una proporción en la que el numerador es la suma de respondedores y el denominador es la suma de los pacientes que han iniciado el TARV en los ensayos clínicos que evalúan esa pauta.

Definición y cálculo de costes

Se han considerado solo los costes directos. En este estudio se entiende por costes directos el consumo de recursos del SNS. Dentro de estos costes se han considerado únicamente los costes diferenciales, es decir, los costes que no son idénticos en todas las pautas consideradas. Los costes diferenciales que se han tenido en cuenta son: TARV, manejo de EA, estudio genotípico de resistencias y determinación de HLA B*5701. Los costes directos se han calculado multiplicando los recursos utilizados por el coste unitario de cada recurso. El coste de iniciar una pauta es el coste del TARV y todas las consecuencias (p. ej., EA o necesidad de cambiar a otra pauta) que se producen en 48 semanas por haber tomado la decisión de iniciar TARV con esa pauta.

Utilización de recursos

Tratamiento antirretroviral

A los pacientes que en el ensayo finalizan el tratamiento se les ha asignado el coste de 48 semanas de la pauta con la que inician tratamiento. Para los pacientes que no finalizan el tratamiento, se asume que dejan de recibir la pauta inicial, en promedio, a las 24 semanas. Por tanto, a estos pacientes se les ha asignado el coste de 24 semanas de la pauta inicial y el coste de 24 semanas de la pauta alternativa. La pauta alternativa fue decidida en función del motivo de no finalización, según la opinión del CC (tabla 2).

Tabla 2
Pautas alternativas a la pauta inicial en función del motivo de cambio (consenso del comité científico)

Pauta inicial	Pauta alternativa por motivo de cambio					
	Fracaso virológico	Embarazo	Efecto adverso	Pérdida de seguimiento	Falta de adherencia	Otro
1. TDF/FTC/EFV	6	7	4	1	6	1
2. ABC/3TC + EFV	6	9	4	2	6	2
3. TDF/FTC/RPV	6	7	1	3	6	3
4. TDF/FTC + NVP	6	4	1	4	6	4
5. TDF/FTC + ATV/r	6	5	6	5	5	5
6. TDF/FTC + DRV/r	10	6	10	6	6	6
7. TDF/FTC + LPV/r	6	7	6	7	6	7
8. ABC/3TC + ATV/r	6	8	6	8	6	8
9. ABC/3TC + LPV/r	6	9	6	9	6	9
10. TDF/FTC + RAL	6	10	2	10	6	10
11. ABC/3TC + RAL	6	11	6	11	6	11

ABC: abacavir; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; LPV: lopinavir; NVP: nevirapina; /r: potenciado con ritonavir; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; TDF: tenofovir DF; 3TC: lamivudina.

Manejo de efectos adversos

Se han considerado como EA aquellos que el ensayo identificaba como atribuibles al TARV. Cuando el ensayo ofrecía una lista de EA sin especificar si eran atribuibles o no al TARV, se utilizó el criterio del CC. Los ensayos clínicos habitualmente ofrecen información de aquellos EA que se producen en más del 2% de los pacientes tratados con alguna de las pautas comparadas. Por lo tanto, se han tenido en cuenta solo los EA que se producen en al menos el 2% de los pacientes. Los EA se clasificaron en crónicos y aislados, según la opinión del CC. Los EA crónicos son aquellos que cuando se producen, se mantienen a lo largo del tratamiento (p. ej., dislipidemia). Los EA aislados son aquellos que se producen puntualmente (p. ej., erupción cutánea).

Los recursos considerados para el manejo de los EA han sido: tratamiento farmacológico, visitas a urgencias, visitas adicionales al especialista en VIH, visitas a otros especialistas, pruebas diagnósticas e ingreso hospitalario. A los pacientes que en el ensayo finalizan el tratamiento se les ha asignado el coste del manejo de los EA producidos en las 48 semanas de la pauta con la que inician tratamiento. Para los pacientes que no finalizan el tratamiento se asume que dejan de recibir la pauta inicial, en promedio, a las 24 semanas. Por tanto, a estos pacientes se les ha asignado el coste de EA de 24 semanas de la pauta inicial y el coste de EA de 24 semanas de la pauta alternativa (tabla 2). Se asumió que, en promedio, los EA crónicos se producen en la mitad de la duración del TARV. En consecuencia, se imputa el coste del tratamiento farmacológico del EA crónico durante la mitad del periodo que ha recibido una pauta de TARV determinada. El uso de recursos para el manejo de los EA y la probabilidad de su gravedad han sido estimados por el CC (tabla 3).

Estudio genotípico de resistencias y determinación de HLA B*5701

Los estudios genotípicos de resistencias que se han considerado como coste diferencial son: a) siempre que hay fracaso virológico, estudio de resistencias convencional, y b) si el fracaso virológico se produce en una pauta que contiene raltegravir (RAL), estudio de resistencia al RAL. Para las pautas que contienen abacavir (ABC) se ha considerado la determinación de HLA B*5701 antes de iniciar el tratamiento.

Coste unitario de los recursos

Tratamiento antirretroviral

Los costes de cada pauta se calcularon a partir del precio de venta del laboratorio (PVL) más 4% de IVA con la reducción obligatoria del 7,5%. Esta reducción obligatoria la estableció el gobierno español como una de las medidas extraordinarias para la reducción del déficit público²¹. El precio de cada TARV se ha calculado a partir del precio de los fármacos que lo componen. Para la combinación ABC

Tabla 3
Utilización de recursos en el manejo de efectos adversos

Efecto adverso	Gravedad	Tipo de episodio	Tratamiento	Pacientes tratados (%)	Días de tratamiento	Episodios (n)
Cefalea	Moderada	Aislado	Paracetamol 2 × 500 mg/día	50	4	2
Mareos	Moderada	Crónico	Ninguno	NA	NA	NA
	Grave	Aislado	Ninguno	NA	NA	1
Insomnio	Moderada	Crónico	Lormetazepam 1 mg/día	50	168	NA
	Grave	Crónico	Lormetazepam 1 mg/día	100	168	NA
Náuseas	Moderada	Aislado	Metoclopramida 3 × 10 mg/día	50	5	1
	Grave	Aislado	Metoclopramida 3 × 10 mg/día	100	7	1
Vómitos	Moderada	Aislado	Metoclopramida 3 × 10 mg/día	100	6	1
	Grave	Aislado	Metoclopramida 3 × 10 mg/día	100	7	1
Fatiga/Astenia	Moderada	Crónico	Ninguno	NA	NA	NA
Diarrea	Moderada	Crónico	Loperamida 2 mg/día	100	168	NA
	Grave	Aislado	Loperamida 3 × 2 mg/día	100	7	1
Exantema	Moderada	Aislado	Loratadina 10 mg/día	100	7	1
	Grave	Aislado	Loratadina 10 mg/día + Prednisona 10 mg/día	100	14	1
Ictericia	Moderada	Crónico	Ninguno	NA	NA	NA
	Grave	Crónico	Ninguno	NA	NA	NA
Reacción de hipersensibilidad	Moderada	Aislado	Loratadina 10 mg/día + Prednisona 10 mg/día	100	7	1
	Grave	Aislado	Loratadina 10 mg/día + Prednisona 10 mg/día	100	14	1
Alteraciones del sueño	Moderada	Crónico	Lormetazepam 1 mg/día	50	168	NA
	Grave	Crónico	Lormetazepam 1 mg/día	100	168	NA
Elevación de colesterol	Moderada	Crónico	Atorvastatina 10 mg/día	100	168	NA
	Grave	Crónico	Atorvastatina 20 mg/día	100	168	NA
Elevación de triglicéridos	Moderada	Crónico	Bezafibrato 400 mg	100	168	NA
	Grave	Crónico	Bezafibrato 400 mg	100	168	NA
Elevación de transaminasas	Moderada	Aislado	Ninguno	NA	NA	1
	Grave	Aislado	Ninguno	NA	NA	1
Hiperglucemia	Moderada	Crónico	Glibenclamida 10 mg/día	100	168	NA
	Grave	Crónico	Glibenclamida 10 mg/día + Insulina 20 U/día	100	168	NA
Hiperbilirrubinemia	Moderada	Crónico	Ninguno	NA	NA	NA
	Grave	Crónico	Ninguno	NA	NA	NA
Hiperamilasemia CPK elevada	Moderada	Aislado	Ninguno	NA	NA	1
	Moderada	Aislado	Ninguno	NA	NA	1

Efecto adverso	Gravedad	Pacientes visitan urgencias (%)	Visitas especialista habitual (n)	Visitas otro especialista (n)	Pruebas realizadas	Ingreso (días)	% de gravedad
Cefalea	Moderada	0	0,4	0,0	Ninguna	0	100
Mareos	Moderada	0	1,0	0,0	Ninguna	0	90
	Grave	5	1,0	0,0	Ninguna	0	10
Insomnio	Moderada	0	0,5	0,0	Ninguna	0	80
	Grave	0	1,0	0,0	Ninguna	0	20
Náuseas	Moderada	0	1,0	0,0	Ninguna	0	85
	Grave	0	1,0	0,0	Ninguna	0	15
Vómitos	Moderada	0	1,0	0,0	Ninguna	0	85
	Grave	40	1,5	0,0	Ninguna	0	15
Fatiga/Astenia	Moderada	0	0,5	0,0	Ninguna	0	100
Diarrea	Moderada	0	1,0	0,0	Ninguna	0	90
	Grave	100	1,0	0,0	Coproductivo	3	10
Exantema	Moderada	50	1,0	0,0	Ninguna	0	95
	Grave	100	1,0	1,0	Ninguna	6	5
Ictericia	Moderada	0	1,0	0,0	Transaminasas + coagulación	0	95
	Grave	0	1,0	0,0	Transaminasas + coagulación + ECO ^a	3 ^b	5
Reacción de hipersensibilidad	Moderada	50	1,0	0,0	Ninguna	0	95
	Grave	100	2,0	0,5	Análítica	7	5
Alteraciones del sueño	Moderada	0	1,0	0,0	Ninguna	0	85
	Grave	0	1,0	0,0	Ninguna	0	15
Elevación de colesterol	Moderada	0	0,0	0,0	Ninguna	0	90
	Grave	0	0,0	0,0	Ninguna	0	10
Elevación de triglicéridos	Moderada	0	0,0	0,0	Ninguna	0	90
	Grave	0	0,0	0,0	Ninguna	0	10
Elevación de transaminasas	Moderada	0	1,0	0,0	Análítica	0	95
	Grave	0	1,0	0,0	Análítica + ECO	0	5
Hiperglucemia	Moderada	0	1,0	0,0	Ninguna	0	98
	Grave	50	1,0	1,0	Curva de glucemia + insulinemia	0	2
Hiperbilirrubinemia	Moderada	0	1,0	0,0	Transaminasas + coagulación	0	95
	Grave	0	1,0	0,0	Transaminasas + coagulación + ECO	3	5
Hiperamilasemia CPK elevada	Moderada	0	1,0	0,0	Análítica	0	100
	Moderada	0	0,5	0,0	Ninguna	0	100

ECO: ecografía; n: número; NA: no aplica.

^a Si la pauta incluye atazanavir no hay que realizar la ecografía.

^b Si la pauta incluye atazanavir no requiere ingreso.

Cómo citar este artículo: Blasco AJ, et al. Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida en 2013 para el tratamiento antirretroviral inicial en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.06.002>

Tabla 4
Coste unitario de los recursos utilizados

Recurso	Euros	Unidades
<i>Estudio de resistencias</i>		
Convencional	328,00	Estudio
Raltegravir	328,00	Estudio
HLA B*5701	151,00	Determinación
<i>Visita especialista</i>		
Primera	145,64	Consulta
Sucesivas	80,90	Consulta
<i>Urgencias</i>		
Consulta urgencias	183,16	Consulta
<i>Hospitalización</i>		
Hospitalización en planta	523,01	Día
<i>Pruebas diagnósticas</i>		
Ecografía	69,96	Unidad
Análítica habitual	64,46	Unidad
Transaminasas	6,90	Unidad
Coagulación	7,03	Unidad
Coprocultivo	23,81	Unidad
Insulinemia	9,21	Unidad
Curva de glucemia	30,81	Unidad
<i>Tratamientos</i>		
Atorvastatina	0,16	10 mg
Bezafibrato	0,32	400 mg
Glibenclamida	0,06	5 mg
Insulina	9,76	300 U
Paracetamol	0,03	500 mg
Lormetazepam	0,07	1 mg
Metoclopramida	2,70	250 mg
Loperamida	0,30	2 mg
Loratadina	0,16	10 mg
Prednisona	0,08	10 mg

y lamivudina (3TC) se ha utilizado el precio de Kivexa[®]. Para la combinación emtricitabina (FTC) y tenofovir DF (TDF) se ha utilizado el precio de Truvada[®]. Para la pauta TDF/FTC/efavirenz (EFV) se ha utilizado el precio de Atripla[®]. Para la pauta TDF/FTC/rilpivirina (RPV) se ha utilizado el precio de Eviplera[®]. Los precios se obtuvieron del documento de consenso de GESIDA/PNS de 2013¹⁸ (tabla 1).

Coste de los efectos adversos

Para asignar el coste del tratamiento de los fármacos utilizados en el manejo de los EA, se identificó el coste de los fármacos a precio de venta al público más IVA²². En caso de disponer de más de un preparado comercial, se eligió el coste del más barato. Para los demás recursos utilizados en el manejo de los EA (visitas a urgencias, visitas adicionales al especialista en VIH, visitas a otros especialistas, pruebas diagnósticas e ingreso hospitalario), dado que en España la sanidad es competencia de las comunidades autónomas, no existe un precio único nacional. Por lo tanto, se han utilizado las tarifas oficiales del precio de los recursos de las comunidades autónomas. El coste de cada unidad de recurso ha sido estimado como la media de los precios públicos (a aplicar por los centros sanitarios a terceros obligados al pago o a los usuarios sin derecho a asistencia sanitaria) correspondientes a los servicios sanitarios prestados por los Servicios de Salud de las Consejerías de Sanidad de las diferentes comunidades autónomas (tabla 4).

Estudio genotípico de resistencias y determinación de HLA B*5701

Debido a la escasez de información oficial sobre el coste del estudio de resistencias y de determinación de HLA B*5701, se han utilizado los costes del Hospital Clínic de Barcelona (tabla 4).

Definición y cálculo de eficiencia

La eficiencia ha sido definida en términos de coste/eficacia. Para cada pauta, se ha calculado como un cociente en el que el

numerador es el coste de iniciar tratamiento con esa pauta y el denominador es la eficacia. Representa el coste de conseguir un respondedor en la semana 48.

Análisis de sensibilidad

Para estimar el efecto de la incertidumbre procedente de los estimadores (p. ej., de eficacia, EA o costes) se ha realizado un análisis de sensibilidad determinista para cada uno de los modelos. Para ello se han construido 3 escenarios: basal, más favorable y más desfavorable para cada pauta de inicio de TARV. En el escenario basal la eficiencia se ha calculado como un cociente en el que el numerador es el estimador central del coste y el denominador es el estimador central de la eficacia. En el escenario más favorable la eficiencia se ha calculado como un cociente en el que el numerador es el estimador más favorable del coste y el denominador es el estimador más favorable de la eficacia. En el escenario más desfavorable, los ratios de eficiencia se han calculado como un cociente en el que el numerador es el estimador más desfavorable del coste y el denominador es el estimador más desfavorable de la eficacia.

Para calcular el estimador central del coste se ha aplicado el estimador central de la probabilidad de EA, y los costes medios del manejo de los EA, estudio de resistencias y determinación de HLA B*5701. Para calcular el estimador más favorable del coste se ha aplicado el límite inferior del intervalo de confianza al 95% (IC95%) de la probabilidad de EA, y un 15% menos de los costes medios del manejo de los EA, estudio de resistencias y determinación de HLA B*5701. Para calcular el estimador más desfavorable del coste se ha aplicado el límite superior del IC95% de la probabilidad de EA, y un 15% más de los costes medios del manejo de los EA, estudio de resistencias y determinación de HLA B*5701. En todos los escenarios se ha utilizado el mismo coste de cada pauta de TARV, dado que en este coste no hay ninguna incertidumbre. Para calcular el estimador más favorable y más desfavorable de la eficacia se han utilizado, respectivamente, los límites superior e inferior del IC95%.

Aplicación informática

Debido a que los costes locales de un hospital concreto pueden ser diferentes a los utilizados en el modelo, se ha desarrollado una aplicación informática que permite asignar costes locales para calcular los costes del TARV, los costes de iniciar una pauta, la eficiencia (coste/eficacia) y la eficiencia relativa de iniciar tratamiento con las diferentes pautas. La aplicación está disponible gratuitamente en <<https://dl.dropboxusercontent.com/u/35731022/coste-eficacia-2013/aplicacion-tarv-vih-2013.exe>> y en <<http://www.gesida.seimc.org>>.

Resultados

Además de los 14 ensayos incluidos en el estudio realizado para 2012²⁰ (STARTMRK²³, GS-934²⁴, ARTEMIS²⁵, CASTLE²⁶, ARTEN²⁷, ABT730²⁸, GEMINI²⁹, HEAT³⁰, KLEAN³¹, CNA30024³², ECHO³³, QDMRK³⁴, VERxVE³⁵, PROGRESS³⁶), el CC seleccionó 7 ensayos clínicos adicionales que evalúan la eficacia de las pautas preferentes del documento de consenso de GESIDA/PNS de 2013¹⁸: ACTG5202³⁷ (incluyendo datos no publicados aportados por los autores del ACTG5202), GS-US-236-0102³⁸, GS-US-236-0103³⁹, GS-US-216-0114⁴⁰, SINGLE⁴¹, SPRING-2^{42,43} y STAR⁴⁴. De estos estudios, el STAR no cumple uno de los criterios de inclusión (no describe las pérdidas de seguimiento). Finalmente, con la evidencia científica disponible se han podido evaluar todas las pautas recomendadas como preferentes. En la tabla 1 se presentan los ensayos de los que se obtuvo la información para evaluar cada una de las pautas.

Tabla 5

Coste, eficacia, eficiencia (coste/eficacia) y eficiencia relativa de iniciar tratamiento con las diferentes pautas (tomando como referencia la pauta TDF/FTC/RPV). Análisis de sensibilidad

Pauta inicial	Escenario basal				Escenario más favorable				Escenario más desfavorable			
	Coste ^a (euros)	Eficacia	C/E ^b	C/E relativa	Coste ^a (euros)	Eficacia	C/E ^b	C/E relativa	Coste ^a (euros)	Eficacia	C/E ^b	C/E relativa
TDF/FTC/EFV	7.651	0,80	9.556	1,138	7.623	0,82	9.322	1,174	7.684	0,78	9.807	1,101
ABC/3TC+EFV	6.894	0,68	10.135	1,207	6.845	0,71	9.602	1,209	6.950	0,65	10.731	1,205
TDF/FTC/RPV	6.965	0,83	8.396	1,000	6.902	0,87	7.941	1,000	7.035	0,79	8.907	1,000
TDF/FTC+NVP	6.747	0,73	9.218	1,098	6.734	0,75	8.921	1,123	6.762	0,71	9.535	1,071
TDF/FTC+ATV/r	9.660	0,79	12.155	1,448	9.643	0,81	11.855	1,493	9.680	0,78	12.473	1,400
TDF/FTC+DRV/r	9.619	0,84	11.456	1,364	9.576	0,88	10.900	1,373	9.670	0,80	12.075	1,356
TDF/FTC+LPV/r	9.025	0,75	12.092	1,440	9.011	0,77	11.778	1,483	9.042	0,73	12.427	1,395
ABC/3TC+ATV/r	8.891	0,66	13.512	1,609	8.892	0,70	12.680	1,597	8.891	0,61	14.462	1,624
ABC/3TC+LPV/r	8.419	0,66	12.718	1,515	8.365	0,70	12.035	1,515	8.479	0,63	13.480	1,513
TDF/FTC+RAL	12.059	0,87	13.930	1,659	12.056	0,89	13.579	1,710	12.067	0,84	14.303	1,606
ABC/3TC+RAL	11.413	0,87	13.181	1,570	11.379	0,92	12.395	1,561	11.457	0,81	14.080	1,581

ABC: abacavir; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; LPV: lopinavir; NVP: nevirapina; /r: potenciado con ritonavir; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; TDF: tenofovir DF; 3TC: lamivudina.

^a Coste de iniciar una pauta, considerando todas las consecuencias (incluyendo efectos adversos y cambios a otras pautas) que se producen en 48 semanas por haber tomado la decisión de iniciar TARV con esa pauta.

^b Eficiencia o relación coste/eficacia. Representa el coste (euros) para el SNS de obtener un respondedor (<50 copias de ARN de VIH/ml de plasma a las 48 semanas; IIT-E missing or NC = failure).

Los costes de las pautas de TARV durante 48 semanas oscilan entre 6.653 y 12.097 euros, correspondientes a TDF/FTC + nevirapina (NVP) (considerando el precio de NVP de liberación prolongada) y TDF/FTC + RAL, respectivamente (tabla 1).

Los costes de iniciar tratamiento en el escenario basal oscilan entre 6.747 euros para TDF/FTC + NVP y 12.059 euros para TDF/FTC + RAL. Entre las pautas que contienen un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r), ABC/3TC + lopinavir (LPV)/r es la que tiene un menor coste. En el escenario más favorable, los costes oscilan entre 6.734 y 12.056 euros, para TDF/FTC + NVP y TDF/FTC + RAL, respectivamente. En el escenario más desfavorable, oscilan entre 6.762 y 12.067 euros, para TDF/FTC + NVP y TDF/FTC + RAL, respectivamente (tabla 5 y fig. 2A,B).

La eficacia en el escenario basal oscila entre 0,66 (66% de respuesta a las 48 semanas) para ABC/3TC + LPV/r y ABC/3TC + atazanavir (ATV)/r, y 0,87 para TDF/FTC + RAL y ABC/3TC + RAL. En el escenario más favorable oscila entre 0,70 para ABC/3TC + LPV/r y ABC/3TC + ATV/r, y 0,92 para ABC/3TC + RAL. En el escenario más desfavorable oscila entre 0,61 para ABC/3TC + ATV/r y 0,84 para TDF/FTC + RAL (tabla 5 y fig. 2A).

La eficiencia, en términos de coste/eficacia, en el escenario basal oscila entre 8.396 y 13.930 euros por respondedor, para TDF/FTC/RPV y TDF/FTC + RAL, respectivamente. En el escenario más favorable oscila entre 7.941 y 13.579 euros por respondedor, para TDF/FTC/RPV y TDF/FTC + RAL, respectivamente. En el escenario más desfavorable, oscila entre 8.907 y 14.462 euros por respondedor, para TDF/FTC/EFV y ABC/3TC + ATV/r, respectivamente. En términos relativos, si se inicia TARV con la pauta TDF/FTC + RAL, conseguir un respondedor es un 65,9% más caro que con la pauta TDF/FTC/RPV en el escenario basal, un 71,0% más caro en el escenario más favorable, y un 60,6% más caro en el escenario más desfavorable (tabla 5 y fig. 2A,B).

Entre las pautas que contienen inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, la más eficiente es globalmente TDF/FTC/RPV, seguida de TDF/FTC + NVP, TDF/FTC/EFV y ABC/3TC + EFV. Con esta última pauta, conseguir un respondedor es un 20,7% más caro respecto a TDF/FTC/RPV, pudiendo oscilar entre 20,5 y 20,9% para los escenarios más desfavorable y favorable, respectivamente. Entre las pautas que contienen IP/r, la más eficiente es TDF/FTC + darunavir (DRV)/r, y la menos eficiente es ABC/3TC + ATV/r, con la que conseguir un respondedor es un 17,9% más caro respecto a TDF/FTC + DRV/r, pudiendo oscilar entre 16,3 y 19,8% según el escenario (tabla 5 y fig. 2A,B).

Discusión

De las pautas de TARV que en el documento de consenso de GESIDA/PNS de enero de 2013¹⁸ son consideradas como preferentes para pacientes naives, TDF/FTC + NVP es la menos costosa tanto considerando únicamente el coste del TARV como considerando el coste de iniciar tratamiento con una pauta, que incluye el coste derivado del manejo de los EA, del estudio de resistencias y HLA B*5701, y los derivados de los cambios de pauta que se producen. Sin embargo, la pauta TDF/FTC/RPV es la más eficiente en términos de coste/eficacia, a pesar de que existen 3 pautas que en los ensayos clínicos presentan mayor eficacia (TDF/FTC + RAL, ABC/3TC + RAL y TDF/FTC + DRV/r)^{23,25,34,42,43,45}. Las pautas que contienen RAL son las más eficaces, pero son también las menos eficientes como consecuencia de su elevado coste, junto con la pauta ABC/3TC + ATV como consecuencia de su baja eficacia.

El coste de iniciar tratamiento con una pauta es lo que realmente le cuesta al SNS la decisión de iniciar esa pauta, porque incluye los costes de TARV y el coste de las consecuencias (p. ej., EA o cambios de pauta) que se producen, mientras que para la farmacia de un hospital el único coste es el del TARV. La relación coste/eficacia refleja el coste para el SNS de obtener un respondedor (a las 48 semanas en nuestro caso). En algún caso, el médico y/o el paciente pueden preferir una pauta con un no nucleósido, con un IP/r o con RAL por razones clínicas o por preferencias personales. En estos casos habría que considerar los costes de iniciar un tratamiento, su eficacia y el ratio de coste/eficacia dentro de cada uno de estos 3 tipos de pautas⁴⁶.

Para todas las pautas, el principal coste de iniciar tratamiento es el del TARV, debido a su elevado precio. Por otra parte, el coste derivado del manejo de los EA es muy bajo, ya que una proporción muy baja de pacientes presenta EA y el coste de su manejo también es bajo.

El presente estudio tiene limitaciones. Una de las posibles limitaciones es que está basado en ensayos clínicos realizados en diferentes países, en diferentes periodos de tiempo, con diferentes criterios de inclusión y exclusión de pacientes e incluso con diferentes presentaciones de un mismo fármaco para el caso de las pautas con LPV (cápsulas y comprimidos) o con NVP (formulación normal y de liberación retardada), por lo que los resultados podrían haber sido diferentes si todas las pautas se hubieran administrado en poblaciones y momentos similares. Por ejemplo, los estudios realizados más recientemente incluyen menores porcentajes de pacientes con peor pronóstico: aquellos con cifras

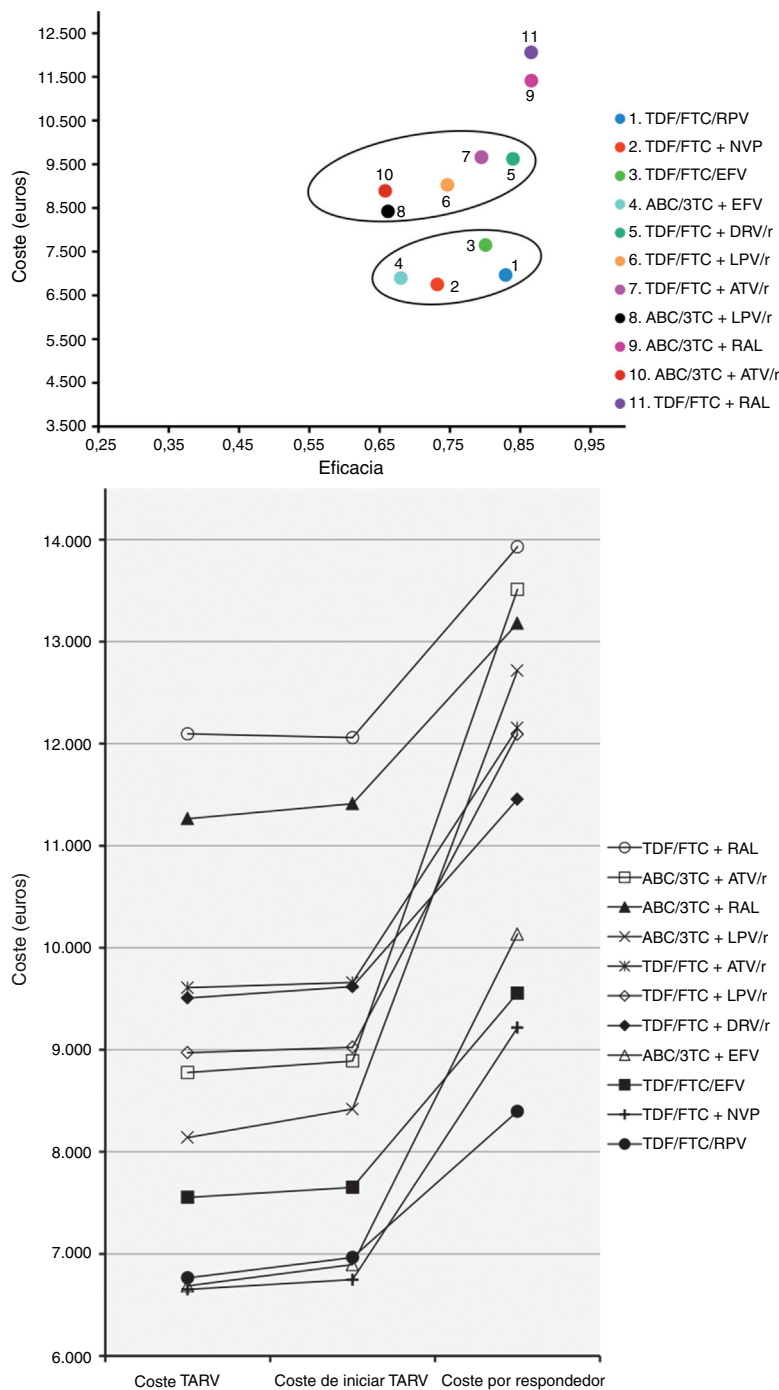


Figura 2. Representación del escenario basal. A) Coste: coste de iniciar una pauta, considerando todas las consecuencias (incluyendo EA y cambios a otras pautas) que se producen en 48 semanas por haber tomado la decisión de iniciar TARV con esa pauta. Eficacia: proporción de pacientes con carga viral indetectable (< 50 copias de ARN del VIH/ml de plasma) en la semana 48. La pendiente resultante entre la ordenada en el origen y el punto de cada pauta corresponde a la eficiencia, en términos de coste/eficacia, y representa el coste para el SNS de conseguir un respondedor en la semana 48. B) Coste TARV: coste farmacéutico de cada pauta durante 48 semanas (PVL + 4% IVA - 7,5% de reducción). Coste de iniciar TARV: coste de iniciar una pauta, considerando todas las consecuencias (incluyendo EA y cambios a otras pautas) que se producen en 48 semanas por haber tomado la decisión de iniciar TARV con esa pauta. Coste por respondedor: coste para el SNS de obtener un respondedor (< 50 copias de ARN del VIH/ml de plasma) a las 48 semanas, calculado como el coste de iniciar TARV dividido por la eficacia.

ABC: abacavir; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; LPV: lopinavir; NVP: nevirapina; /r: potenciado con ritonavir; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; TDF: tenofovir DF; 3TC: lamivudina.

bajas de linfocitos CD4 (< 100/200 células/ μ l) y cifras elevadas de carga viral plasmática (> 100.000 copias/ml). Esto conlleva que se obtengan resultados de eficacia más elevados que en estudios realizados en períodos anteriores. Este hecho podría favorecer a los fármacos que solo disponen de estudios recientes. Por otra parte, hay fármacos que tienen limitaciones de uso: NVP solo puede iniciarse en mujeres con cifras de CD4 < 250 células/ μ l o varones con

CD4 < 400 células/ μ l, y RPV solo está aprobada para uso en sujetos con carga viral plasmática basal inferior a 100.000 copias/ml, aunque en el presente análisis se ha utilizado la eficacia global sin tener en cuenta la carga viral basal. En los estudios de RPV se seleccionaron pacientes similares a los incluidos en los estudios del resto de fármacos, por lo que los datos de eficacia se refieren a grupos de pacientes comparables. Sin embargo, en los estudios de

NVP considerados (ARTEN²⁷ y VERxVE³⁵) solo se incluyó a sujetos con cifras bajas de CD4, que puede explicar los resultados de eficacia menores que en el resto de las pautas. Además, para el estudio ACTG 5202³⁷ no se disponía de datos de los EA a 48 semanas, por lo que se han considerado los datos a 96 semanas, asumiendo que la mayoría de los EA se producen en las primeras 48 semanas. Otra limitación es que no todos los ensayos especifican qué EA son atribuibles al TARV, habiéndose considerado los EA que en opinión de los expertos son atribuibles a los TARV, por ser la mejor evidencia disponible. Las pautas con ABC/3TC salen penalizadas en términos de coste-eficacia en parte porque en los ensayos que las avalan (fundamentalmente el ACTG 5202) no se realizó sistemáticamente la determinación de HLA B5701 a todos los pacientes que tomaron ABC/3TC; esto podría explicar que el número de abandonos por EA fuera superior, lo cual se traduce en una menor eficacia. Esta no es la práctica clínica en la actualidad, puesto que en todos los casos que se utiliza ABC/3TC se realiza previamente dicha determinación. De igual manera, en función de la opinión de expertos, se han estimado los recursos necesarios para el manejo de los EA y las pautas alternativas que se emplean cuando se suspende la pauta inicial, ya que no existe mejor evidencia científica. Aunque la metodología utilizada asegura un consenso a nivel nacional, los cálculos podrían diferir en otros países. Finalmente, para evaluar la eficacia de las pautas se ha utilizado la modalidad de análisis por intención de tratar en los expuestos (ITT-E) asignando las pérdidas o seguimientos incompletos a fracasos (*missing or non-completer = failure*) que no coincide necesariamente con el *end-point* principal de algunos estudios, pero los datos de las publicaciones permiten calcularlo. Podrían haberse utilizado otras modalidades de análisis para calcular la eficacia, con lo que los resultados quizás hubieran sido algo diferentes. Por otra parte, cuando se ha dispuesto de más de un ensayo clínico para una pauta, no se ha podido realizar un metaanálisis, debido a que no tienen comparadores comunes. Otra limitación sería que los hallazgos son aplicables exclusivamente a España y teniendo en cuenta los precios oficiales de los medicamentos, sin considerar posibles descuentos locales, aunque sean habituales. En conjunto, todas estas limitaciones obligan a interpretar los resultados con cautela, especialmente en entornos alejados del promedio español.

El estudio también tiene sus fortalezas, entre ellas, que se ha utilizado la mejor evidencia científica disponible, y que para manejar la incertidumbre subyacente en los costes y resultados se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad que permite conocer el rango de verosimilitud en el que podrían oscilar los ratios de coste/eficacia para cada pauta de TARV. Otra fortaleza es que como los estimadores de eficacia aplicados en el modelo son universales y la metodología es aplicable a cualquier entorno, los resultados podrían ser válidos en cualquier contexto, si se pudiesen asignar los costes locales.

Por estas razones, y teniendo en cuenta que los costes de los recursos utilizados en el manejo de pacientes con VIH son diferentes para cada centro —pudiendo ser diferentes incluso los costes del TARV—, así como la potencial utilización de fármacos genéricos en el futuro⁴⁷, se ha desarrollado una aplicación informática disponible gratuitamente en <<https://dl.dropboxusercontent.com/u/35731022/coste-eficacia-2013/aplicacion-tarv-vih-2013.exe>> y en <<http://www.gesida.seimc.org>> que permite calcular los costes de TARV, los costes de iniciar TARV, la eficiencia (coste/eficacia) y la eficiencia relativa de iniciar tratamiento con las diferentes pautas considerando los costes locales. Esta aplicación permite a los centros interesados realizar sus propias estimaciones utilizando el mismo modelo de evaluación económica desarrollado en este estudio.

El diseño idóneo para conocer la eficiencia del TARV en la práctica clínica habitual sería un estudio de coste/efectividad de cohortes prospectivas con pacientes seguidos durante periodos

de tiempo prolongados, pero es poco probable que estos estudios puedan ser realizados. A falta de este tipo de estudios, los modelos de coste/eficacia permiten examinar los costes y la eficiencia del TARV con la mejor evidencia científica disponible.

Los hallazgos del presente estudio resultan relevantes porque los sistemas sanitarios tienen como misión maximizar los resultados de salud en la población con los recursos disponibles, que son inherentemente limitados. En este contexto, garantizar la sostenibilidad del sistema requiere una utilización eficiente de los recursos^{48,49}. Estudios de evaluación económica como este realizados periódicamente pueden ayudar a los profesionales sanitarios, gerentes y decisores políticos a mejorar su proceso de toma de decisiones en el manejo de la infección por VIH.

Financiación

El estudio ha sido promovido y financiado por el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la SEIMC y ha contado con el patrocinio científico y soporte de la Red de Investigación en Sida (RIS RD06/0006 y RD12/0017).

Conflicto de intereses

Antonio Javier Blasco no tiene potenciales conflictos de intereses relacionados con el presente estudio.

Josep Maria Llibre ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck, Pfizer, Roche y ViiV Healthcare y ha recibido compensación económica por conferencias de Abbott, Boehringer-Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, Tibotec y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollos de presentaciones educacionales para Boehringer-Ingelheim, Merck y ViiV.

José R. Arribas ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Janssen; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare, y ha recibido pago por desarrollo de presentaciones educacionales para Janssen.

Vicente Boix ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

Bonaventura Clotet ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Shionogy, Tibotec y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Shionogy, Tibotec y ViiV Healthcare.

Pere Domingo ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare.

Juan González-García ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag y Merck Sharp & Dohme y ha recibido compensación económica por charlas patrocinadas por Abbott

Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

Hernando Knobel ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por conferencias de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare.

Juan Carlos López Bernaldo de Quirós ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Gilead, Abbott, Bristol-Myers-Squibb, y ha recibido compensación económica por charlas patrocinadas por Abbott, Bristol-Myers-Squibb, Gilead, ViiV Health Care, Boehringer, Janssen-Cilag, MSD.

Fernando Lozano ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag and Roche Pharmaceuticals, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck-Sharp & Dohme, Pfizer y Roche Pharmaceuticals.

José M. Miró ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Cubist, Gilead Sciences, Merck, Novartis, Pfizer y Theravance, ha disfrutado de becas para investigación clínica de Cubist, Novartis, Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto de Salud Carlos III (Madrid), Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE, Madrid), Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (MSPSI, Madrid), National Institutes of Health (NIH, Bethesda, MA, EE.UU.), ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cubist, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Schering-Plough, Theravance y ViiV Healthcare. El Dr. J.M. Miró tuvo durante el año 2011 una beca (INT 10/219) de Intensificación de la Actividad Investigadora del Sistema Nacional de Salud y del Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña (Programas I3 SNS y PRICS).

Daniel Podzamczar ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Pfizer y Roche, ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Pfizer y Roche, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck y Roche.

Juan Miguel Santamaría ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Janssen-Cilag y Merck Sharp & Dohme y ha recibido becas y ayudas de investigación de Abbott y Merck. Ha participado en charlas o simposios patrocinados por Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Gilead y Abbott.

Montserrat Tuset ha disfrutado de becas para investigación clínica de laboratorios Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y Merck, y ha recibido compensación económica por charlas de Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

Laura Zamora no tiene conflictos de intereses.

Pablo Lázaro no tiene potenciales conflictos de intereses relacionados con el presente estudio.

Josep M. Gatell ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck y ViiV Healthcare.

Bibliografía

1. Palella Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
2. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet.* 1998;352:1725-30.
3. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science.* 1997;277:112-6.
4. Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis.* 1996;173:321-9.
5. Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA, Collier AC, Robbins GK, Shafer RW, et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS.* 2010;24:1867-76.
6. Garcia F, de Lazzari E, Plana M, Castro P, Mestre G, Nomdedeu M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36:702-13.
7. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007;146:87-95.
8. May M, Gompels M, Delpech V, Porter K, Post F, Johnson M, et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ.* 2011;343:d6016.
9. Beck EJ, Mandalia S, Gaudreault M, Brewer C, Zowall H, Gilmore N, et al. The cost-effectiveness of highly active antiretroviral therapy, Canada 1991-2001. *AIDS.* 2004;18:2411-8.
10. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med.* 2001;344:824-31.
11. Goldie SJ, Yazdanpanah Y, Losina E, Weinstein MC, Anglaret X, Walensky RP, et al. Cost-effectiveness of HIV treatment in resource-poor settings—the case of Cote d'Ivoire. *N Engl J Med.* 2006;355:1141-53.
12. Johnston KM, Levy AR, Lima VD, Hogg RS, Tyndall MW, Gustafson P, et al. Expanding access to HAART: A cost-effective approach for treating and preventing HIV. *AIDS.* 2010;24:1929-35.
13. Sendi PP, Bucher HC, Harr T, Craig BA, Schwietert M, Pfluger D, et al. Cost effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Swiss HIV Cohort Study.* *AIDS.* 1999;13:1115-22.
14. Yazdanpanah Y. Costs associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:558-61.
15. Beck EJ, Mandalia S, Sangha R, Sharott P, Youle M, Baily C, et al. The cost-effectiveness of early access to HIV services and starting cART in the UK 1996-2008. *PLoS One.* 2011;6:e27830.
16. Johnston KM, Levy AR, Lima VD, Hogg RS, Tyndall MW, Gustafson P, et al. Expanding access to HAART: A cost-effective approach for treating and preventing HIV. *AIDS.* 2010;24:1929-35.
17. Koenig SP, Bang H, Severe P, Jean-Juste MA, Ambroise A, Edwards A, et al. Cost-effectiveness of early versus standard antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Haiti. *Plos Med.* 2011;8:e1001095.
18. Panel de Expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización febrero 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013.
19. Blasco AJ, Arribas JR, Clotet B, Domingo P, González-García J, López-Bernaldo JC, et al. Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA para el tratamiento antirretroviral inicial. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:721-30.
20. Blasco AJ, Arribas JR, Boix V, Clotet B, Domingo P, González-García J, et al. Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida en 2012 para el tratamiento antirretroviral inicial en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:283-93.
21. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. *Boletín Oficial del Estado.* n.º 126, 24 de mayo de 2010.
22. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Portalfarma* [consultado 11 Feb 2013]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
23. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: A multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:796-806.
24. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med.* 2006;354:251-60.
25. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS.* 2008;22:1389-97.
26. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotiskad P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for

- management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet.* 2008;372:646–55.
27. Soriano V, Arasteh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther.* 2011;16:339–48.
 28. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, Loutfy MR, Podzameczer D, Rubio R, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:474–81.
 29. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: A noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:367–74.
 30. Smith KY, Fine D, Patel P, Bellos NC, Sloan L, Lackey P, et al. Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with once-daily lopinavir/ritonavir through 48 weeks in the HEAT Study. En: Poster 774. The 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2008.
 31. Eron Jr J, Yeni P, Gathe Jr J, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: A randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2006;368:476–82.
 32. De Jesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1038–46.
 33. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): A phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet.* 2011;378:238–46.
 34. Eron Jr JJ, Rockstroh JK, Reyes J, Andrade-Villanueva J, Ramalho-Madruga JV, Bekker LG, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: A randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:907–15.
 35. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, Horban A, Nelson M, Cahn P, et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther.* 2011;16:759–69.
 36. Reynes J, Lawal A, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Tian M, et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: The PROGRESS Study, 48-week results. *HIV Clin Trials.* 2011;12:255–67.
 37. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med.* 2011;154:445–56.
 38. Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: A randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet.* 2012;379:2439–48.
 39. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379:2429–38.
 40. Gallant J, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, et al. Cobicistat versus ritonavir as pharmacoenhancers in combination with atazanavir plus tenofovir DF/emtricitabine: Phase 3 randomized, double blind, active-controlled trial, week 48 results. En: XIX International AIDS Conference. 2012.
 41. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) + abacavir/lamivudine once daily statistically superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz: 48-week results - SINGLE (ING114467). En: 52nd ICAAC Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012.
 42. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013;381:735–43.
 43. ViiV Healthcare. E-mail a: Gatell JM (Servicio de Enfermedades Infecciosas y Sida, Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona, España). Enero 2013.
 44. Cohen C, Wohl D, Arribas J, Henry K, van Lunzen J, Bloch M, et al. STaR Study: Single-tablet regimen emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in ART-naïve adults week 48 results. En: Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2012.
 45. Colombo GL, Colangeli V, di Biagio A, di Matteo S, Viscoli C, Viale P. Cost-effectiveness analysis of initial HIV treatment under Italian guidelines. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2011;3:197–205.
 46. Brogan AJ, Mrus J, Hill A, Sawyer AW, Smets E. Comparative cost-efficacy analysis of darunavir/ritonavir and other ritonavir-boosted protease inhibitors for first-line treatment of HIV-1 infection in the United States. *HIV Clin Trials.* 2010;11:133–44.
 47. Stoll M, Kollan C, Bergmann F, Bagner J, Factkenheuer G, Hocper K, et al. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS One.* 2011;6:e23946.
 48. Beck EJ, Harling G, Gerbase S, DeLay P. The cost of treatment and care for people living with HIV infection: Implications of published studies, 1999–2008. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5:215–24.
 49. Sloan CE, Champenois K, Choisy P, Lusina E, Walensky RP, Schackman BB, et al. Newer drugs and earlier treatment: Impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. *AIDS.* 2012;26:45–56.