

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. Respuesta de los autores

Costs and cost-efficacy analysis of the preferred treatments by GESIDA/National plan for AIDS for the initial antiretroviral therapy in 2012. Author's reply

Sr. Director:

Agradecemos el interés y los comentarios de Martín-Herrero et al.¹ y de Betegón et al.² respecto a nuestro estudio de coste-eficacia³ de las pautas de tratamiento antirretroviral inicial recomendadas por GESIDA para el año 2012⁴.

Como comentario general, en la metodología de nuestro estudio se explica con detalle las características del modelo y en la discusión se reconocen sus limitaciones. Además, el estudio se acompaña de una aplicación informática (gratuita y de acceso libre) que permite calcular la relación coste-eficacia de las diferentes pautas analizadas cuando se cambian parámetros como el coste de los fármacos o de los posibles recursos utilizados (<http://www.gesida.seimc.org>). Como comentarios a la carta de Martín-Herrero et al.¹ podemos decir lo siguiente:

1. Efectivamente, los resultados obtenidos en nuestro estudio³ para las pautas ABC/3TC+LPV/r y TDF/FTC+LPV/r son diferentes de los obtenidos en el estudio HEAT⁵, en el que se comparan directamente ambas pautas. El motivo es que además del estudio HEAT se han considerado otros estudios que han utilizado estas pautas. Para la pauta ABC/3TC+LPV/r, la eficacia se ha estimado a partir de los resultados de los estudios HEAT y KLEAN⁶ y para la pauta TDF/FTC+LPV/r, a partir de los resultados de los estudios HEAT⁵, ARTEMIS⁷, CASTLE⁸, ABT730⁹, GEMINI¹⁰ y PROGRESS¹¹. Como bien dicen los autores de la carta, hay un sesgo al comparar estudios con criterios de inclusión diferentes, realizados en momentos y lugares diferentes. Esta es una limitación de nuestro estudio, y como tal, se ha expuesto y reconocido en la discusión de nuestro manuscrito.
2. El comité científico de nuestro estudio decidió imputar el coste de la determinación de HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento a las pautas que contienen ABC, como recomienda la ficha técnica del fármaco y las guías de tratamiento, para tener una mejor estimación de los costes que se producen en la práctica clínica habitual. Sin embargo, como bien dicen los autores de la carta, se han considerado los datos de efectos adversos y de eficacia de estudios en los que no se ha realizado la determinación de HLA-B*5701 y, en consecuencia, los resultados de eficiencia (coste por respondedor) podrían ser ligeramente inferiores pero no hubieran variado las conclusiones globales.
3. En nuestro modelo, el coste de la prueba HLA-B*5701 se amortiza en las primeras 48 semanas porque es el horizonte temporal considerado. Cualesquiera otras asunciones sobre el periodo de amortización (p. ej., tiempo de tratamiento, esperanza de vida) y sobre el método de amortización (p. ej., lineal, degresiva, progresiva u otras) hubiesen sido más cuestionables.
4. El coste por respondedor no representa el coste de un respondedor que no ha cambiado de tratamiento. Representa el coste de conseguir un respondedor en la semana 48 por haber tomado la decisión de iniciar tratamiento antirretroviral con esa pauta, considerando el coste de todas las consecuencias (como efectos adversos o cambios de pauta). Para los pacientes que no finalizan el tratamiento, se asume que dejan de recibir la pauta inicial, como promedio, a las 24 semanas. Por tanto, se les asigna el coste de 24 semanas de la pauta inicial y el coste de 24 semanas de la pauta alternativa. Además, se les asigna el coste de efectos adversos (EA) de 24 semanas de la pauta inicial y el coste de EA de

24 semanas de la pauta alternativa. Creemos que esto se explica bien en la figura 1, que representa la estructura del modelo³.

5. Agradecemos la sugerencia de los autores de la carta de evaluar la posibilidad de incluir los datos de la pauta ABC/3TC+ATV/r del estudio ARIES¹². Nos pondremos en contacto con el promotor, y si nos proporciona los datos necesarios a las 48 semanas se incluirá en próximos análisis.

Como comentarios específicos a la carta de Betegón et al.², podemos decir lo siguiente:

1. Los autores de la carta sugieren realizar un modelo de Markov, a largo plazo, con análisis de sensibilidad probabilístico, pero existe escasa evidencia científica sobre resultados a largo plazo. Coincidimos con los autores de la carta que teniendo en cuenta la evolución de la infección por el VIH, un estudio con un mayor horizonte temporal sería más informativo. Por ello, en la discusión de nuestro manuscrito comentamos que 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. El objetivo de nuestro estudio es evaluar los costes de iniciar una pauta y la eficiencia en términos de coste/eficacia, en un horizonte temporal de 48 semanas, por ser en el tiempo al que se realizan la mayoría de los ensayos clínicos, y en consecuencia, el tiempo para el que existe mayor evidencia científica sobre la eficacia. Si se realizase un modelo de Markov, habría que asignar probabilidades de transición entre los diferentes estados para los diferentes ciclos considerados, para cada una de las pautas. Debido a la escasa evidencia científica disponible, la incertidumbre subyacente a las probabilidades de transición del modelo de Markov sería muy elevada.
2. Los autores del 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 enero 2012)⁴ efectuaron una búsqueda sistemática de la literatura y seleccionó aquellos estudios que a su juicio cumplían un mínimo de criterios para poder ser evaluados. En concreto, los estudios ASSERT¹³, ALERT¹⁴ y COL102062¹⁵ creemos que no fueron incluidos porque la variable de medida principal no era la eficacia y/o el tamaño de la muestra era escaso.
3. Estamos de acuerdo con los autores de la carta en que comparar estudios que tienen diferentes criterios de inclusión y exclusión pueden producir diferencias en los resultados. Esta es una limitación que hemos reconocido. También se reconoce como limitación que se han incluido estudios en los que se utilizan 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 otra parte, como bien dicen los autores de la carta, en los estudios HEAT¹⁶ y KLEAN¹⁷ no se realiza la determinación de HLA B*5701, por lo que el valor de la eficacia obtenida en estos estudios para la pauta ABC/3TC+LPV/r habría sido ligeramente superior si se hubiese realizado la determinación de HLA B*5701. La eficacia obtenida en nuestro modelo es de 0,66, y si se excluyesen del análisis los pacientes que no terminan los ensayos por efectos adversos, asumiendo que en todos los casos la interrupción del tratamiento se debe a toxicidad o reacciones de hipersensibilidad a ABC, la eficacia sería de 0,68.
4. Se valoró la posibilidad de realizar comparaciones indirectas, pero finalmente se descartó porque no era posible comparar todas las pautas preferentes de GESIDA⁴ entre sí, y por lo tanto no permitiría obtener un indicador de coste/eficacia relativa.
5. Los autores de la carta consideran que debería realizarse una evaluación económica a más largo plazo, y del tipo coste-utilidad, ya

que nuestro estudio no permite tener en cuenta ni los resultados a largo plazo sobre la salud del paciente, ni su calidad de vida. El estudio que proponen nos parece sumamente interesante, pero sería un estudio con diferentes objetivos al que hemos realizado. Como queda reflejado en el título, nuestro estudio es un análisis de costes y de coste/eficacia, y no de coste/utilidad. Además, no se dispone de suficiente información a medio/largo plazo para todas las pautas para poder efectuarlos.

En resumen, creemos que la eficiencia (medida como coste-eficacia a las 48 semanas a partir de los resultados de los ensayos clínicos publicados)³ es un parámetro importante para priorizar las diferentes pautas recomendadas como preferentes⁴ en lugar de simplemente ordenarlas por orden alfabético, por familias o por el número de votos otorgados por el panel que las elaboró.

Conflicto de intereses

El Dr. Gatell ha recibido honorarios por presentación o participación en Advisory Boards y becas de investigación de los laboratorios BMS, Boehringer, ViiV, GSK, Abbot, MSD, Janssen y Gilead.

Bibliografía

- Martín-Herrero JE, Parrondo-García J, Rodríguez-Alcántara F. 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:509–10.
- Betegón L, Cotarelo M, Vendrell B. 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:508–9.
- Blasco AJ, Arribas JR, Boix V, Clotet B, Domingo P, Gonzalez-Garcia J, et al. Costs and cost–efficacy analysis of the preferred treatments by GESIDA/National plan for AIDS for the initial antiretroviral therapy in adult human immunodeficiency virus (HIV) infected patients in 2012. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:283–93.
- Consensus document of Gesida and Spanish Secretariat for the National Plan on AIDS (SPNS) regarding combined antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (January 2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:e1–e89.
- Smith KY, Patel P, Fine D, Belloas N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS.* 2009;23:1547–56.
- 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.
- Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, vanLunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS.* 2008;22:1389–97.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David D, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet.* 2008;372:646–55.
- Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, Loufty MR, Podzamczar 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-naive subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:474–81.
- 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.
- Reynes J, Lawal A, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Fredrick L, et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: the progress study, 48-week results. *HIV Clin Trials.* 2011;12:255–67.
- Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy R, Sutherland-Phillips DH, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *AIDS.* 2010;24:2019–27.
- Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:49–57.
- Smith KY, Weinberg WG, DeJesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross LL, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther.* 2008;5:5.
- Elior R, DeJesus E, Sension M, Berger D, Townner W, Richmond G, et al. Once-daily abacavir/lamivudine and boosted atazanavir in antiretroviral-naive HIV-1 infected subjects: 48-week pilot study. *HIV Clin Trials.* 2008;9:152–63.
- Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS.* 2009;23:1547–56.
- 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.

Antonio Javier Blasco^a, Pablo Lázaro^a y Josep M. Gatell^{b,*}

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

^b *Servicio de Enfermedades Infecciosas y Sida, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.06.006>