

# Análisis farmacoeconómico de una estrategia de mantenimiento con lopinavir/ritonavir como monoterapia en pacientes con infección por el VIH

Ismael Escobar<sup>a</sup>, Federico Pulido<sup>b</sup>, Esther Pérez<sup>c</sup>, José Ramón Arribas<sup>d</sup>, María del Pilar García<sup>a</sup> y Asunción Hernando<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>b</sup>Unidad VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>c</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>d</sup>Servicio de Medicina Interna (Unidad VIH). Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>e</sup>Departamento de Especialidades Médicas. Universidad Europea de Madrid. Villaviciosa de Odón. Madrid. España.

**OBJETIVO.** Análisis farmacoeconómico del coste y la eficacia del tratamiento con lopinavir/ritonavir (LPV/r) en monoterapia tras inducir respuesta virológica con triple terapia que incluye LPV/r. El análisis farmacoeconómico se realiza desde la perspectiva del Sistema Público de Salud. **MÉTODOS.** Se realizó un análisis del coste y la eficacia del ensayo clínico piloto en fase IV-II, comparativo, aleatorizado y multicéntrico abierto en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de la terapia de mantenimiento con LPV/r en monoterapia frente a la continuación de la terapia triple en pacientes infectados por el VIH que han mantenido la carga viral indetectable durante 6 meses. Para el análisis farmacoeconómico se definió eficacia como la proporción de pacientes con concentraciones de ARN del VIH en plasma < 50 copias/ml a las 48 semanas de iniciado el estudio. El análisis se realizó por intención de tratamiento. Los costes considerados son todos costes directos. Se calcularon los costes, la eficacia y la razón para cada alternativa de tratamiento.

**RESULTADOS.** La relación del coste y la eficacia del tratamiento con LPV/r es de 5.186 euros por cada unidad de efecto alcanzado (paciente con concentraciones de ARN del VIH en plasma < 50 copias/ml a las 48 semanas), mientras que el mantenimiento con triple terapia tiene una relación entre el coste y la eficacia de 8.688 euros por unidad de efecto alcanzado.

**CONCLUSIÓN.** Utilizar LPV/r como único tratamiento antirretroviral en el paciente con infección por el VIH tras inducir respuesta virológica con triple terapia que incluye lopinavir/ritonavir podría ser una alternativa más eficiente que mantener la triple terapia, al presentar una mejor relación entre el coste y la eficacia.

**Palabras clave:** Tratamiento antirretroviral.

**Inducción-mantenimiento. Relación entre coste y eficacia. Lopinavir/ritonavir.**

Correspondencia: Dr. I. Escobar.  
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Avda. Córdoba, s/n. 28047 Madrid. España.  
Correo electrónico: iescobar.hdoc@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 26-9-2005; aceptado el 2-2-2006.

Los resultados del presente estudio se han comunicado como Abstract en el 10th European AIDS Conference (EACS). Dublin, 2005 (Abstract PE 19.5/2).

490 Enferm Infect Microbiol Clin 2006;24(8):490-4

Pharmacoeconomic analysis of a maintenance strategy with lopinavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected patients

**AIMS.** To conduct a cost-efficacy analysis of lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy as a maintenance regimen following induction of virological response with triple therapy including LPV/r. The pharmacoeconomic analysis was performed from the perspective of the Spanish public health system.

**METHODS.** A cost-efficacy analysis was performed in a phase IV-II, comparative, randomized, multicenter, open-label clinical trial evaluating the efficacy and safety of maintenance therapy with LPV/r monotherapy versus continuation of triple therapy in HIV-infected patients with a persistently undetectable viral load for 6 months. For the pharmacoeconomic analysis, efficacy was defined as the proportion of patients with plasma HIV RNA concentrations < 50 copies/mL at 48 weeks from the start of the study. An intent-to-treat analysis was performed. Only direct costs were considered. Cost, efficacy and the cost-efficacy ratio were calculated for each treatment option.

**RESULTS.** The cost-efficacy ratio of LPV/r maintenance monotherapy was 5186 euros per unit of achieved effect (patient with plasma HIV RNA concentrations < 50 copies/mL at 48 weeks), whereas maintenance with triple therapy had a cost-efficacy ratio of 8688 euros per unit of achieved effect.

**CONCLUSION.** The option of LPV/r monotherapy as maintenance therapy in HIV-infected patients following induction of virological response with triple therapy including LPV/r might be a more efficient alternative than maintaining triple therapy, as evidenced by a more favorable cost-efficacy ratio.

**Key words:** Induction-maintenance. Cost-efficacy. Lopinavir/ritonavir.

## Introducción

Las recomendaciones actuales establecen que el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) debe hacerse con combinaciones de al menos 3 fármacos que

incluyan dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN o ITIANt) y un inhibidor de proteasa (IP) o un inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN)<sup>1</sup>.

Las estrategias de inducción-mantenimiento son una alternativa al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) que comenzaron a plantearse al poco tiempo de consolidarse este tratamiento como principal opción terapéutica en el paciente con infección por VIH.

Estas estrategias pueden ser definidas como la utilización de medicamentos antirretrovirales en dos esquemas distintos aplicados secuencialmente: *a)* fase de inducción: coincide con el inicio del tratamiento antirretroviral. Tiene como objetivo alcanzar una respuesta virológica (carga viral plasmática indetectable), minimizando el riesgo de resistencias y favoreciendo una rápida reconstitución inmune. *b)* Fase de mantenimiento: alcanzado el objetivo de la fase de inducción, se procede a modificar el tratamiento antirretroviral, simplificándolo mediante la reducción del mismo a dos o, preferiblemente, un único fármaco, pero manteniendo la respuesta virológica, inmunológica y clínica.

Las primeras experiencias publicadas basadas en una estrategia de inducción-mantenimiento tuvieron unos resultados desfavorables<sup>2-5</sup>. El análisis de estos estudios ha permitido reconocer una serie de factores asociados con el fracaso de la estrategia, relacionados, probablemente, con un control virológico inadecuado de los pacientes al llegar a la fase de mantenimiento y con las características de los fármacos empleados en dicha fase.

La disponibilidad de un fármaco como lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) ha permitido replantear este tipo de estrategia, ya que podría reunir las características requeridas para el éxito de la fase de mantenimiento: es un fármaco potente, con capacidad para reducir la viremia en una magnitud superior a un logaritmo en el período inicial de 2 semanas tras iniciar el tratamiento<sup>6</sup>. Además, la potenciación con ritonavir eleva significativamente la barrera farmacológica de lopinavir manteniendo concentraciones plasmáticas muy superiores a las necesarias para controlar la replicación viral; por otra parte, la barrera genética de lopinavir a las resistencias es elevada, y es improbable la aparición de virus resistentes al fármaco si éste no presenta previamente mutaciones de resistencia frente a los IP<sup>7</sup>.

Los beneficios derivados de la reducción del número de fármacos que constituyen un tratamiento antirretroviral en la fase de mantenimiento son obvios: *a)* preservar fármacos antirretrovirales para mantener opciones futuras de tratamiento; *b)* disminuir el riesgo de efectos adversos a medio o largo plazo de los ITIAN; *c)* simplificar la posología del tratamiento contribuyendo a la mejora de la adherencia y, finalmente, *d)* reducir los costes directos asociados al tratamiento antirretroviral, contribuyendo a incrementar la eficiencia de los recursos destinados al tratamiento de los pacientes infectados por el VIH. Este último aspecto tiene especial relevancia en sistemas sanitarios públicos, en los que los análisis han de ir más allá de la simple comparación aislada de los costes y deben considerar a estos últimos en función de los resultados conseguidos por las distintas opciones existentes (eficiencia).

El objetivo, por tanto, del presente trabajo es realizar un análisis farmacoeconómico de la relación entre el coste y la eficacia de la estrategia de mantenimiento con LPV/r en

monoterapia tras inducir respuesta virológica con triple terapia que incluya LPV/r. El resultado del análisis permitirá establecer un criterio de eficiencia en la selección de dicha estrategia terapéutica. El análisis farmacoeconómico se realiza desde la perspectiva del Sistema Público de Salud.

## Métodos

Se realizó un análisis del coste y la eficacia, prospectivo, de eficiencia, de un ensayo clínico de fase IV-II, comparativo, aleatorizado y abierto en el que se evaluó la eficacia y la seguridad a las 48 semanas del mantenimiento con LPV/r en monoterapia frente a continuación de la terapia triple en pacientes infectados por el VIH que han mantenido la carga viral indetectable durante 6 meses y sin fracaso previo a IP<sup>8</sup>. Los criterios de inclusión de pacientes se recogen en dicho estudio<sup>8</sup>.

Se aleatorizaron 42 pacientes que se asignaron a uno de los dos grupos de tratamiento en una proporción de uno a uno: un grupo de cambio en el que los pacientes suspenderían el tratamiento con ITIAN o tenofovir, y quedarían sólo en tratamiento con monoterapia con LPV/r o un grupo de mantenimiento de la triple terapia. Las características basales de los pacientes se recogen en la tabla 1.

Para el análisis farmacoeconómico se definió *eficacia* como la proporción de pacientes con concentraciones de ARN del VIH en plasma < 50 copias/ml a las 48 semanas de iniciado el estudio. El análisis se realizó por intención de tratamiento contabilizando las pérdidas como fracasos, es decir, se considera fracaso del tratamiento en alguna de las dos ramas del estudio cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Fracaso virológico, definido como la presencia de una carga viral plasmática > 500 copias/ml en dos ocasiones separadas 15 días. En esta circunstancia se procederá de la siguiente manera:

TABLA 1. Características basales de los pacientes

	Grupo de cambio Monoterapia (n = 21)	Grupo de mantenimiento Triple terapia (n = 21)
Edad (años)		
Mediana	42	42
Rango	(25-54)	(31-48)
Género masculino n (%)	17 (81)	18 (86)
Vía de transmisión n (%)		
UDVP	8 (38)	6 (29)
Homosexual	5 (24)	8 (38)
Heterosexual	8 (38)	7 (33)
Diagnóstico previo de sida n (%)	15 (71)	14 (67)
Coinfección VHC n (%)	10 (48)	10 (48)
Nº CD4 +/ $\mu$ l basal		
Mediana (amplitud intercuartil)	662 (446-740)	585 (331-721)
Tiempo de la CVP < 50 cop/ml (meses)		
Mediana (amplitud intercuartil)	28,6 (11,3-44,9)	15,7 (8,6-27,5)
Meses en tratamiento con TAR que incluya lopinavir/ritonavir		
Mediana (amplitud intercuartil)	13 (10-20)	13 (8-21)
ITIAN o ITIANt previos a la aleatorización n (%)		
Zidovudina + lamivudina	7 (33)	9 (43)
Estavudina + lamivudina	8 (38)	6 (29)
Otros	6 (29)	6 (29)

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; CVP: carga viral plasmática; TAR: terapia antirretroviral; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósidos; ITIANt: inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleótidos.

**TABLA 2. Costes de adquisición de los medicamentos (PVL + 4% IVA) y costes de la determinación de CPV y test de resistencias genotípico**

Tratamiento antirretroviral	Coste de 48 semanas (euros)
Zidovudina + lamivudina	3.596
Estavudina + lamivudina	3.572
Abacavir + lamivudina	4.551
Estavudina + didanosina	3.736
Estavudina + abacavir	4.621
Tenofovir + lamivudina	5.261
Estavudina + tenofovir	5.331
Abacavir + didanosina	4.715
Zidovudina + didanosina	2.173
Lopinavir/ritonavir	4.848
	Coste unitario (euros)
Test de resistencias genotípico	240
Determinación CPV	42

PVL: precio de venta del laboratorio; CPV: carga viral plasmática.

a) Grupo de cambio (monoterapia): se reintroducirán los ITIAN o ITIANT del tratamiento basal previo a la aleatorización, siempre y cuando el test genotípico de resistencias demuestre la ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa.

b) Grupo de mantenimiento (triple terapia): se prescribirá el tratamiento más óptimo según toxicidad, adherencia y resistencias detectadas.

2. Intolerancia: efectos adversos que supongan un cambio del IP prescrito.

3. Pérdidas o abandono del seguimiento por el paciente.

Los costes considerados son directos: costes de adquisición de los fármacos antirretrovirales de cada alternativa considerada y costes del tratamiento del fracaso terapéutico. Estos últimos incluyen el coste de la terapia antirretroviral de rescate y la determinación de carga viral plasmática (CPV) extra sobre el protocolo, así como los costes de la determinación del estudio genotípico de resistencias. Para los costes de adquisición de los medicamentos se ha empleado el importe facturado al Sistema Público de Salud (precio de venta del laboratorio + 4% de IVA). El protocolo del ensayo clínico no establece diferencias en el número de visitas médicas y seguimiento analítico entre ambos grupos de tratamiento, por lo que no se consideran diferentes en cuanto al consumo de recursos relacionado con estos factores. Dado el horizonte temporal del estudio (48 semanas) no se considera necesario aplicar ninguna tasa de descuento.

**TABLA 3. Resumen de resultados**

	Grupo de cambio Monoterapia (n = 21)	Grupo de mantenimiento Triple terapia (n = 21)
Discontinuación debido a falta de adherencia	1	0
Efecto adverso	0	1
Fracaso virológico	3	0
Resto de pacientes	17	20
Pacientes con carga viral plasmática indetectable tras 48 semanas de tratamiento	20	21
<b>Eficacia final (%)</b>	<b>95,24</b>	<b>100</b>

te temporal del estudio (48 semanas) no se considera necesario aplicar ninguna tasa de descuento.

La tabla 2 recoge los costes de adquisición de las combinaciones empleadas en cada rama de tratamiento.

Los costes de la determinación de la CPV y del test de resistencias se han obtenido de la información contable del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario 12 de Octubre (participante en el estudio) e incluyen coste de los reactivos + coste de material fungible + coste de personal. Estos costes se incluyen en la tabla 2. Se calcularon los costes, la eficacia, la razón entre el coste y la eficacia para cada alternativa de tratamiento y el coste y la eficacia incrementales.

Estos se definen como el coste de una de las opciones consideradas por unidad de eficacia adicional respecto a la opción alternativa.

## Resultados

### Eficacia

Después de la aleatorización y tras completar las 48 semanas de tratamiento, el comportamiento de las dos ramas del estudio fue el siguiente<sup>8</sup>:

1. Grupo de cambio (monoterapia con LPV/r): 17 pacientes (80,95%) mantuvieron el control virológico tras simplificar a monoterapia con LPV/r y completar las 48 semanas de tratamiento; 3 pacientes (14,29%) presentaron fracaso virológico en las semanas 24 y 32. La evaluación de estos fracasos supusieron un total de 11 tests de resistencias y 10 determinaciones de carga viral plasmática adicionales. Se reintrodujo el tratamiento con los ITIAN + LPV/r y completaron las 48 semanas, se alcanzó la semana 48 con carga viral plasmática indetectable. Sólo un paciente (4,76%) fue considerado como fracaso por pérdida en el seguimiento al final de las 48 semanas del estudio.

2. Grupo de mantenimiento (triple terapia): 20 pacientes (95,24%) mantuvieron el control virológico tras completar las 48 semanas de tratamiento. Sólo un paciente (4,76%) sufrió una reacción adversa en forma de hipertrigliceridemia a la semana 24 de iniciar el estudio. Se cambió el tratamiento a zidovudina + tenofovir + atazanavir. El paciente completó las 48 semanas de tratamiento finalizando con carga viral plasmática indetectable.

El resumen de los resultados de eficacia se recoge en la tabla 3.

### Costes

La imputación de costes se ha realizado según lo descrito en el apartado de material y métodos. Los costes finales imputados para cada alternativa de tratamiento se reflejan en la tabla 4.

### Porcentajes medios de coste y eficacia y coste y eficacia incrementales

Los porcentajes medios del coste y la eficacia para cada alternativa de tratamiento considerada en el análisis farmacoeconómico se expresan en la tabla 4. El porcentaje del coste y la eficacia incrementales fue de 3.502 euros. Es decir, cuando se opta por el mantenimiento de la triple terapia en lugar de la opción de monoterapia con LPV/r, se incurre en un coste incremental de 3.502 euros por unidad de efecto alcanzado (la CPV es indetectable a las 48 semanas de iniciado el tratamiento).

TABLA 4. Resumen de costes (de 48 semanas de tratamiento) y porcentajes medios del coste y la eficacia

Costes	Grupo de cambio Monoterapia (n = 21)	Grupo de mantenimiento Triple terapia (n = 21)
Costes del tratamiento antirretroviral de los pacientes sin fracaso (euros)	82.416	177.005
Costes del tratamiento antirretroviral de los pacientes con fracaso y rescatados (euros)	8.888	—
Costes del tratamiento antirretroviral de los pacientes con toxicidad y rescatados (euros)	—	5.451
Costes de la evaluación del fracaso terapéutico (euros)	3.060	—
Costes del tratamiento antirretroviral de rescate (euros)	7.733	—
Costes del tratamiento antirretroviral de los pacientes con fracaso no rescatados (euros)	1.616	—
<b>Total (euros)</b>	<b>103.713</b>	<b>182.456</b>
Pacientes con carga viral plasmática indetectable tras 48 semanas de tratamiento	20	21
Porcentaje medio del coste y la eficacia	5.186	8.688
Coste eficacia incremental		3.502

## Discusión

La realización de un estudio de relación entre el coste y la eficacia en este ensayo clínico ha permitido cuantificar la ventaja adicional en términos de eficiencia de la nueva estrategia terapéutica evaluada (el mantenimiento con lopinavir en monoterapia).

A pesar de sus limitaciones, es deseable que se incorpore la evaluación farmacoeconómica en los escenarios de los ensayos clínicos con antirretrovirales con objeto de predecir la eficiencia de las nuevas estrategias así como en cualquier otro aspecto relacionado con la terapia antirretroviral. Este aspecto es especialmente relevante en el momento actual, ya que disponemos de múltiples alternativas de elevada eficacia para el control crónico de la infección por el VIH. Además de los costes directos de los distintos antirretrovirales, cada una de las posibles alternativas terapéuticas presenta peculiaridades, como el diferente perfil de reacciones adversas y aspectos relacionados con el seguimiento, que podrían requerir un diferente consumo de recursos. Aunque las decisiones de tratamiento en el caso de la terapia de rescate están muy condicionadas por factores tales como la existencia previa de mutaciones de resistencia, la adherencia del paciente a tratamientos previos o los antecedentes de intolerancia o toxicidad a fármacos utilizados con anterioridad, es probable que, en el caso del paciente sin fracaso previo o en situación de primer fracaso terapéutico, pudiera incluirse el concepto de eficiencia (relación coste/resultados) en la toma de decisiones para la selección del esquema de tratamiento antirretroviral o estrategia que emplear. Esta idea ha sido aplicada por algunos autores en trabajos de análisis farmacoeconómico aplicado al tratamiento antirretroviral<sup>9-11</sup>. En el análisis farmacoeconómico efectuado, LPV/r como único tratamiento antirretroviral pudiera ser una alternativa más eficiente que mantener la triple terapia, al presentar una mejor relación entre el coste y la eficacia. Desde el punto de vista clínico, es evidente que los resultados del estudio piloto que analizamos<sup>8</sup> no permiten, en el momento actual, recomendar la aplicación de esta estrategia en la práctica clínica habitual pero sí abrir la posibilidad a la realización de ensayos de mayor tama-

ño muestral que evalúen el valor real de esta estrategia con evidencia sólida.

Esta misma reflexión puede hacerse del análisis farmacoeconómico realizado, ya que, aunque los resultados obtenidos parecen evidenciar que la opción de mantenimiento con LPV/r en monoterapia pudiera ser una alternativa más eficiente que mantener la triple terapia, se hace necesario aplicar este tipo de análisis farmacoeconómico a ensayos clínicos con mayor tamaño de muestra. Sólo estudios más amplios, que analizan los resultados obtenidos aplicando el análisis de sensibilidad correspondiente, permitirán evaluar la robustez del modelo desarrollado. Si los trabajos de investigación que se desarrollen confirman las ventajas de esta estrategia, tanto desde el punto de vista de eficacia clínica y seguridad como en términos de eficiencia (relación entre el coste y la eficacia), estaría disponible una alternativa a la aplicación indefinida de la triple terapia.

Estos aspectos relacionados con la eficiencia tienen especial interés en sistemas sanitarios públicos de países desarrollados y también en aquéllos en desarrollo en los que las dificultades de acceso al TARGA tienen, fundamentalmente, un origen en la falta de recursos económicos de los mismos.

## Bibliografía

- Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (octubre 2004). Enferm Infect Microbiol Clin. 2004;22:564-642.
- Hall D, Montaner J, Reiss P, Cooper D, Vella S, Dohnanyi C, et al. Induction-maintenance antiretroviral therapy: proof of concept. AIDS. 1998;12: 41-4.
- Reijers M, Weverling G, Jurriaans S, Wit FW, Weigel HM, Tenkate RW, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. Lancet. 1998;352:185-90.
- Havlir D, Marschner I, Hirsch M, Collier AC, Tebas P, Bassett RL, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. N Engl J Med. 1998;339: 1261-8.

5. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, Meiffredy V, Flandre P, Gastaut JA, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously HIV-1 infected patients. *N Engl J Med.* 1998;339:1269-76.
6. Murphy R, Brun S, Hicks C. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-weeks results. *AIDS.* 2001;15:1-9.
7. Kempf D, King M, Bernstein B, Cernohous P, Bauer E, Moseley J, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis.* 2004;189: 51-60.
8. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48 weeks results of a randomized, controlled, open label, proof-of-concept, pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 40:280-7.
9. 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.
10. Cook J, Dasbach E, Coplan P, Markson L, Yin D, Meibohm A, et al. Modeling the long-term outcomes and costs of HIV antiretroviral therapy using HIV RNA levels: Application to a clinical trial. *AIDS Res and Hum Retrov.* 1999;15:499-508.
11. Serrano D, Magaz S, Badia X, Álvarez C, Green J. Análisis coste-efectividad de Fuzeon® + Terapia Optimizada (TO) frente a TO en pacientes infectados de VIH-1/SIDA resistentes a las terapias antiretrovirales (AVR). XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Bilbao 2004 (Abstract 463).