

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 VIH

Cost and cost-effectiveness analysis of the preferred treatment for initial antiretroviral therapy in HIV infected adults according to 2012 GESIDA/National AIDS Plan guidelines

Sr Editor:

Hemos leído con gran interés el artículo de Blasco et sobre un análisis de coste/eficacia de las pautas de TARV inicial¹. Nos gustaría felicitar a los autores por haberse enfrentado al reto de realizar una evaluación económica, aunque sea a corto plazo, como forma de ayudar en la toma de decisiones sanitarias. Sin embargo, creemos que el estudio tiene una serie de limitaciones que podrían afectar a la validez de las conclusiones y a la utilización que de ellas se pudiera derivar.

La forma de modelización económica escogida para el estudio es extremadamente simplificada y no es la más apropiada para una patología como la infección por el VIH, ya que un análisis limitado a 48 semanas de duración es poco representativo del curso de esta enfermedad. Estudios económicos realizados con un mayor horizonte temporal serían mucho más informativos. En este sentido, hay que añadir que la propuesta de guía para la evaluación económica² señala que el modelo económico «debe representar la evolución natural de la enfermedad o del problema estudiado»², poniendo de manifiesto que la técnica de modelización empleada en el presente estudio no sea la más recomendable para una patología de tipo crónico como es la infección por el VIH, donde importan los resultados en salud a largo plazo.

Aunque los autores realizan análisis de sensibilidad determinísticos, evaluando 3 posibles escenarios, la propuesta española de guía para la evaluación económica² establece que «se recomienda realizar, siempre que sea posible, un análisis de sensibilidad probabilístico, puesto que proporciona una evaluación más compleja de la incertidumbre asociada a las entradas del modelo y trata las interacciones de las variables analizadas». Por esta misma razón, algunos organismos evaluadores, como el NICE de Reino Unido, recomiendan la realización de análisis probabilísticos^{3,4}. Nuestra sugerencia, en línea con el estudio realizado por Colombo et al.⁵ con las guías de tratamiento antirretroviral italianas, sería haber utilizado un modelo de Markov a largo plazo y completado por análisis de sensibilidad probabilístico.

Los ensayos utilizados para analizar las pautas de este estudio son los estudios seleccionados por el Comité Científico (CC) que elaboró el 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) para ese fin. Sin embargo, los artículos seleccionados podrían no ser los adecuados para realizar el presente análisis de coste/eficacia, ya que los estudios en los que se debería basar una evaluación económica han de obtenerse mediante una revisión sistemática de la literatura, de acuerdo con un protocolo en el que se fijen con anterioridad tanto el plan de búsqueda bibliográfica como los criterios de inclusión y exclusión de estudios, y el momento temporal que se considera para la búsqueda bibliográfica. Así, para EFV + TDF/FTC y EFV + ABC/3TC, no se explica por qué no se incluyó el estudio ASSERT⁶, y en el caso de ATV/r + TDF/FTC no se explica por qué no se incluyó el estudio ALERT⁷. Los autores indican en el artículo que la pauta ATV/r + ABC/3TC no ha podido ser evaluada con la evidencia científica disponible, no considerando el estudio COL102060⁸, que cumple con los requisitos indicados.

Los autores indican que para comparar la eficacia de los ensayos clínicos utilizados han considerado una proporción entre el

número de pacientes con carga viral indetectable (< 50 copias/ml) en la semana 48 después de iniciar el TARV (respondedores) y el número de pacientes que han iniciado el TARV. Cuando se disponía de más de un ensayo clínico que evaluaba la misma pauta se calculó la eficacia como una proporción entre (suma de respondedores)/(suma de pacientes que han iniciado el TARV) en los ensayos clínicos que evalúan esa pauta. En este último caso no se valora el peso de la evidencia (hay pautas que se han comparado en ensayos clínicos con varias pautas y otros que solo se han comparado con una sola pauta). Los ensayos clínicos comparados tienen diferentes criterios de inclusión/exclusión que pueden determinar diferencias en los resultados. Por ejemplo, un criterio de inclusión del estudio ARTEN es un recuento de CD4 en hombres < 400 células/ml y en mujeres < 250 células/ml, limitación que no existe en otros estudios que no incluyen NVP. En los estudios HEAT y KLEAN no se realiza la prueba del HLA B*5701, lo que puede haber afectado a la cifra final de eficacia de ABC. Además, ensayos clínicos de una misma pauta pueden estar estudiando distintas formas farmacéuticas y distintas dosificaciones.

Los autores también indican que no se ha podido realizar un metaanálisis, ya que no había comparadores comunes. A nuestro juicio este hecho se podría haber solucionado mediante comparaciones indirectas de ensayos clínicos, metodología ya habitual tanto en el área de la infección por VIH⁹ como en otras áreas¹⁰.

Cuando no se especificaba en los datos publicados la relación de causalidad de los efectos adversos (EA) observados con los tratamientos en estudio, esta la establecía un CC. Sin embargo, la relación de causalidad de un EA en un ensayo clínico solo puede establecerse dentro del ensayo clínico y por parte de los investigadores del mismo, conforme a los criterios de causalidad establecidos en el protocolo del estudio.

En cuanto a la forma de expresar los resultados de eficiencia, los autores han definido un indicador del coste de conseguir un respondedor a la semana 48. Esta forma de mostrar los resultados de eficiencia no permite tener en cuenta ni los resultados a largo plazo sobre la salud del paciente, ni su calidad de vida. En línea con propuestas sobre la realización de evaluación económica², consideramos que el tipo de enfermedad al que se refiere este análisis justificaría la realización de una evaluación económica a más largo plazo, y del tipo coste-utilidad.

Por todo ello, creemos que las conclusiones del presente estudio deben interpretarse teniendo en cuenta otros estudios disponibles, y sobre todo teniendo en cuenta las limitaciones de las técnicas de modelización económica utilizadas.

Conflicto de intereses

Lourdes Betegón, Manuel Cotarelo y Belén Vendrell son empleados de Bristol-Myers Squibb, empresa que comercializa Reyataz (atazanavir), Sustiva (efavirenz) y Atripla (efavirenz/tenofovir DF/emtricitaina), este último en colaboración con Gilead Sciences.

Bibliografía

1. Blasco AJ, Arribas JR, Boix V, Clotet B, Domingo P, Gonzalez-Garcia 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.
2. López-Bastida J, Oliva J, Antónanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guías para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2010;24:154-70.
3. Guide to the methods of technology appraisal. London: National Institute for Clinical Excellence, April 2004.
4. Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, Del Llano J, Badía X, por el Grupo ECOMED. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc).* 2004;122:668-74.

5. Colangeli V, Di Biagio A, Di Matteo S, Viscoli C, Viale P. Cost-effectiveness analysis of initial HIV treatment under Italian guidelines. *Clinico-Economics and Outcomes Research.* 2011;3:197–205.
6. 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-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:49–57.
7. 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.
8. Elion R, Dejesus E, Sension M, Berger D, Towner W, Richmond G, et al. Once-daily abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naïve patients: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials.* 2008;9:152–63.
9. Vieira MC, Kumar RN, Jansen JP. Comparative effectiveness of efavirenz, protease inhibitors, and raltegravir-based regimens as first-line treatment for hiv-infected adults: a mixed treatment comparison. *HIV Clin Trials.* 2011;12:175–89.
10. Freemantle N, Tharmanathan P, Herbrecht R. Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl. 1:i25–35.

Lourdes Betegón^a, Manuel Cotarelo^{b,*} y Belén Vendrell^b

^a *Departamento de Economía de la Salud, Bristol-Myers Squibb, Madrid, España*

^b *Departamento Médico, Bristol-Myers Squibb, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuel.cotarelo@bms.com (M. Cotarelo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.06.002>

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

Analysis of costs and cost-effectiveness of the preferred treatments by GESIDA/National plan for AIDS for initial antiretroviral therapy in 2012

Sr. Editor:

Nos gustaría felicitar a Blasco et al. por su iniciativa de realizar de nuevo una evaluación económica de costes y eficiencia de pautas preferentes de tratamiento antirretroviral inicial¹. Con el ánimo de contribuir a la discusión y teniendo en cuenta que este tipo de estudios puede presentar limitaciones insalvables por la naturaleza de su diseño, nos parece de especial relevancia comentar algunos aspectos relacionados con las pautas basadas en la combinación a dosis fija de abacavir y lamivudina (ABC/3TC).

Las eficacias consideradas para ABC/3TC+lopinavir/ritonavir (LPV/r) y tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC)+LPV/r en el análisis son del 66 y del 75% (diferencia de 9 puntos), respectivamente, estando basado el cálculo de la eficacia en ambos casos en la media ponderada de resultados de ensayos clínicos realizados con dichas combinaciones. Se han incluido en el análisis los estudios HEAT² y KLEAN³ para ABC/3TC+LPV/r, y los estudios ARTEMIS⁴, CASTLE⁵, ABT730⁶, GEMINI⁷, HEAT² y PROGRESS⁸ para TDF/FTC+LPV/r. Sin embargo, el único estudio aleatorizado que compara directamente ambas pautas es el estudio HEAT², un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, que incluyó a 688 pacientes, en el que la pauta ABC/3TC+LPV/r demostró la no inferioridad frente a TDF/FTC+LOP/r (eficacia del 68% versus 67%, respectivamente; IC95% de la diferencia, -6,63 a 7,40; ITT-E *missing equal to failure*). El análisis de Blasco et al. utiliza para asignar la eficacia de las pautas comparadas el análisis ITT-E *missing or non-completer equal to failure*, y según este análisis los resultados de eficacia del estudio HEAT son del 64% para ABC/3TC y del 62% para TDF/FTC (IC95% de la diferencia, -5,18 a 9,24; no mostrado en el artículo). Estos intervalos de confianza, que incluyen el 95% de los posibles resultados, no incluyen el valor -9 puntos considerado en el análisis de Blasco et al., lo que sugiere que es muy poco probable que exista en realidad esa diferencia de 9 puntos a favor de TDF/FTC+LPV/r (respecto a ABC/3TC+LPV/r). El resultado de eficacia de la pauta TDF/FTC+LPV/r en el estudio HEAT es el más bajo de los 6 estudios utilizados para asignar la eficacia a esta pauta. Para la asunción de la eficacia media del 75% de TDF/FTC+LPV/r se tuvieron

en cuenta algunos estudios (ARTEMIS⁴, CASTLE⁵, PROGRESS⁸) en los que las características basales de los pacientes en términos de carga viral de VIH-1 o recuento basal de linfocitos T CD4⁺ (2 de los principales marcadores pronósticos de eficacia en estudios de tratamiento antirretroviral) fueron significativamente diferentes de los que presentaban los pacientes incluidos en los estudios utilizados para evaluar la eficacia de ABC/3TC (HEAT² y KLEAN³) (tabla 1). Como ejemplo, en el estudio PROGRESS la proporción de pacientes con carga viral de VIH-1 > 100.000 copias/ml en la rama de TDF/FTC+LPV/r fue del 18%, frente al 53 y al 45% de la rama de ABC/3TC+LPV/r en los estudios KLEAN y HEAT. En el caso de pacientes con < 200 células CD4/ μ l, los porcentajes fueron del 29% para TDF/FTC+LPV/r y del 52 y del 47% para ABC/3TC+LPV/r. Aunque los autores ajustan acertadamente los valores observados de eficacia para el número de pacientes incluidos en cada estudio, el sesgo inherente de comparar estudios distintos que han incluido poblaciones con características basales significativamente diferentes, realizados en momentos y lugares diferentes y con criterios de inclusión diferentes, debería ser tenido en cuenta, especialmente cuando existe una comparación directa entre 2 pautas que ofrece un diferencial de eficacia significativamente distinto al obtenido usando comparaciones indirectas.

En relación a la prueba del HLA-B*5701 y en línea con lo que recomiendan tanto la ficha técnica del medicamento como todas las guías de tratamiento, el modelo imputa el coste de la prueba a las pautas basadas en ABC/3TC. Sin embargo, para la asignación de los datos de eficacia y efectos adversos se recogen datos de estudios en los que no se realizó la prueba del HLA-B*5701. Estos estudios observaron, por tanto, un porcentaje de toxicidad e interrupciones por reacciones de hipersensibilidad (RHS) potencialmente asociadas a ABC mayor del observado cuando se hace un cribado previo con la prueba del HLA-B*5701⁹. Esto lleva a que se aplique el coste del HLA-B*5701 a las pautas con ABC/3TC y a la vez no se consideren los beneficios derivados de utilizarla (reducción significativa de casos de sospecha de RHS).

Por otra parte, esta prueba evalúa un marcador genético que no cambia a lo largo de la vida del individuo. Por ello, el análisis a 48 semanas penaliza a la combinación ABC/3TC, dado que el coste completo de la prueba del HLA-B*5701 se contabiliza el primer año y no de manera proporcional a la duración real del tratamiento, permitiendo solo recoger los efectos adversos y discontinuaciones producidas durante las primeras 48 semanas y no las toxicidades a largo plazo, lo cual podría penalizar las pautas con peor tolerabilidad inicial pero menor potencial de toxicidades acumulativas en el largo plazo.