

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, Podzamczer 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 100mg, 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 lamividina (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; IC 95% 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 (IC 95% 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 tuvie-

ron 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.

Tabla 1

Características basales de los pacientes incluidos en estudios que evaluaron las pautas ABC/3TC + LPV/r o TDF/FTC + LPV/r

Estudio (rama de tratamiento)	n	Pacientes (%) con CD4 basales < 50 células/mm ³ (<200)	Pacientes (%) con carga viral basal > 100.000 copias/ml	Pacientes en categoría C de los CDC	Eficacia (%) (missing/discontinuation = failure, a menos que otra cosa se especifique)
KLEAN (ABC/3TC/LOP/r)	444	18 (52)	53	12	67
HEAT (ABC/3TC/LOP/r)	343	18 (47)	45	16	64
HEAT (TDF/FTC/LOP/r)	345	20 (52)	41	17	62
ARTEMIS (TDF/FTC/LOP/r)	346	9 (43)	35	10	78 ^a
CASTLE (TDF/FTC/LOP/r)	443	11 (48)	47	5	76 ^b
ABT730 (TDF/FTC/LOP/r bid)	331	16 (46)	58	ND	76 ^b
GEMINI (TDF/FTC/LOP/r)	170	ND	63	29	63 ^c
PROGRESS (TDF/FTC/LOP/r)	105	6 (29)	18	ND	86 ^b

ND: datos no disponibles en la publicación.

^a TLOVR; < 50 copias/ml.^b Non-completer equals failure (NC = F).^c Missing equals failure (M = F).

Respecto al análisis de coste de iniciar el tratamiento, si consideramos que los cambios de tratamiento por sus pautas alternativas son adecuados para conseguir que el paciente sea respondedor a la semana 48, no queda claro cuál sería la información adicional que aporta el análisis de coste por respondedor, aparte de reflejar el coste de un respondedor que no ha cambiado de tratamiento durante las primeras 48 semanas.

Finalmente, con respecto a la pauta ABC/3TC + atazanavir/ritonavir (ATV/r), sugerimos a los autores evaluar la posibilidad de incluir en un próximo análisis los datos de la rama de ATV/r del estudio ARIES¹⁰, solicitando los resultados a 48 semanas al promotor del estudio. Este estudio fue el primero en incluir la realización de forma rutinaria de la prueba del HLA-B*5701 antes de la aleatorización de los pacientes.

Conflictos de intereses

Jose E. Martín Herrero y Felipe Rodríguez Alcántara trabajan para ViiV Healthcare S.L., compañía que comercializa Kivexa® (combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina). Javier Parrondo García trabaja para GlaxoSmithKline S.A. y da soporte a ViiV Healthcare S.L. en asuntos de acceso al mercado de medicamentos.

Bibliografía

- 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 Infect Microbiol Clin.* 2012;30:283-93.
- 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.

4. 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.

5. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd 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.

6. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, Loutfy MR, Podzamczer D, Rubio R, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is non-inferior 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.

7. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: a non-inferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:367-74.

8. 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.

9. Mallal S, Phillips E, Corosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358:568-79.

10. Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, Zhao HH, 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.

Jose E. Martín-Herrero ^{a,*}, Javier Parrondo-García ^b
y Felipe Rodríguez-Alcántara ^a

^a Departamento Médico, ViiV Healthcare S.L., Tres Cantos, Madrid, España

^b Departamento de Evaluación de Medicamentos, GlaxoSmithKline S.A., Tres Cantos, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose-emilio.h.martin@viivhealthcare.com (J.E. Martín-Herrero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.06.003>