

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Análisis comparativo de coste-eficacia entre darunavir/ritonavir y otros inhibidores de la proteasa en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 en pacientes naïve en España

Erik Smets^a, Anita J. Brogan^b, Andrew Hill^c, Ines Adriaenssen^a, Anthony W. Sawyer^d, Pere Domingo-Pedrol^e, Joana Gostkorzewicz^{f,*} y Francisco Ledesma^f

^a Johnson & Johnson Pharmaceutical Services LLC, Beerse, Bélgica

^b US Health Economics, RTI Health Solutions, Research Triangle Park, NC, Estados Unidos

^c Department of Pharmacology, University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido

^d Department of Statistics, MetaVirology Ltd, Londres, Reino Unido

^e Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^f Janssen, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de junio de 2012

Aceptado el 6 de noviembre de 2012

On-line el 20 de diciembre de 2012

Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1

Inhibidores de la proteasa

Pacientes naïve

Coste-eficacia

España

RESUMEN

Introducción: Las guías GESIDA proponen pautas preferentes de inicio de tratamiento antirretroviral en pacientes infectados por el VIH. El objetivo de este análisis es comparar los costes y la eficacia de darunavir/r QD frente a otros inhibidores de la proteasa (IP) potenciados recomendados por GESIDA en pacientes naïve.

Métodos: Mediante un modelo de coste-eficacia se compararon los IP/r recomendados como pautas preferentes o alternativas en pacientes naïve, junto con un tratamiento de base con 2 ITIAN. La eficacia se midió mediante la respuesta virológica (carga viral < 50 copias/ml) a las 48 semanas ajustada por los niveles basales de carga viral y recuentos de CD4. Para generar la «frontera de eficiencia» y ratios de coste-eficacia se utilizaron los costes españoles y las tasas de eficacia a las 48 semanas.

Resultados: El modelo estimó que el inicio del tratamiento en naïve con darunavir/r QD se mostró como la opción preferente basada en un IP/r más coste-eficaz. El coste medio del TARGA por paciente respondedor era menor para darunavir/r (13.420 €) que para atazanavir/r (14.000 €) o lopinavir/r (13.815 €). Se estimó que darunavir/r sería el IP preferente más eficiente, mientras que atazanavir/r QD y lopinavir/r BID resultarían opciones «dominadas», situándose fuera de la frontera de la eficiencia. Partiendo de un presupuesto fijo de 10 millones de €, se estimó que la pauta de inicio con darunavir/r QD conseguiría un mayor número de pacientes respondedores (745) que con atazanavir/r QD (714) o lopinavir/r BID (724). Al mismo tiempo, darunavir/r QD reduciría el número de pacientes que fracasarían al tratamiento (150) en comparación con atazanavir/r QD (172) o lopinavir/r (286).

Conclusiones: Según este modelo, darunavir/r QD es el IP/r preferente más coste-efectivo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 basado en IP/r en pacientes naïve en España.

© 2012 Publicado por Elsevier España, S.L.

Comparative cost-effectiveness analysis between darunavir/ritonavir and other protease inhibitors in treatment-naïve human immunodeficiency syndrome type 1-infected patients in Spain

ABSTRACT

Keywords:

Human immunodeficiency syndrome

Protease inhibitors

Treatment-naïve

Cost-efficacy

Spain

Introduction: GESIDA (AIDS Study Group) has proposed preferred regimens of antiretroviral treatment as initial therapy in HIV infected patients. The objective of this analysis is to compare the costs and effectiveness of darunavir/r QD and other ritonavir-boosted (/r) protease inhibitors (PIs) currently recommended in GESIDA guidelines for treatment-naïve patients.

Methods: A cost-efficacy model compared the boosted PIs recommended as preferred or alternative treatment choices, each used with a nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone. Efficacy was

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Jgostko1@its.jnj.com (J. Gostkorzewicz).

measured by 48-week virological response (viral load < 50 copies/mL) adjusted by baseline viral load and CD4 cell count. To generate efficiency frontiers and cost-efficacy ratios, one-year antiretroviral therapy costs in Spain, and 48-week efficacy values were used.

Results: The model estimated that starting treatment with darunavir/r QD was the most cost-effective choice compared with the other preferred PI/r based therapies. The average cost per patient with a virological response was lower for darunavir/r QD (13,420€) than for atazanavir/r QD (14,000€), or lopinavir/r BID (13,815€). Among the preferred PI/r-based therapies, darunavir/r QD also was estimated to be the most efficient option for treatment-naïve patients. Atazanavir/r QD and lopinavir/r BID were found to be «dominated» by darunavir/r and, consequently, were outside the efficiency frontier of PI/r-based first-line treatment. Given a fixed budget of 10 million euros for PI/r-based first-line therapy, the model estimated that darunavir/r QD would yield more responders (745) than atazanavir/r QD (714), or lopinavir/r BID (724). At the same time, darunavir/r QD would reduce the number of individuals failing treatment (150) compared with atazanavir/r QD (172) and lopinavir/r BID (286).

Conclusions: In this model, darunavir/r QD was found to be the most cost-effective choice, among the preferred PI/r-based therapies recommended in the Spanish guidelines for treatment-naïve patients.

© 2012 Published by Elsevier España, S.L.

Introducción

El coste del tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) ha venido creciendo debido a que la prevalencia y la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH sigue aumentando y, por tanto, requieren pautas de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) durante toda su vida, repercutiendo en los costes globales del tratamiento¹⁻⁵. Por consiguiente, es importante que los profesionales sanitarios tengan en consideración no solo la eficacia y la seguridad de los tratamientos existentes para el VIH-1 sino, también, el uso eficiente de los recursos a largo plazo.

Este enfoque adquiere especial relevancia a la hora de iniciar un tratamiento antirretroviral en pacientes naïve, al representar la mejor oportunidad para mantener de forma sostenida la carga viral plasmática indetectable, ya sea por la menor probabilidad de aparición de fracasos con resistencias o por una mejor adherencia a los fármacos con buen perfil de tolerabilidad y posología simplificada⁶⁻¹⁰.

Además, el grado y la duración del éxito virológico del primer tratamiento de un paciente naïve aplaza la necesidad de pautas más costosas en líneas posteriores de tratamiento^{5,11}.

Los análisis de coste-eficacia son uno de los pilares de la evaluación económica y determinan cuánto cuesta realmente conseguir respuesta virológica al tratamiento. En esta línea, el ratio de coste-eficacia incremental (en inglés ICER) expresa el grado de esfuerzo económico que se debe realizar para conseguir una unidad de eficacia adicional. Este es un paso importante en las evaluaciones de los medicamentos, puesto que ya no se debería hablar de «medicamentos caros o baratos», sino coste-efectivos y cuál sería el coste-eficacia incremental cuando comparamos diferentes alternativas terapéuticas.

El objetivo del presente estudio fue realizar un análisis de coste-eficacia de las diferentes pautas de inicio en pacientes naïve que contienen un IP/r atendiendo a su disponibilidad y precio en España.

Métodos

Visión general del modelo

Se desarrolló un modelo de coste-eficacia para comparar los 5 IP/r recomendados actualmente para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes naïve en España como opciones preferentes o alternativas. Las opciones preferentes de tratamiento basadas en un IP/r son: darunavir/r 800/100 mg QD, atazanavir/r 300/100 mg QD y lopinavir/r 800/200 mg dosis diaria total (400/100 mg BID). Entre las opciones alternativas figuran: saquinavir/r 1.000/100 mg BID y fosamprenavir/r 700/100 BID¹². En las

guías GESIDA 2012 ya no se hace la diferenciación entre pautas preferentes y alternativas, figurando únicamente las pautas «recomendadas» (anteriormente denominadas preferentes) a las cuales daremos especial relevancia en este análisis.

Los resultados de este modelo están basados en la combinación de un IP/r con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos (ITIAN). En el análisis de referencia, el tratamiento de base con ITIAN consistió en tenofovir más emtricitabina 300/200 mg QD, o tenofovir más lamivudina 300/300 mg QD¹³⁻²⁴.

En nuestro análisis solo se incluyeron los costes de adquisición de los antirretrovirales, ya que es lo que más directamente incide sobre el presupuesto de farmacia y del hospital. Para cada pauta analizada se calculó, a partir de un presupuesto fijo de 10 millones de €, el número de éxitos y fracasos a las 48 semanas de tratamiento.

En una situación de crisis económica y escasez de recursos, se pone de manifiesto la necesidad de reducir al máximo el número de pacientes que fracasan al tratamiento y con ello el impacto presupuestario del coste del tratamiento de rescate y seguimiento de esos pacientes (mayor número de revisiones, consultas sin cita, análisis de control, tests de resistencias...). Modelos de evaluación económica como este pueden ayudar a los profesionales y gestores sanitarios a objetivar la toma de decisiones en el manejo de la infección por VIH.

Eficacia

A falta de más datos procedentes de ensayos clínicos comparativos directos entre los IP/r incluidos en este análisis, los datos de eficacia clínica del modelo se basaron en los resultados de una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos recientemente publicado por Hill et al., que incluyó más de 5.000 pacientes y 12 ensayos clínicos pivotales en pacientes naïve, cuyo resultado tiene un nivel de evidencia 1A (estudios aleatorizados y controlados)²⁵. Se eligió como criterio de valoración de la eficacia para el metaanálisis la respuesta virológica (es decir, una carga viral < 50 copias/ml) a las 48 semanas^{12,26,27}.

Las características basales de los pacientes agrupados según el IP potenciado y el tratamiento con 2 ITIAN se resumen en la tabla 1.

Las estimaciones de eficacia virológica fueron ajustadas por las características basales para tener en cuenta las diferencias entre las poblaciones de los diversos ensayos clínicos. Entre las diferentes variables testadas de las características basales, solo la carga viral basal y el recuento de linfocitos CD4 se mostraron estadísticamente significativos y por ello fueron retenidos en nuestro modelo de metarregresión. La eficacia virológica de darunavir/r QD y de saquinavir/r en combinación con ABC/3TC no se pudo obtener a

Tabla 1

Características basales de los participantes en los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis, según el IP potenciado y el tratamiento de base con ITIAN

Pauta	Edad (años)	Varones (%)	Log ₁₀ de ARN del VIH-1	Recuento de linfocitos CD4 (células/ μ l)
<i>IP/r con TDF (TDF/FTC o TDF/3TC)</i>				
Darunavir/r QD	36	70	4,86	245
Atazanavir/r QD	36	71	5,00	224
Fosamprenavir/r BID	41	79	4,92	176
Lopinavir/r BID	38	75	4,95	220
Saquinavir/r BID	39	81	5,20	156
<i>IP/r con ABC/3TC</i>				
Atazanavir/r QD	39	91	5,10	228
Fosamprenavir/r BID	39	75	4,94	207
Lopinavir/r BID	38	81	4,99	224

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ARN: ácido ribonucleico; FTC: emtricitabina; IP: inhibidor de la proteasa; ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido; /r: potenciado con ritonavir; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1.

Fuente: Brogan et al.³⁴.

partir de los resultados de los ensayos clínicos; por tanto se calcularon los valores a partir del modelo de regresión desarrollado para el metaanálisis²⁵ (tabla 2).

Frontera de eficiencia

Para construir la frontera de eficiencia del TARGA basado en un IP/r para pacientes naïve se utilizaron los costes anuales de los antirretrovirales y la eficacia virológica ajustada por la carga viral basal y recuento de linfocitos CD4 para cada pauta de comparación derivada de dicho metaanálisis²⁵.

La frontera de eficiencia pone en evidencia el «trade-off» entre valor (eficacia) y costes para un determinado objetivo terapéutico. Los comparadores están ordenados por orden creciente de costes, y se excluye de la frontera de eficiencia cualquier pauta que fuera igual o menos eficaz a mayor coste que otra alternativa existente. A lo largo de la frontera de eficiencia, las pautas de tratamiento son progresivamente más eficaces y más costosas. En realidad, muchas veces, algunas terapias situadas en el extremo izquierdo de la frontera podrían no ser evaluadas, puesto que son muy inferiores en términos de valor (eficacia) pero sirven para poder construir la frontera. El área situada por debajo de la frontera de eficiencia representa las pautas que son «dominadas» por las demás pautas existentes, mientras que el área situada por encima de la misma

representaría las posibles nuevas pautas que serían superiores a las existentes («pautas dominantes»).

Esta metodología ha ganado popularidad recientemente, sobre todo en Alemania²⁸ que la utiliza como elemento clave para la evaluación económica de los medicamentos y fijación de precios²⁹. Se trata de una extensión de los conceptos incrementales empleados habitualmente en los análisis tradicionales de coste-eficacia, al indicar el coste incremental por paciente adicional con respuesta virológica a las 48 semanas a lo largo de la frontera de eficiencia^{30,31}.

Costes de los antirretrovirales

Los costes anuales de adquisición de los antirretrovirales se calcularon teniendo en cuenta los precios españoles en € de marzo de 2012, y se basaron en las dosis de los IP/r y de los ITIAN utilizados en cada uno de los ensayos clínicos. Los costes unitarios de todos los fármacos se basaron en los costes de adquisición por las farmacias hospitalarias (es decir, PVL IVA)³². En la tabla 3 se presenta la dosis diaria y el coste diario de cada antirretroviral incluido en el modelo.

Resultados

Los resultados del modelo mostraron cómo, entre las pautas preferentes recomendadas por el grupo GESIDA para el TARGA basado en un IP/r para pacientes naïve, darunavir/r QD tendría el menor coste medio por paciente respondedor (13.420 €) en comparación con lopinavir/r BID (13.815 €) o atazanavir/r QD (14.000 €) (fig. 1).

Tabla 3

Costes de los antirretrovirales (PVL IVA)

Nombre del medicamento	Nº tomas	Dosis diaria total (mg)	Coste diario (€) ³⁹
<i>IP</i>			
Darunavir (Prezista®)	QD	800	14,81
Atazanavir (Reyataz®)	QD	300	15,14
Fosamprenavir (Telzir®)	BID	1.400	10,99
Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)	BID	800/200	13,87
Saquinavir (Invirase®)	BID	2000	10,54
<i>ITIAN</i>			
ABC/3TC (Kivexa®)		600/300	12,33
TDF/FTC (Truvada®)		300/200	15,00
3TC (lamivudina)		300	3,11
TDF (Viread®)		300	10,01

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; FTC: emtricitabina; IP: inhibidor de la proteasa; ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido; TDF: tenofovir. Ritonavir como potenciador (Norvir®): dosis diaria total 100 o 200 mg; coste diario: 0,78 € por 100 mg.

Fuente: base de datos Nomenclator Integra, Marzo de 2012.

Tabla 2
Eficacia virológica, según el IP/r y el tratamiento de base con ITIAN

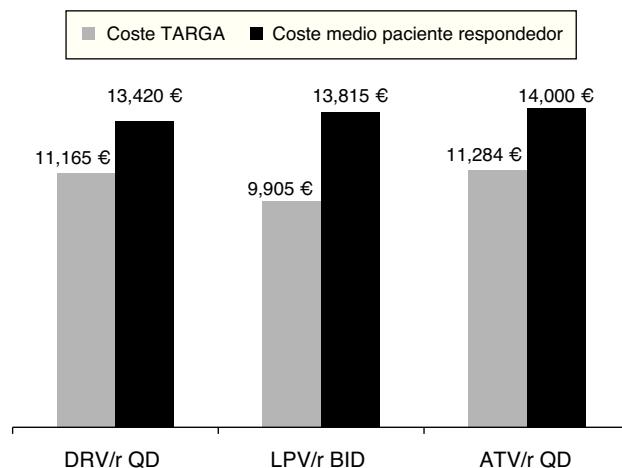
Pauta	Respuesta virológica sin ajustar ^a (%)	Respuesta virológica ajustada ^b (%)
<i>IP/r con TDF/FTC o TDF/3TC</i>		
Darunavir/r QD	83,7	83,2
Atazanavir/r QD	78,5	80,6
Fosamprenavir/r BID	75,0	75,1
Lopinavir/r BID	72,9	71,7
Saquinavir/r BID	64,7	66,9
<i>IP/r con ABC/3TC</i>		
Darunavir/r QD	—	79,6 ^c
Atazanavir/r QD	77,0	77,8
Fosamprenavir/r BID	67,0	65,8
Lopinavir/r BID	67,6	68,2
Saquinavir/r BID	—	61,5 ^b

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; FTC: emtricitabina; IP: inhibidor de la proteasa; ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido; /r: potenciado con ritonavir; TDF: tenofovir.

Fuente: Brogan et al.³⁴.

^a La respuesta virológica se definió como la obtención de carga viral < 50 copias/ml a las 48 semanas de tratamiento.

^b La respuesta virológica se ajustó respecto a los valores basales de carga viral y del recuento de linfocitos CD4 para tener en cuenta las diferencias en las poblaciones estudiadas en los ensayos clínicos.



- Coste medio = coste del TARGA
- Coste paciente responder indica el verdadero coste de mantener el paciente indetectable = coste del TARGA/ tasa de eficacia

Figura 1. Coste medio vs. coste medio por paciente respondedor.

La representación gráfica del análisis de coste-eficacia se puede hacer mediante la construcción de la frontera de eficiencia entre las diferentes alternativas de tratamiento analizadas. El punto de partida se construye a partir de saquinavir/r con un coste medio anual del TARGA de 8.862 € con una eficacia del 66,9%. La siguiente pauta a lo largo de la frontera de eficiencia es la de fosamprenavir/r con un coste medio anual del TARGA de 9.769 € con una eficacia del 75,1%. Lopinavir/r, a su vez, no se situaría en la frontera de la eficiencia ya que tendría una eficacia (71,7%) inferior a fosamprenavir/r con un coste medio anual del TARGA de 9.905 €. En este sentido, lopinavir/r sería considerado una pauta «dominada» (más cara y menos eficaz)¹².

El TARGA con darunavir/r QD, cuyo coste medio anual es de 11.165 € y cuya eficacia es del 83,2%, mostró un incremento absoluto de eficacia del 8,1% respecto a la pauta de fosamprenavir/r BID (alternativa anterior en la frontera de eficiencia), con un coste medio adicional anual de 1.396 € por paciente tratado, resultando en un ratio de coste-eficacia incremental de 17.234 € por cada paciente adicional con respuesta virológica a las 48 semanas. Cabe destacar que el coste por paciente responder es solo una parte del análisis, por lo cual es necesario analizar qué pasaría con los pacientes que no responden al tratamiento pautado. En este sentido, en una situación de crisis económica y escasez de recursos, se pone de manifiesto la necesidad de no solo mirar el número de pacientes que respondan al tratamiento sino también reducir al máximo el número de pacientes que fracasan y con ello el impacto presupuestario del coste del tratamiento de rescate y seguimiento de esos pacientes – tema que se abordará más adelante en este artículo. La pauta con atazanavir/r QD, por su parte, sería más cara (11.284 €) y menos eficaz (80,6%) que con darunavir/r 800/100 mg QD, situándose por debajo de la frontera de eficiencia (opción «dominada»), asociándose a un coste incremental por paciente adicional con respuesta virológica a las 48 semanas superior a darunavir/r (27.539 € vs. 17.234 €), cuando ambos se compararon con la pauta anterior en la frontera de eficiencia (tabla 4).

Si analizamos únicamente las pautas preferentes según el grupo GESIDA, basadas en un IP/r, darunavir/r QD sería considerado como el único IP que se situaría en la frontera de la eficiencia. O sea, sería el IP preferente más eficiente en el tratamiento de la infección por el VIH en pacientes naïve (fig. 2).

Si partiéramos de un presupuesto anual fijo de 10 millones de € para el TARGA en pacientes naïve basado en un IP/r, y teniendo en cuenta solo el coste del TARGA y la eficacia en ensayos clínicos,

Tabla 4
Resultados de los análisis de coste-eficacia a las 48 semanas del TARGA basado en IP/r más tratamientos de base con ITIAN que incluyera TDF

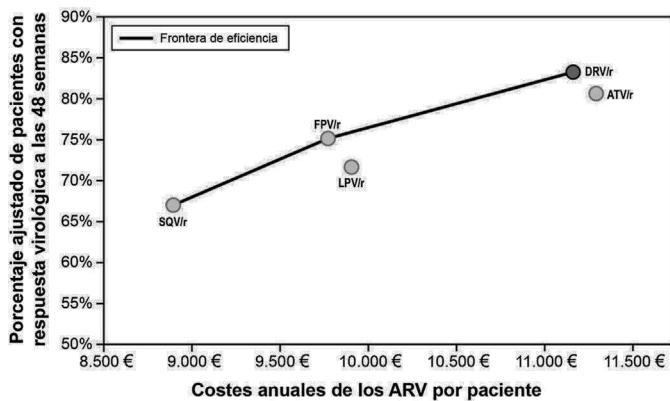
IP/r ^a	Costes anuales de los ARV por paciente (€)	Coste incremental (€) ^b	Respuesta virológica ajustada ^a (CV y CD4) (%)	Eficacia incremental ^b	Coste incremental por paciente adicional con respuesta virológica (€) ^c	Coste promedio por paciente con respuesta virológica (€) ^c	Pacientes tratados ^c con un presupuesto de 10 millones de €	Nº éxitos	Nº fracasos
<i>Opciones alternativas de TARGA de primera línea a base de IP</i>									
Saquinavir/BID	8.862	–	66,9	–	–	13.246	755	374	
Fosamprenavir/r BID	9.769	908	75,1	8,2	11.071	13.009	769	255	
<i>Opciones preferidas de TARGA de primera línea a base de IP</i>									
<i>«Dominada»^b</i>									
Lopinavir/r ^d BID	9.905	–	71,7	–	–	13.815	724	286	
Darunavir/r QD	11.165	1.396	83,2	8,1	17.234	13.420	745	150	
Atazanavir/r QD	11.284	b	80,6	b	«Dominada» ^b	14.000	714	172	

ARV: antirretroviral; CV: carga viral; IP: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleosido; /r: potenciado con ritonavir; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TDF: tenofovir.

^a Las pautas están ordenadas según el coste anual, de menos a más costosas.
^b «Dominada» alude a las pautas que son más costosas y menos eficaces que otras existentes. El ratio de coste-eficacia incremental solo se calculó para las pautas no dominadas. Por consiguiente, en esta tabla se omitieron el coste incremental y la eficacia incremental de cualquier pauta dominada.

^c La respuesta virológica y el éxito del tratamiento se definieron como la obtención de CV <50 copias/ml a las 48 semanas de tratamiento. La respuesta virológica se ajustó respecto a los valores basales de carga viral y del recuento de linfocitos CD4 para tener en cuenta las diferencias en las poblaciones estudiadas en los ensayos clínicos.

^d La pauta LPV/r no ha sido respaldada como preferente por la totalidad del panel de las guías GESIDA/PNS²⁰.



*Atendiendo los resultados de este modelo de coste-eficacia, se compara el valor producido por el coste de obtenerlo. En realidad, muchas veces, algunas terapias situadas en el extremo izquierdo de la frontera podrían no ser evaluadas puesto que son muy inferiores en términos de valor (eficacia) pero sirven para poder ilustrar la frontera[29]

Figura 2. Frontera de eficiencia para las pautas basadas en un IP/r en paciente naïve*.

el número de pacientes que podría ser tratado con éxito durante un año sería de 769 con la pauta alternativa de fosamprenavir/r BID, seguida por la pauta de darunavir/r QD, con 745 tratados con éxito. Por otro lado, el número de individuos que fracasarían al tratamiento (% tasa de fracaso) se vería minimizado por una pauta como la de darunavir/r QD, con apenas 150 pacientes (17%), en comparación con los 255 fracasos (25%) observados con fosamprenavir/r, 286 fracasos (28%) con lopinavir/r y 172 fracasos (19%) con atazanavir/r (tabla 4).

Según el último documento de consenso de GESIDA, se excluyen de las pautas de inicio recomendadas los tratamientos alternativos, ya que el panel considera que todos los pacientes deben ser tratables con las pautas recomendadas, o anteriormente llamadas preferentes. Esta actualización refuerza los resultados de este análisis, posicionando a darunavir/r como el único IP/r recomendado situado en la frontera de eficiencia para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes naïve. Darunavir/r QD se mostró como el IP/r recomendado más coste-efectivo que, a su vez, maximizaría el número de pacientes con respuesta virológica (carga viral < 50 copias/ml) a las 48 semanas y minimizaría el número de fracasos, garantizando una mejor utilización de los recursos disponibles (fig. 3).

Análisis de variabilidad

Paralelamente, se ha realizado un análisis de variabilidad para corroborar la robustez de los resultados y la fiabilidad del modelo

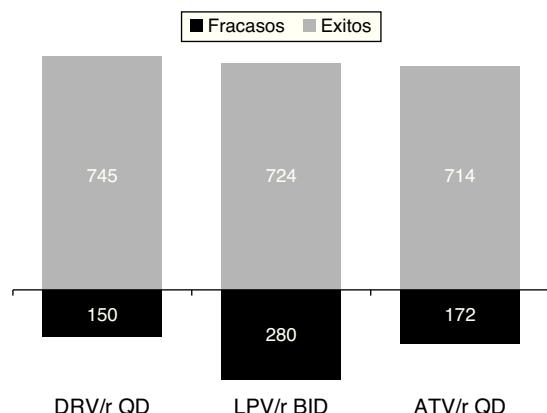
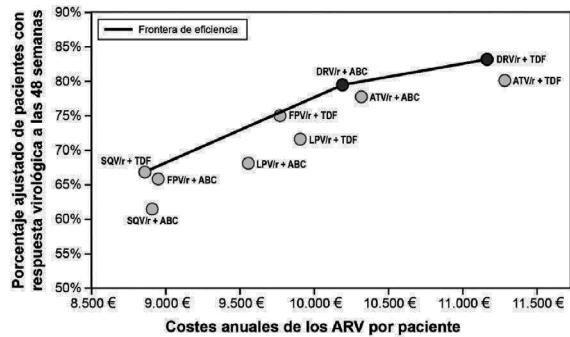


Figura 3. Número de éxitos y fracasos de las pautas preferentes basadas en un inhibidor de la proteasa con un presupuesto fijo de 10 millones de €.



ABC= abacavir; ARV= antirretroviral; ATV/r= atazanavir/r; DRV/r= darunavir/r 800/100 mg QD; FPV/r= fosamprenavir/r; FTC= emtricitabin; IP= inhibidor de la proteasa; LPV/r= lopinavir/r; r= potenciado con ritonavir; SQV/r= saquinavir/r; TDF= tenofovir.

*+ABC= un tratamiento de base ABC con DRV/r +TDF o un tratamiento de base TDF con FTC o TDF/3TC.

*La eficacia virológica de DRV/r y de SQV/r en combinación con ABC/3TC o TDF con FTC o TDF/3TC no se pudo obtener a partir de los resultados de los ensayos clínicos; por tanto se calcularon los valores a partir del modelo de regresión desarrollado para el metaanálisis [25].

Figura 4. Análisis de variabilidad: frontera de eficiencia de los IP/r con +TDF y +ABC^a.

utilizado en este estudio, en un escenario de reducción de precios del 7,5% para tener en cuenta el cambio legislativo en España³³. Los resultados del análisis de variabilidad reforzaron las conclusiones del análisis anterior, ya que los mismos regímenes de tratamiento se mantuvieron en la frontera de eficiencia. Se llevó a cabo un segundo análisis de variabilidad para testar la consistencia de los resultados en función del tratamiento de base empleado, que incluyera tenofovir o abacavir. Este análisis puede resultar de utilidad en el caso de los médicos para los que la elección del IP potenciado y de la pareja de ITIAN sea interdependiente (fig. 4). Darunavir/r QD ha demostrado ser la pauta preferente, según las guías GESIDA, basada en un IP/r más coste-eficaz independiente del tratamiento de base elegido. El coste del tratamiento antirretroviral anual por individuo con respuesta virológica a la semana 48 fue de 13.420 € para darunavir/r QD con un tratamiento de base que incluyera tenofovir y 12.800 € con uno que incluyera abacavir. Estos costes fueron inferiores a otras terapias combinadas que incluyeran lopinavir (13.815 € (con tenofovir) y 14.018 € (con abacavir) o atazanavir/r (14.000 € (con tenofovir) y 13.249 € (con abacavir)).

Discusión

Normalmente, cuando se introducen nuevos tratamientos los costes marginales para obtener beneficios adicionales tienden a elevarse²⁸. Sin embargo, en este caso, la introducción de darunavir/r QD en el arsenal terapéutico para tratar a los pacientes naïve infectados por el VIH-1 ofreció una mayor eficacia por menor coste («pauta dominante») que atazanavir/r QD («pauta dominada»), modificando la pendiente de la frontera de eficiencia. Este cambio en la trayectoria de la frontera de eficiencia indica que el TARGA con darunavir/r QD representa una opción eficiente de tratamiento, especialmente entre las pautas recomendadas por las guías GESIDA basadas en un IP/r de inicio de tratamiento en pacientes naïve²⁸.

Las conclusiones de este estudio fueron coherentes con las de estudios semejantes realizados en EE.UU. y Alemania, donde, independiente de la diferencia de precios y mercados con España, también se observó la mayor coste-eficacia de darunavir/r QD en comparación con atazanavir/r QD y lopinavir/r BID en pacientes naïve^{34,35}. Una de las posibles limitaciones de nuestro análisis es que está basado en resultados de combinaciones no directas entre los diferentes IP/r aquí analizados. Pero ante la ausencia de ensayos comparativos directos, la utilización de metaanálisis es considerada una metodología válida y de práctica habitual en análisis farmacoeconómicos. Otra limitación es que las estimaciones de costes aplicadas en nuestro modelo se basaron solo en los costes de los

antirretrovirales y no se ha tenido en cuenta la repercusión en costes de las diferencias de eficacia y tolerabilidad de los diversos IP/r incluidos en este análisis como, por ejemplo, la repercusión en términos de costes y presión asistencial de un mayor número de revisiones, consultas sin cita previa, análisis de control, tests de resistencias, manejo de efectos secundarios entre otros. Sin embargo, el objetivo de nuestro estudio era evaluar únicamente el coste por respondedor de los diferentes IP/r en el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes naïve en España. Darunavir/r QD ha mostrado un perfil de tolerabilidad gastrointestinal que podría ser similar al de atazanavir/r QD, y un perfil lipídico que estaría en línea con el de saquinavir/r BID y atazanavir/r QD; los 3 tendrían mejores perfiles de seguridad y tolerabilidad que lopinavir/r BID y fosamprenavir/r BID^{14-16,18,36-38}. Por consiguiente, la inclusión de los costes debidos a acontecimientos adversos puede influir en la comparación de costes, especialmente en el caso de darunavir/r QD y de atazanavir/r QD en comparación con fosamprenavir/r BID y lopinavir/r BID. El modelo tampoco tiene en cuenta el impacto potencial de mayores tasas de fracaso de las pautas de inicio en pacientes naïve sobre futuras opciones terapéuticas, debido al horizonte temporal de un año. La omisión de líneas de tratamiento posteriores probablemente dio lugar a una subestimación del beneficio asociado a las pautas con mayores niveles de eficacia virológica y tasas más bajas de abandono a las 48 semanas, como son las que contienen darunavir/r QD y atazanavir/r QD^{14-16,18,25,38}. Un análisis con un horizonte temporal más prolongado permitiría determinar los beneficios económicos y de salud a largo plazo de la respuesta virológica sostenida y del aplazamiento de segundas líneas de tratamiento o de rescate, pero requeriría múltiples supuestos con respecto a la secuenciación de tratamiento, costes y criterios de valoración de los resultados en salud a largo plazo⁵. Por el contrario, el horizonte temporal de un año que consideramos en nuestro análisis permitió que el modelo utilizara solo los datos disponibles de los ensayos clínicos y de este modo evitó la necesidad de asunciones a largo plazo.

Apoyarse únicamente en los resultados de los ensayos clínicos representa una limitación de nuestro estudio a la vez que un punto fuerte, porque los ensayos clínicos tienen un sesgo de selección inherente en cuanto que habitualmente incluyen a pacientes motivados que alcanzan grados relativamente altos de cumplimiento terapéutico ya que el control y seguimiento son más estrictos. En la práctica clínica real, sin embargo, los grados de cumplimiento (y, por consiguiente, las tasas de respuesta virológica) son menores que en los ensayos clínicos. En consecuencia, es probable que este estudio infravalorara el coste que supone conseguir respuesta virológica para las pautas aquí analizadas basadas en un IP/r. El cumplimiento del tratamiento antirretroviral, sin embargo, depende en gran medida de su complejidad y/o tolerabilidad. En particular, se ha demostrado que las pautas de administración una vez al día se asocian a un mejor cumplimiento que las de administración 2 veces al día³⁹⁻⁴¹. Por tanto, la transferibilidad de las conclusiones de este estudio a la práctica clínica habitual es aplicable al máximo cuando se consideran los tratamientos de administración una vez al día, entre ellos darunavir/r QD.

En el presente análisis no se incluyeron las pautas de TARGA basadas en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos o en inhibidores de la integrasa. En su lugar, el objetivo era valorar la utilidad de las opciones disponibles, asumiendo una decisión clínica ya tomada de utilizar un IP/r.

Por último, aunque los resultados de los análisis tradicionales de coste-eficacia se comparan a menudo con un valor estándar de referencia de disposición a pagar (en inglés, «willingness to pay») —como 30.000 € por año de vida ganado ajustado por calidad de vida⁴²— no existe tal valor de referencia con el que comparar nuestros resultados de coste-eficacia. Sin embargo, el uso del método de la frontera

de eficiencia ofrece un marco importante para determinar el valor de los nuevos tratamientos y su acceso al mercado²⁸.

A pesar de estas limitaciones, esta evaluación facilita información importante sobre el valor económico de los IP/r actualmente recomendados por las guías GESIDA para el tratamiento de pacientes naïve.

Según los resultados de este modelo, el inicio de tratamiento con darunavir/r QD se mostraría una pauta más coste-eficaz comparada con el resto de pautas preferentes basadas en un IP/r para el tratamiento de pacientes naïve.

Conflictos de intereses

La financiación de este estudio ha estado a cargo de *Johnson & Johnson Pharmaceutical Services LLC*. Los autores Erik Smets y Ines Adriaenssen trabajan en *Johnson & Johnson Pharmaceutical Services LLC*. Joana Gostkorzewicz y Francisco Ledesma trabajan en Janssen España. Anita Brogan, Andrew Hill, Anthony Sawyer, han declarado no tener conflictos de Interés. 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.

Bibliografía

1. Instituto de Salud Carlos III. [Vigilancia epidemiológica del SIDA y el VIH en España. Nuevos diagnósticos de VIH en España, 2003-2009]. Nov 2010 [acceso 28 Feb 2011]. Disponible en: http://www.isciii.es/tdocs/pdf/nuevos_diagnosticos_ccaa.pdf
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372:293-9.
3. Levy AR, James D, Johnston KM, Hogg RS, Harrigan PR, Harrigan BP, et al. The direct costs of HIV/AIDS care. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:171-7.
4. Holtgrave DR, Pinkerton SD. Updates of cost of illness and quality of life estimates for use in economic evaluations of HIV prevention programs. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;16:54-62.
5. Schackman BR, Gebo KA, Walensky RP, Losina E, Muccio T, Sax PE, et al. The lifetime cost of current human immunodeficiency virus care in the United States. *Med Care*. 2006;44:990-7.
6. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, Margolick JB, Detels R, O'Brien SJ, et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2001;15:735-46.
7. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13:1873-80.
8. Gross R, Yip B, Lo Re 3rd V, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis*. 2006;194:1108-14.
9. Legorreta A, Yu A, Chernicoff H, Gilmore A, Jordan J, Rosenzweig JC. Adherence to combined lamivudine + zidovudine versus individual components: a community-based retrospective medicaid claims analysis. *AIDS Care*. 2005;17:938-48.
10. Maitland D, Jackson A, Osorio J, Mandalia S, Gazzard BG, Moyle GJ. Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with therapy. *HIV Med*. 2008;9:667-72.
11. Rosenblum M, Deeks SG, van der Laan M, Bangsberg DR. The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2009;4:e7196.
12. 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] [actualizado Ene 2011; acceso 28 Feb 2011]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/dcconsenso.asp>
13. Smith K, Fine D, Patel P, Bellos N, 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 [Abstract 774]. En: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2008.
14. Walmsley S, Ruxrungtham K, Slim J, Ward D, Larson P, Raffi F. Saquinavir/r (SQV/r) BID versus lopinavir/r (LPV/r) BID plus emtricitabine/tenofovir

- (FTC/TDF) QD as initial therapy in HIV-1-infected patients: The Gemini Study [Presentation PS1/4]. En: 11th European AIDS Conference (EACS). 2007.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Efficacy and safety of once-daily atazanavir/ritonavir compared to twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects: the CASTLE study, 48- week results [Presentation 37]. En: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2008.
19. Cooper D, Zaidenberg R, Ruxrungtham K, Scherer J, Chaves RL. Efficacy and safety of two doses of tipranavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir-based therapy in antiretroviral-naïve patients: results of BI 1182.33 [Abstract PL13.4]. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, November 12-16, 2006.
20. Gathe Jr JC, Ive P, Wood R, Schürmann D, Bellos NC, DeJesus E, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of oncedaily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2004;18:1529-37.
21. Johnson MA, Gathe Jr JC, Podzamczer D, Molina JM, Naylor CT, Chiu YL, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:153-60.
22. Gathe J, daSilva BA, Loutfy M, Podzamczer D, Rubio R, Gibbs S, et al. Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ritonavir (LPV/r) tablets once-daily (QD) versus twice-daily (BID), co-administered with tenofovir DF (TDF) plus emtricitabine (FTC) in antiretroviral-naïve (ARV) HIV-1 infected subjects [Abstract 775]. En: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2008.
23. Hicks C, DeJesus E, Wohl D, Liao Q, Pappa K, Lancaster T. Once-daily fosamprenavir (FPV) boosted with either 100 mg or 200 mg of ritonavir (r) and combined with abacavir (ABC)/lamivudine (3TC): 48-week safety and efficacy results from COL100758 [Abstract P5. 7/01]. En: 11th European AIDS Conference (EACS). 2007.
24. 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.
25. Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. *HIV Med*. 2009;10:527-35.
26. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010;304:321-33.
27. European AIDS Clinical Society. Guidelines: clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. Version 5.2 [acceso 6 Sep 2010]. Disponible en: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp>
28. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Methods for assessment of the relation of benefits to costs in the German Statutory Health Care System. Version 1.1. September 10, 2008 [acceso 9 Abr 2010]. Disponible en: <http://www.iqwig.de/index.805.en.html>
29. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Methods for assessment of the relation of benefits to costs in the German Statutory Health Care System. Version 1.0. January, 2008 [acceso Feb 2012]. Disponible en: http://www.iqwig.de/download/08-01-24_draft.methods_of_the_relation_of_benefits_to_costs_version_1.0.pdf
30. Lee TA, Divers CH, Leibman CW. Evaluating the efficiency of treatment in the allergic rhinitis market. *J Manag Care Pharm*. 2004;10:S3-8.
31. Annemans L, Hill A, Smets E, Martin SC. Cost-effectiveness of current treatment options in treatment-resistant HIV/AIDS patients in the German setting [Poster PE19. 5/5]. En: 12th European AIDS Conference (EACS). 2009.
32. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Nomenclátor Integra Database. Mar 2012 [acceso 10 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/nomenclatorDI.htm>
33. RDL 8/2010 20 de May de 2010. Adoptando medidas especiales de reducción del déficit público. BOE 2010; 126: 45118-45119.
34. 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.
35. Smets E, Stoll M, Hill A, Soorapanth S, Donatz V, Brogan A. Comparative cost-efficacy analysis of darunavir/r and other ritonavir-boosted protease inhibitors for first-line treatment of HIV-1 infection in Germany [Poster PE19. 5/3]. En: 12th European AIDS Conference (EACS). 2009.
36. Hill A, Sawyer W, Gazzard B. Effects of first-line use of nucleoside analogues, efavirenz, and ritonavir-boosted protease inhibitors on lipid levels. *HIV Clin Trials*. 2009;10:1-12.
37. Hill A, Balkin A. Risk factors for gastrointestinal adverse events in HIV treated and untreated patients. *AIDS Rev*. 2009;11:30-8.
38. 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.
39. Boyle BA, Jayaweera D, Witt MD, Grimm K, Maa JF, Seekins DW. Randomization to once-daily stavudine extended release/lamivudine/efavirenz versus a more frequent regimen improves adherence while maintaining viral suppression. *HIV Clin Trials*. 2008;9:164-76.
40. Viciiana P, Rubio R, Ribera E, Knobel H, Iribarren JA, Arribas JR, et al. Estudio longitudinal de adherencia, satisfacción y efectividad del tratamiento antirretroviral administrado una vez al día, frente a dos veces al día, en una cohorte española de infectados por el VIH (estudio CUVA: cualquiera una vez al día). *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2008;26:127-34.
41. Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, Wilkin A, Domingo P, Myers R, et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:1505-14.
42. Sacristan JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334-43.