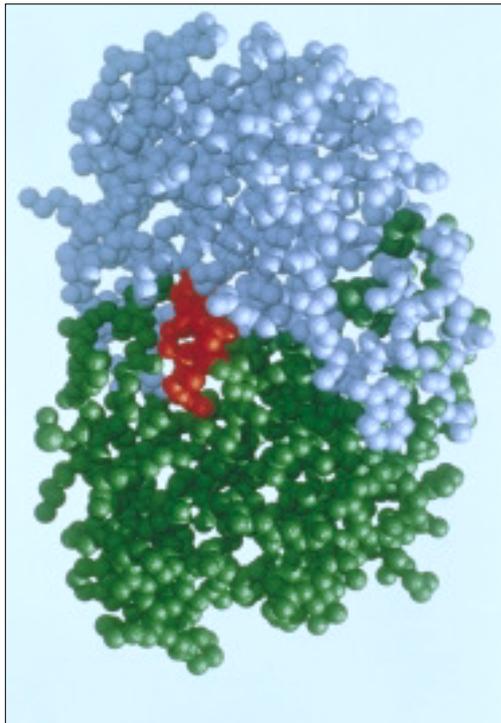


Coste de los fármacos antirretrovirales

ÁNGEL SANZ GRANDA

Consultor de farmacoeconomía (asanzgranda@jazzfree.com).



La mayor epidemia mundial de los últimos tiempos, el VIH/sida, es un problema sociosanitario de una enorme magnitud. Desde su aparición, el número de casos ha ido aumentando paulatinamente hasta el descubrimiento de un amplio número de fármacos que, asociados en tri o tetraterapia, son capaces de controlar la infección.

No obstante, el coste que supone el tratamiento antirretroviral, próximo a los 1.000 euros por paciente y mes, dificulta el acceso a muchos pacientes.

El tratamiento del VIH/sida ha cambiado radicalmente en los últimos años. El primer fármaco que dio esperanza a los enfermos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue la zidovudina, la cual, como monoterapia, supuso una mejoría importante en la lucha contra esta nueva enfermedad. Posteriormente, fueron apareciendo más antirretrovirales, observándose que su administración conjunta producía unos incrementos notables en la respuesta terapéutica. Ahora bien, estos fármacos han supuesto desde

un principio un gran coste al que la sociedad debe enfrentarse.

La aparición de las combinaciones terapéuticas de dos o más antirretrovirales ha conseguido multiplicar por varias unidades el coste total preciso para los fármacos antirretrovirales ocasionando un fuerte deterioro a las arcas del Estado hasta el punto que en la actualidad, y desde su aparición, todos estos medicamentos se hallan clasificados como especialidades de uso hospitalario no estando permitida su dispensación a través de las oficinas de farmacia

sino mediante los servicios de farmacia hospitalaria.

El trasvase de los medicamentos antirretrovirales desde la farmacia comunitaria hasta el hospital ha supuesto:

- Por una parte, una gran carga de trabajo para estos centros, pues cada hospital realiza su dispensación a todos los pacientes incluidos en el programa de tratamiento que residen en el área de influencia del centro.

- Por otra, la dispensación ambulatoria en centros hospitalarios ha originado una significativa

Tabla 1. Antirretrovirales comercializados en España. Coste diario de la posología habitual recomendada, según las diversas presentaciones existentes¹

	Posología	Especialidad	Presentación	PVP iva	Coste/día	
Inhibidores transcriptasa inversa análogos a nucleósidos (ITIAN)						
Abacavir (ABC)	300 mg bid ^a	<i>Ziagen</i>	300 mg 60 comprimidos	293,55	9,785	
Didanosina (ddl)	200-400 mg/día	<i>Videx</i>	25 mg 480 comprimidos	160,14	2,67-5,34	
			50 mg 480 comprimidos	320,24	2,67-5,34	
			100 mg 480 comprimidos	640,42	2,67-5,34	
			150 mg 480 comprimidos	960,64	4,00-6,00	
			200 mg 60 comprimidos	208,46	3,47-6,95	
Estavudina (d4T)	30-40 mg bid	<i>Zerit</i>	400 mg 30 cápsulas	214,55	7,15	
			15 mg 448 cápsulas	1266,10	11,30-16,96	
			20 mg 448 cápsulas	1313,24	8,79-11,72	
			30 mg 448 cápsulas	1373,86	6,13-9,20	
			40 mg 448 cápsulas	1419,69	6,34	
Lamivudina (3TC)	150 mg bid	<i>EpiVir, Zelfix</i>	100 mg 28 comprimidos	88,70	9,50	
			150 mg 60 comprimidos	199,91	6,66	
Zalcitabina (ddC)	0,75 mg tid ^b	<i>Hivid</i>	0,75 mg 100 comprimidos	189,84	5,69	
Zidovudina (AZT)	250-300 mg bid	<i>Retrovir, Zidovudina</i>	100 mg 500 cápsulas	401,03	4,01-4,81	
			100 mg-540 cápsulas	577,46	5,35-6,42	
			<i>Combino Pharm, Zidovudina</i>	250 mg 300 cápsulas	599,56-799,41	3,99-7,94
			<i>Zidovudina Ratiopharm</i>	300 mg 300 comprimidos	719,51-959,29	4,80-6,39
[3TC+AZT]	1 comprimido bid	<i>Combivir 150/300</i>	150, 300 mg; 60 comprimidos	365,24	12,17	
[AZT+3TC+ABC]	1 comprimido bid	<i>Trizivir 300/150/300</i>	300, 150, 300 mg; 60 comprimidos	586,68	19,56	
Inhibidores transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos (ITINAN)						
Efavirenz	600 mg día	<i>Sustiva</i>	50 mg 30 cápsulas	36,62	14,65	
			100 mg 30 cápsulas	73,24	14,65	
			200 mg 90 cápsulas	329,96	11,00	
Nevirapina	200 mg bid	<i>Viramune</i>	200 mg 60 comprimidos	264,74	8,82	
Inhibidores de la proteasa						
Amprenavir	1.200 mg bid	<i>Agenerase</i>	50 mg 480 cápsulas	209,92	20,99	
			150 mg 240 cápsulas	293,11	19,54	
Indinavir	800 mg bid	<i>Crivixan</i>	200 mg 360 cápsulas	333,49	7,41	
			400 mg 180 cápsulas	333,49	7,41	
Nelfinavir	750 mg tid	<i>Viracept</i>	250 mg 270 comprimidos	370,44	12,35	
Ritonavir	600 mg bid	<i>Norvir</i>	100 mg 336 cápsulas	322,22	11,51	
Saquinavir	600 mg tid	<i>Invirase</i>	200 mg 270 cápsulas duras	342,43	11,41	
			<i>Fortovase</i>	200 mg 180 cápsulas blandas	181,90	18,19
[Ritonavir + lopinavir]	3 cápsulas bid	<i>Kaletra</i>	(33,3/133,3) 180 cápsulas	446,37	14,88	

^abid: *bis in diem* (2 veces por día)
^btid: *ter in diem* (3 veces por día)

reducción de los costes de adquisición pues, al menos, éstos quedan aminorados en el margen de contribución al beneficio de las oficinas de farmacia y de los almacenes farmacéuticos distribuidores, los cuales tienen fijado legalmente esta cantidad.

No obstante lo expuesto, el coste del tratamiento de esta enfermedad no se corresponde fielmente con el coste de adquisición de los fármacos precisos sino que existe una gran diversidad de costes que

es imprescindible tener en cuenta a la hora de realizar la valoración farmacoeconómica del tratamiento del VIH/sida. Es por este motivo que la dispensación en farmacias de hospitales, en vez de en oficinas de farmacia, si bien supone una disminución de los costes de adquisición, no sería la mejor manera de reducir el coste global de la enfermedad.

El primer paso consiste en analizar en su integridad los costes que supone el tratamiento. Los más relevantes son, además del

producido por los fármacos, los correspondientes a diferentes pruebas y exploraciones y el originado por las hospitalizaciones de los pacientes.

El paso siguiente radica en el análisis de las causas que provocan un fallo terapéutico, como la no adherencia al tratamiento, las resistencias generadas a los fármacos y las infecciones oportunistas y demás complicaciones. Todo ello supone que ante una ausencia de éxito terapéutico, por mucho que se redujera mediante actuaciones

Tabla 2. Características de los países del ejemplo del texto

País	Población (número de habitantes)	Prevalencia (%)	Prevalencia (número de pacientes)	Mortalidad (porcentaje sobre número de pacientes)	Adherencia (%)	Incidencia anual/por millón (%)	Renta per cápita (dólares)
1	6.575.000	0,82	54.000	3.300 (6,111)	52	275 (0,027)	2.500
2	39.921.000	0,32	130.000	2.300 (1,769)	78	48 (0,0048)	14.300
3	31.015.000	0,18	55.000	400 (0,727)	81	12 (0,0012)	20.500

de cualquier tipo el coste de adquisición de los fármacos utilizados, la eficiencia tendería a cero dando al traste con estas medidas.

Fármacos antirretrovirales

En la actualidad existen dos grupos de fármacos antirretrovirales¹ (tabla 1): inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI), que se dividen en análogos de nucleósidos (ITIAN) y no análogos de nucleósidos (ITINAN), e inhibidores de la proteasa (IP).

ITI

Actúan inhibiendo la replicación del VIH al bloquear la copia del ARN viral en el ADN. Un subgrupo son análogos a nucleósidos (ITIAN) y otros no (ITINAN). Entre los análogos de nucleósidos se hallan abacavir (ABC), didanosina (ddI), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), aalcitabina (ddC) y zidovudina (AZT); entre los no análogos están efavirenz y nevirapina.

IP

Actúan inhibiendo la proteínasa del VIH, enzima que produce roturas específicas de las proteínas precursoras virales en las células infectadas, para originar partículas virales infecciosas. Son los últimos antirretrovirales aparecidos. Entre ellos se encuentran amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir.

Costes de los antirretrovirales

Como se observa en la tabla 1, los costes de adquisición de los fármacos son grandes: entre los 2,67 y los 20,99 euros por cada día de tratamiento. Ello ha llevado a pensar, desde un principio, si los parámetros farmacoeconómicos del tratamiento antirretroviral se hallan dentro de los rangos habituales, pues ese es el camino inicial para evaluar el verdadero valor de una nueva terapia.

Schulman et al² realizaron un análisis farmacoeconómico de zidovudina (AZT) en sus primeros

inicios, a partir de los datos obtenidos en el *AIDS Clinical Trials Group Protocol 019*, estimándose que la terapia con AZT tenía un coste incremental de 2.653 dólares y un coste por año de vida salvado de entre 6.553 y 70.526 dólares (dependiendo de qué modelo epidemiológico del efecto a largo plazo se eligiera). La estimación de una ratio con el primer antirretroviral, análogo al de otros tratamientos comunes, evidenció la eficiencia del tratamiento.

Chancellor et al³ analizaron posteriormente la combinación de AZT con lamivudina (3TC) frente al AZT sólo a partir de una cohorte de pacientes tratada en el Chelsea and Westminster Hospital de Londres, hallando un coste incremental de 6.276 libras esterlinas por año de vida salvado, el cual entra igualmente dentro de los rangos aceptados internacionalmente.

Posteriormente, a la combinación de dos fármacos, apareció la asociación de tres o más, la terapia antirretroviral de alta actividad (TARAA), lo que se tradujo en una mejora notable en la efectividad del tratamiento. Pero la pregunta acerca del valor real de estas composiciones cobró aún más fuerza, pues su coste se incrementaba de manera muy significativa. Nuevamente los parámetros farmacoeconómicos de la TARAA evidenciaron que estos tratamientos gozaban de unas ratios de coste/efectividad incrementales que entraban dentro de los márgenes aceptados en los países desarrollados para otras terapias.

Ahora bien, el coste neto de adquisición de estas asociaciones puede ser decisivo a la hora de establecer los tratamientos. Consideremos el caso de un país con una

Tabla 3. Precios medios en dólares de dos combinaciones TARAA en diferentes países de Latinoamérica y Caribe⁶

	(3TC+AZT+NVP)		(3TC+AZT+EFV)	
Argentina	1.092,92		5.182,27	1.339,47
Barbados	1.339,49	2.406,93		
Brasil	1.408,90	635,10	1.416,20	1.306,70
Colombia		5.398,58		3.618,72
El Salvador			6.250,76	5.582,80
Haití			12.568,70	1.484,33
Honduras		1.314,00		1.379,70
México	5.112,52	6.509,17	3.914,02	3.819,52
Panamá				2.837,27
Trinidad & Tobago	1.825,00	1.281,69	1.200,85	1.332,35
Uruguay	4.671,39		8.013,83	
Venezuela	8.93,28			
Media global	3.701,57	2.746,34	5.506,66	2.499,47

Tabla 4. Diversidad de precios de AR en diferentes países en 2001^{7,8}

	AZT 100 mg	ddl 100 mg	3TC 150 mg	EFV 200 mg	NEF 250 mg	IND 400 mg	d4T 40 mg
Argentina	0,15	0,45	0,25	4,29	0,97	0,98	
Brasil	0,18	0,50	0,81	2,32	1,36	1,34	0,27
Haití	0,74		5,43	4,84		6,49	
Honduras	1,13		1,87				
México	0,22	0,87	3,40	0,89	1,78	0,50	2,58
Panamá	0,59	1,88	2,18	3,56	1,60	2,00	3,33
Paraguay	0,59	2,01	2,77		3,03		
Uruguay		1,32	1,40	5,84		2,27	5,02
Estados Unidos	1,61		4,15	3,94	2,02	2,42	4,51
El Salvador	0,11	0,28	0,32	0,13	1,69	6,47	0,54

tasa de prevalencia del VIH/sida (p), una incidencia anual (n) y una mortalidad anual de los pacientes afectados (m). La población infectada tendrá entonces, en un tiempo determinado (365 días), N_p pacientes afectados, menos N_m que mueren en ese período, más N_n nuevos pacientes que se incorporan al tratamiento durante un tiempo T. Igualmente, se deducirán los N_s sujetos de cada alternativa que abandonen por diversas causas el tratamiento. Los pacientes pueden ser tratados con diferentes TARAA, cada una de ellas con un coste diario diferente (C_1, C_2, \dots, C_j) y los médicos que les tratan asignan cada paciente al tratamiento TARAA que se estima más indicado, por lo que las subpoblaciones de pacientes que están en cada estrategia terapéutica será $N_{1j}, N_{2j}, \dots, N_{kj}$. De esta forma, el coste neto de adquisición de los antirretrovirales en ese país puede venir expresado de una forma simplificada por la ecuación: $C_{adquisición} = \sum \{C_j \times [(N_{pj} \times 365) + (N_{nj} \times T_{nj}) - (N_{mj} \times T_{mj}) - (N_{sj} \times T_{sj})]\}$. Siendo $C_{adquisición}$ (i) el coste nacional neto anual de adquisición; C_j , el coste del tratamiento diario de la alternativa 1,2,..., j; N_{pj} , el número de pacientes que están en el tratamiento 1,2,..., j desde el inicio del año; N_{nj} , el número de pacientes que se incorporan por primera vez al tratamiento 1,2,..., j en el año; N_{mj} , el número de pacientes que tomando el tratamiento 1,2,..., j, mueren durante el año; N_{sj} , el número de pacientes que abandonan el tratamiento 1,2,..., j en el año y T_{nj}, T_{mj} y T_{sj} , los tiempos que las subpoblaciones de

pacientes nuevos, muertos y que abandonan el tratamiento permanecen con la alternativa terapéutica 1,2,..., j.

Supongamos ahora tres ejemplos de países con diferentes condicionantes sociosanitarios, como se describe en la tabla 2. El primero describe un país no desarrollado con alta prevalencia e incidencia de la infección, gran mortalidad y una economía pobre. El segundo

En América Latina
y el Caribe, donde
la enfermedad está bien
consolidada, se estima
en 1,9 millones
(1.500.000
y 420.000 personas,
respectivamente)
el número de individuos
que viven con el VIH

sería el equivalente de un país industrializado de economía media, con un grado moderado de contención de la enfermedad y el último país reflejaría la situación de un país muy industrializado, con una economía muy solvente y que tiene controlada esta enfermedad. A la vista de estas situaciones, el coste anual por antirretrovirales PVP^{WV} suponiendo que se tratara al 100% de los pacientes sería aproximadamente de 399, 948 y 414 millones de dólares al año respectivamente para los 3 países (1 dólar = 1,0098 euros).

Pero cuando se analiza la renta nacional de cada uno de ellos se observa que el coste del tratamiento total de los pacientes de VIH/sida supone el 2,425% de la renta nacional para el país de economía pobre, el 0,166% para el de economía media y tan sólo el 0,065% para el país rico. Ello explica las cifras de pacientes nuevos y antiguos, así como las de tratados y no tratados, como se ve a continuación.

Centrándonos en Europa⁴, los países del este han tenido unos 100.000 nuevos casos de diagnósticos de VIH (365 por millón de población) en 2001; en los años precedentes la incidencia fue mucho menor (15.000 en 1998 y 68.000 en 2000). Estonia, Rusia, Latvia y Ucrania presentaron las mayores cifras (1.067, 594, 347 y 139 respectivamente). Sin embargo, en los países del oeste la incidencia fue mucho menor con 12.000 nuevos casos de VIH correspondientes a 55 casos por millón de habitantes. No obstante, hay que destacar que tres de los países más afectados por VIH (Francia, Italia y España) no reportan infecciones por VIH sino casos de sida. En América Latina y el Caribe, donde la enfermedad está bien consolidada, se estima en 1,9 millones (1.500.000 y 420.000 personas, respectivamente) el número de individuos que viven con el VIH, de las cuales 200.000 fueron nuevos diagnósticos en el 2001⁵. Los mayores esfuerzos económicos en educación y prevención realizados por los países de mayores economías se reflejan en unos indicadores de mayor control

de la enfermedad (menores tasas de prevalencia e incidencia, así como de mortalidad).

Vemos ahora que un factor de importancia para el acceso al tratamiento es también la economía de cada país y, por ello, este acceso no es igual para todos: en América Latina y Caribe, sólo unas 170.000 personas de los casi 2 millones de infectados estaban recibiendo a finales de 2001, es decir, sólo el 8,5% de los afectados mientras que en los países ricos, de 1,5 millones de casos y nuevos casos en 2001, al 33,33% de ellos, unos 500.000 pacientes, se les administraba antirretrovirales⁵.

las prácticas sexuales peligrosas, lo que está provocando unas tasas más elevadas de infecciones de transmisión sexual y, en algunos casos, una mayor incidencia de VIH en varones homosexuales. Si bien ningún estudio ha demostrado una relación causal entre el llamado optimismo terapéutico debido a la disponibilidad generalizada de AR en estos países y las prácticas sexuales no protegidas, el fácil acceso al TARAA en los países muy desarrollados puede ser un factor contribuyente⁵. □

Bibliografía

1. Base de datos del medicamento. Consejo General de COF [consultado en noviembre de 2002]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/home.nsf>
2. Schulman K, Lynn L, Glick H, Eisenberg J. Cost effectiveness of low-dose zidovudine therapy for asymptomatic patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1991;114(9):798-802.
3. Chancellor J, Hill A, Sabin C, Simpson K, Youle M. Modelling the cost effectiveness of lamivudine/zidovudine combination therapy in HIV infection. *Pharmacoeconomics* 1997;12(1):54-66.
4. HIV in Europe: the epidemic continues to spread inexorably in the countries of the former Soviet Union while heterosexual infections are increasingly reported in western Europe [consultado en noviembre de 2002]. Disponible en: <http://www.eurohiv.org/>
5. ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial del VIH/sida 2002. Panorama mundial de la epidemia [consultado en noviembre de 2002]. Disponible en: <http://www.eurohiv.org/>
6. Pan American health Organization. Average prices of a one year treatment with antiretrovirals in countries of Latin America and the Caribbean [consultado en noviembre de 2002]. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/hcp/hca/analysis.pdf>
7. Costo por fármaco de la terapia antirretroviral en el año 2000 [consultado en noviembre de 2002]. Disponible en: http://www.paho.org/Spanish/HCP/HCA/Rio_3.ppt
8. Pan American Health Organization 2001. Price comparison of antiretroviral therapy [consultado en noviembre de 2002]. Disponible en: <http://www.paho.org/english/hcp/hca/reunionARVprecios.pps>

En la actualidad los países menos favorecidos económicamente están haciendo convenios con los productores de fármacos antirretrovirales con el fin de hacerlos más accesibles

Afortunadamente, en la actualidad los países menos favorecidos económicamente están haciendo convenios con los productores de fármacos antirretrovirales con el fin de hacerlos más accesibles. De esta forma, la asociación (3TC+AZT+NVP) ha pasado de un coste medio de tratamiento anual de 3.701,57 dólares en mayo de 2001 a 2.746,34 dólares en mayo de 2002, si bien las diferencias son muy notables de un país a otro⁶ (tabla 3). Ello es debido a que el coste de los fármacos aún es muy dispar entre estos países; a título de ejemplo, en 2001 el coste de 40 mg de estavudina oscilaba de 0,27 a 5,02 dólares^{7,8} (tabla 4).

En los países ricos, a pesar de que el coste es significativamente mayor, el acceso al tratamiento es más fácil en virtud de su economía. Ahora bien, en los países altamente desarrollados se está observando un incremento aparente de

...JUNEFER DEL MEDICAMENTO, COMPOSICIÓN QUALITATIVA Y CUANTITATIVA, Y FORMA FARMACÉUTICA... (The text in this column is extremely faint and largely illegible, appearing to be a continuation of a document or a scan artifact.)

