

Farmacoeconomía aplicada al VIH

Dr. Ismael Escobar Rodríguez

Facultativo Especialista de Área

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario Doce de Octubre

Madrid (IMSALUD)

INTRODUCCIÓN

Se define tecnología sanitaria como el conjunto de medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos o quirúrgicos usados en la atención sanitaria, así como los sistemas organizativos y de soporte dentro de los cuales se propicia dicha atención. La evaluación económica de las tecnologías sanitarias es un proceso analítico que ilustra la toma de decisiones racionalizando los criterios de asignación y empleo de los recursos escasos, mediante el establecimiento de criterios que pueden ser útiles para elegir entre diferentes alternativas de empleo de los mismos.

El sector sanitario no es un mercado libre, entendido en el sentido tradicional, en el que el consumidor o decisor se enfrenta al precio del servicio utilizado. Existe un tercer agente (que no es el oferente ni el demandante) encargado de pagar y por tanto, con responsabilidad para medir el valor de los recursos a emplear con objeto de tomar las mejores decisiones. En el campo de la farmacoterapia, además de considerar la eficacia y seguridad de los medicamentos, ello implica considerar sus costes.

En la situación actual, de fuertes restricciones presupuestarias y de mayor cultura económica, los análisis han de ir más allá de la simple comparación aislada de los costes y deben considerar estos últimos en función de los resultados conseguidos por las distintas opciones existentes (eficiencia). Una intervención sanitaria que no sea eficaz, se utilice incorrectamente o pueda ser sustituida por otra con iguales resultados y menor coste tiene unas consecuencias económicas que se valoran en términos de renuncia, definiéndose coste de oportunidad como el valor de la mejor alternativa a la que se renuncia al tomar una decisión. En un contexto de recursos limitados, como es el sanitario, el objetivo de eficiencia supone minimizar el coste de oportunidad.

La evaluación económica de medicamentos o farmacoeconomía es una de las herramientas que pueden ser aplicadas para favorecer la racionalidad de la toma de decisiones. La farmacoeconomía no es otra cosa que un conjunto de técnicas de análisis que permiten comparar las opciones abiertas para el decisor, en una situación en la que debe elegir entre varias intervenciones farmacoterapéuticas, mediante la identificación, medición y cuantificación de los efectos sobre los recursos que dichas opciones origina. No podemos olvidar, sin embargo, que la evaluación económica de medicamentos únicamente considera el criterio de eficiencia, el cual puede resultar

insuficiente ya que otros criterios, como el de la equidad, también deben ser incorporados en el proceso de toma de decisiones.

Según la forma de medir los resultados de una intervención, los diferentes tipos de análisis farmacoeconómicos son los siguientes:

a) Análisis coste-eficacia o coste-efectividad (ACE): En este análisis, los efectos de las opciones comparadas se miden en unidades clínicas habituales (parámetros objetivos). Estos datos proceden de los resultados de los ensayos clínicos (análisis coste-eficacia) o de los resultados de la práctica clínica diaria (análisis coste-efectividad). Los costes, como en cualquier análisis farmacoeconómico, se miden en unidades monetarias. Su mayor inconveniente es que sólo permite la comparación entre opciones similares y que tengan unos efectos medidos en las mismas unidades.

b) Análisis coste-utilidad (ACU): En este análisis, los efectos de las opciones comparadas se miden en unidades de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (parámetros subjetivos). La utilidad se define como el bienestar subjetivo o percepción individual de los niveles de satisfacción (relacionados con la salud) obtenidos por los pacientes al adquirir, disfrutar o consumir determinados productos o prestaciones sanitarias. La combinación de las mediciones de la utilidad con la variable tiempo ha dado lugar a otros índices, siendo el más empleado el denominado AVAC (años de vida ajustados por calidad), que no es más que una medida bidimensional del bienestar que ajusta los años de vida según la utilidad asignada a los mismos, a causa de los estados imperfectos de salud, cuyo valor está comprendido entre 1 (salud perfecta) y 0 (muerte). El estudio de la CVRS ha ido en aumento durante esta última década y se han desarrollado numerosos instrumentos de medición. La clasificación más sencilla es la que distingue entre instrumentos genéricos (perfiles de salud y medidas de utilidad o preferencia) e instrumentos específicos. Los costes, como en cualquier análisis farmacoeconómico, se miden en unidades monetarias. La principal ventaja de este tipo de análisis es la posibilidad comparar diferentes tipos de intervenciones o programas sanitarios, integrando cantidad y calidad de vida de los pacientes.

c) Análisis coste-beneficio (ACB): En este análisis, los efectos de las opciones comparadas se miden en unidades monetarias (parámetros monetarios) y los costes, como en cualquier análisis farmacoeconómico, se miden también en

unidades monetarias. Es el tipo de estudio menos utilizado debido a la dificultad de transformar unidades de salud en términos monetarios, aunque existen algunos métodos de estimación, como son el método del capital humano, el método de las preferencias reveladas y el método de las preferencias expresadas (valoración contingente o disposición a pagar).

La presente revisión trata de reflexionar sobre algunos aspectos relacionados con la posible aplicación del análisis farmacoeconómico a la toma de decisiones en el campo de la farmacoterapia antirretroviral. Para ello, se analizarán dos aspectos relacionados con lo anterior:

a) Eficiencia del tratamiento antirretroviral: ¿Los elevados costes directos de la terapia antirretroviral se compensan con beneficios directos o indirectos?

b) Indicación y selección del tratamiento antirretroviral: ¿Se puede incluir el concepto de eficiencia en la indicación y/o selección del tratamiento antirretroviral?

EFICIENCIA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Tras 15 años de estudios clínicos con antirretrovirales efectuados en todos los estadios evolutivos de la infección por el VIH y utilizando los fármacos en monoterapia o en combinaciones de 2, 3 o más fármacos, puede establecerse que el tratamiento antirretroviral (TAR) con combinaciones de al menos 3 fármacos constituye, en la actualidad, el tratamiento de elección de la infección por el VIH, ya que retrasa la progresión clínica, disminuye los ingresos hospitalarios y los costes asociados y aumenta significativamente la supervivencia, hechos evidenciados desde el año 1996, con la incorporación a la práctica clínica de la terapia antirretroviral de alta actividad (TARGA)^{1,2,3,4,5}. Es decir, existe una sólida evidencia de la capacidad del TARGA de reducir ciertos eventos clínicos y epidemiológicos asociados a consumo de recursos. No obstante, está pendiente por determinar el grado de eficiencia del mismo.

Para aproximarnos a una respuesta, lo primero que debemos considerar es si existe un adecuado conocimiento de los costes asociados a esta patología que permita disponer de la información necesaria para el análisis farmacoeconómico.

Una revisión sobre el tema es la de Beck et al⁶ en la que revisan varias bases de datos de publicaciones científicas correspondientes al período 1981-1999, seleccionando aquellos artículos sobre análisis de costes en infección VIH y/o SIDA que cumplieran una serie de criterios metodológicos y de calidad. La selección final incluyó 54 estudios que incluían trabajos de estimación de costes directos, estudios de estimación de costes directos e indirectos y otros que evaluaban el impacto de la infección VIH en la productividad laboral. Las principales conclusiones de la revisión son que sólo parece existir evidencia sólida de costes directos en países desarrollados (de forma parcial), estableciendo la necesidad de desarrollar estrategias de imputación de costes directos e indirectos.

En dicha revisión no aparece ningún trabajo español, aunque han sido publicados algunos interesantes estudios. Antoñanzas et al⁷ desarrollan un modelo cuantitativo que integra características clínicas, epidemiológicas y de costes económicos del tratamiento de pacientes afectos de infección por el VIH y SIDA con objeto de establecer escenarios de evolución futura de la enfermedad y predecir el coste que el TAR supondrá para el sistema sanitario español en 1995. Para ello, diseñan un modelo basado en el cálculo de probabilidades que supone clasificar a los pacientes en tres fases: Temprana, intermedia y SIDA, estableciendo las relaciones de cambio entre las tres fases e incorporando los costes económicos de cada uno de los tratamientos.

El trabajo de Mompó et al⁸ tiene como objetivo elaborar y validar una base de datos que permita recoger información acerca de la evolución clínica y el consumo de recursos sanitarios de pacientes infectados por el VIH y obtener datos sobre costes de la utilización de recursos a partir de la información recogida durante el proceso de validación. En el mismo trabajo, revisan los datos de imputación de costes obtenidos por otros estudios en nuestro medio. Todos ellos suponen una primera aproximación al análisis de costes de esta enfermedad en nuestro país^{9,10}.

Una vez establecidas estrategias de imputación de costes similares a las comentadas, se debería poder establecer comparaciones con datos reales que permitieran responder a la pregunta inicial. Sin embargo, los estudios son escasos y poco generalizables. Un trabajo de interés es el de Tramarin et al¹¹ que realizan un estudio prospectivo, observacional de tipo caso-control y multicéntrico en 345 hospitales italianos y en dos diferentes cohortes de pacientes. Una cohorte en 1994 (pre-TARGA) y otra en 1998 (post-TARGA) analizando en ambas mortalidad, dependencia, calidad de

vida relacionada con la salud, uso de recursos sanitarios (Tabla 1) y costes directos (Tabla 2).

[TABLA 1] (Tramarin et al, 2004)

USO DE RECURSOS SANITARIOS	1994	1998
Días totales de hospitalización por paciente/año	29,3	10,8
Nº de ingresos hospitalarios por paciente/año	1,7	0,8
Estancia hospitalaria media (días)	28,1	12,6
Media de consultas ambulatorias por paciente/año	45,2	12,9

[TABLA 2] (Tramarin et al, 2004)

	1994	1998
Costes ingresos	6.973 (45,3%)	2.995 (26,1%)
Costes ambulatorios	5.113 (33,2%)	1.187 (10,4%)
Costes Atención Domiciliaria	1.342 (8,7%)	-
TAR	1.962 (12,8%)	7.283 (63,5%)
COSTES TOTALES	15.390	11.465

El desarrollo de estudios con resultados similares a éste podrían permitir afirmar que el tratamiento antirretroviral es eficiente, considerando todos los costes y los beneficios asociados al mismo. No obstante, es necesario mejorar la imputación de costes y sería deseable que se desarrollaran modelos cuantitativos que permitan configurar escenarios de evolución futura de la enfermedad y de los costes asociados a la misma. Es decir, la determinación de la eficiencia del TAR debe tener como objetivo planificar la asistencia sanitaria con un criterio más racional y predecir el impacto económico de la evolución de la terapia antirretroviral (nuevos fármacos o estrategias) para el sistema de salud.

INDICACIÓN Y SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Las recomendaciones actuales establecen que el TAR debe hacerse con combinaciones de al menos tres fármacos que incluyan dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y uno o dos inhibidores de proteasa (IP) o un inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN), o bien tres ITIAN constituye el tratamiento de elección de la infección por VIH. La elección de un régimen antirretroviral determinado debe individualizarse en cada paciente basándose en sus potenciales ventajas e inconvenientes, teniendo en cuenta factores relacionados con la situación basal del paciente, adherencia, complejidad de la posología, efectos adversos a corto, medio y largo plazo, potenciales interacciones farmacológicas y futuras opciones terapéuticas que se reservan en caso de fracaso terapéutico⁽¹²⁾. En cualquier caso y para las diferentes situaciones clínicas del paciente VIH existen diferentes alternativas de tratamiento de combinación antirretroviral, siendo los criterios de selección de las mismas muy variables. Así mismo, es posible afirmar que cada esquema de combinación presenta diferente perfil de reacciones adversas también diferente y que requiere diferente manejo clínico. Aunque las decisiones de tratamiento en el caso de la terapia de rescate están muy condicionadas por factores tales como resistencias, adherencia o toxicidad, es probable que, en el caso del paciente no tratado o en la situación de primer fracaso terapéutico, pudiera incluirse el concepto de eficiencia en la toma de decisiones tanto en la selección del esquema de tratamiento antirretroviral a emplear como en la decisión de iniciar el mismo.

En primer lugar, se debe reflexionar sobre la medida de los resultados del tratamiento antirretroviral. Las principales variables intermedias manejadas en los ensayos clínicos son la respuesta virológica (% de pacientes con carga viral plasmática indetectable o magnitud logarítmica de la reducción de la misma) y la respuesta inmunológica (aumento del recuento de linfocitos CD4+). Existen estudios epidemiológicos sólidos que han permitido establecer el riesgo de progresión a SIDA y la mortalidad de los pacientes con infección VIH en función de la carga viral y del número de linfocitos CD4+¹⁵. De esta forma se pueden obtener estimaciones de años de vida ganados (AVG) que permita realizar análisis coste-eficacia/efectividad e introduciendo medidas de calidad de vida relacionada con la salud (Años de vida ajustados por calidad o AVACs) realizar análisis coste-utilidad.

Este planteamiento ha permitido incorporar, por ejemplo, el concepto de eficiencia a la decisión de iniciar el TAR en el paciente no tratado cuando su recuento linfocitario se sitúa entre 200 y 350 cél/ μ L. En este escenario, no se ha observado una clara diferencia en la respuesta inmunológica y/o virológica ni clínica entre los pacientes que inician el TAR cuando los linfocitos CD4+ están entre 200 y 350 células/ μ L y aquellos que lo inician cuando los linfocitos CD4 son superiores a 350 células/ μ L. En algún estudio se ha observado una mayor tendencia a la progresión en los pacientes que inician el TAR cuando los linfocitos CD4+ están entre 200 y 350 células/ μ L. Por ello, las recomendaciones actuales establecen que en los pacientes con linfocitos CD4+ entre 200 y 350 células/ μ L se debe recomendar el inicio de TAR en la mayoría de las ocasiones. No obstante, se podría diferir en aquéllos con recuentos de linfocitos CD4+ que se mantienen de manera estable en una cifra próxima a 350 células/ μ L y con CVP baja, debiéndose valorar siempre individualmente el inicio del TAR debe teniendo en cuenta las consideraciones previas. Schackman et al¹⁴ tratan de aportar algún elemento más a la toma de decisiones realizando un análisis coste-efectividad entre TAR precoz (350 cél/ μ) y TAR tardío (200 cél/ μ), analizando los resultados en AVACs y obteniendo un ratio coste-eficacia incremental de 7.000 euros por unidad adicional de eficacia (AVAC) al pasar de TAR tardío a TAR precoz.

En cuanto al tratamiento antirretroviral en las diferentes situaciones clínicas (infección aguda o crónica) existen diferentes alternativas de tratamiento de combinación antirretroviral, siendo los criterios de selección de las mismas muy variables. El análisis de los costes directos es también variable (como ejemplo, ver la Tabla 3 que describe los costes del tratamiento antirretroviral para las terapias actualmente indicadas en el paciente no tratado). Así mismo, es posible afirmar que cada esquema de combinación presenta diferente perfil de reacciones adversas también diferente y que requiere diferente manejo clínico y, probablemente, 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 resistencias, adherencia o toxicidad, es probable que, en el caso del paciente no tratado o en la situación de primer fracaso terapéutico, pudiera incluirse el concepto de eficiencia (relación coste/resultados) en la toma de decisiones en la selección del esquema de tratamiento antirretroviral a emplear. Esta idea ha sido aplicada por algunos autores en trabajos de análisis farmacoeconómico aplicado al TAR¹⁵.

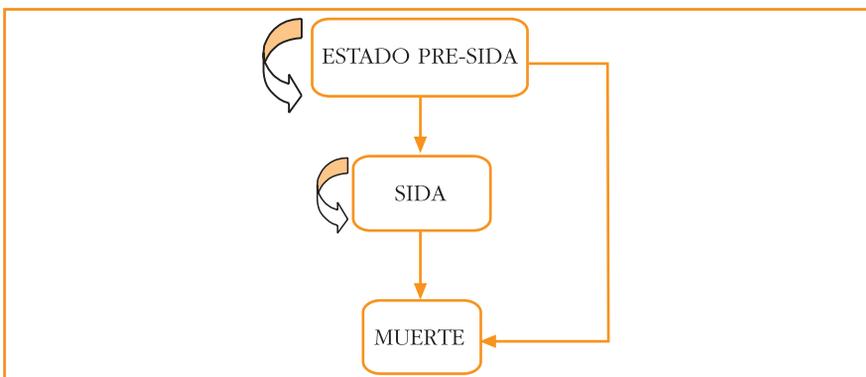
**[TABLA 3] Coste TAR (euros/48 semanas)
Indicaciones en el paciente no tratado**

	AZT	TNF	D4T	ABC
EFV+3TC	7.384	9.160	7.350	8.400
LOP/r+3TC	8.694	-	8.661	-

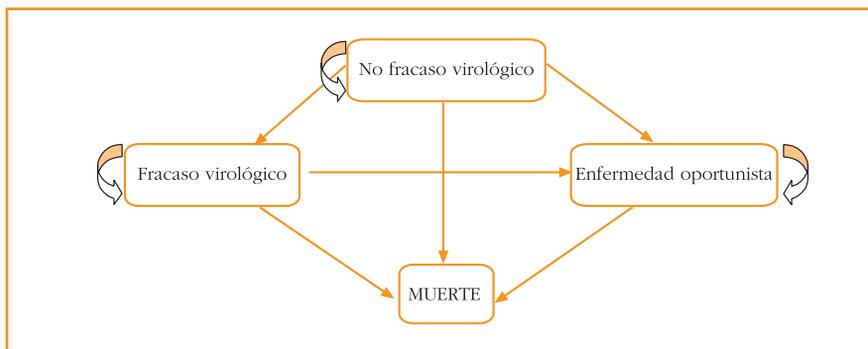
EFV: Efavirenz. 3TC: Lamivudina. TNF: Tenofovir. D4T: Estavudina. ABC: Abacavir. LOP/r: Lopinavir+ritonavir.

En cuanto al análisis de decisión a emplear, es probable que la modelización del pronóstico de un paciente con infección VIH responda mejor a un modelo de Markow. En su aplicación práctica se considera que el paciente puede encontrarse en un número finito de estados de salud (estados de Markow), de forma que cualquier modificación significativa de los mismos puede ser modelizada como transiciones de un estado a otro, con sus respectivas probabilidades. El horizonte temporal del análisis se divide en períodos de tiempo (ciclos de Markow) y a cada estado se le asigna una utilidad que contribuye al pronóstico general en función de la duración de cada ciclo y de la permanencia del paciente en cada estado. Las Figuras I y II describen algunos de los modelos de Markow empleados en diversos análisis farmacoeconómicos aplicados al campo de la terapia antirretroviral^{16,17}.

[Figura I] Modelo de Markow empleado en análisis farmacoeconómico del tratamiento antirretroviral (Cook J et al)



[Figura 2] Modelo de Markow empleado en análisis farmacoeconómico del tratamiento antirretroviral (Badía X et al)



CONCLUSIONES

1º Introducir el criterio de eficiencia en relación con la terapia antirretroviral pudiera ser factible como ayuda a la toma de decisiones puesto que disponemos de un escenario formado por múltiples alternativas de tratamiento y consumo de recursos posiblemente diferentes. Se dispone además de información epidemiológica de calidad que permite transicionar desde variables intermedias (viroológicas e inmunológicas) a variables finales de evolución a SIDA y mortalidad.

2º Se dispone de medidas específicas de calidad de vida relacionada con la salud en el paciente VIH, aunque permanece por resolver la cuestión de si las herramientas disponibles tienen la suficiente sensibilidad para discriminar entre diferentes tipos de TAR o modalidades del mismo.

3º Es necesario profundizar en los modelos de imputación de costes y en el desarrollo de técnicas de análisis de decisión adaptadas al curso clínico de la infección por VIH y SIDA, que generalmente va a responder mejor mediante modelos de decisión de tipo markowiano.

4º 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres RA, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. *N Engl J Med* 1997;336:1531-2.
2. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
3. Paul S, Gilbert HM, Ziecheck W, Jacobs J, Sepkowitz KA. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. *AIDS* 1999;13:415-8.
4. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352:1725-30.
5. Alberdi JC, López-Gay D, Ferreras A, Nieto E. Descenso brusco de la mortalidad por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1998;110:679.
6. Beck EJ, Miners AH, Tolley. The cost of HIV treatment and care. A global review. *Pharmacoeconomics*. 2001 Jan;19(1):13-39.
7. Antoñanzas F, Antón F, Juárez C. Cálculos de los costes del SIDA en España mediante técnicas de simulación. *Medicina Clínica* 1995;104:568-572.
8. Mompó C, Abbas I, Santín M, Rovira J, Antón F, Tomás C, Antoñanzas F. La utilización de recursos sanitarios en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: creación de una base de datos y obtención de resultados de costes. *Gac Sanit* 2000;14(1):39-47.
9. Santín M, Rovira J, Capdevila O, Podzamczar D, Corbella X, Gudíol F. Estimación de los costes de asistencia sanitaria a los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital universitario de Cataluña. *Rev Clín Esp* 1998;7:429-32.
10. Rovira J, López G, Roman A, Santín M, Badía X. Els costos de l'assistència sanitària als malalts infectats per VIH i la SIDA: una aproximació empírica. *Salut Catalunya* 1992;6:139-44.
11. Tamarin A, Camprostrini S, Postma MJ, Calleri G, Tolley K, Parise N, de Lalla F; The Palladio Study Group. A multicentre study of patient survival, disability, quality of life and cost of care: among patients with AIDS in northern Italy. *Pharmacoeconomics* 2004;22(1):43-53.
12. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, Iribarren JA, González J 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 en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(6):244-303.
13. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:929-938.
14. Schackman BR, Freedberg KA, Weinstein MC, Sax PE, Losina E, Zhang H, Goldie SJ. Cost-effectiveness implications of the timing of antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Arch Intern Med* 2002; 162(21):2478-86.

15. 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 Mar 15;344(11):824-31.
16. Cook J, Dasbach E, Coplan P, Markson L, Yin D, Meihohm 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(6)499-508.
17. Serrano D, Magaz S, Badía 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).