

Análisis coste-eficacia de tenofovir *versus* zidovudina en terapia combinada con efavirenz y lamivudina para el tratamiento de VIH en pacientes no pretratados

L. C. Fernández Lisón, E. Pujol de la Llave, A. Hevia Alonso¹, M. T. Garrido Martínez, C. Bocanegra Martín

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. ¹Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla

Resumen

Objetivos: Evaluar los regímenes en pacientes no pretratados de tenofovir + lamivudina + efavirenz *versus* zidovudina + lamivudina + efavirenz mediante un estudio coste-eficacia.

Métodos: Se diseñó un árbol de decisiones. Se estimó la eficacia a través de ensayos clínicos. Para valorar la medida sobre los resultados de la salud se consideró la carga viral y los CD4. Se consideraron costes asistenciales y de tratamiento, y se realizó un análisis de sensibilidad univariante.

Resultados: El régimen con tenofovir tendría un coste anual, en caso de ser efectivo, de 10.116,61 €, mientras que si existe fallo terapéutico el coste sería de 12.140,40 €. El régimen que incluye zidovudina tendría un coste anual de 7.470,36 € en caso de ser efectivo, y un coste de 8.964,90 €, en caso de fallo terapéutico. El coste de pasar al régimen que incluye tenofovir supone 14.765,86 € al año por paciente adicional con carga viral indetectable. En 3 años, el coste anual esperado es de 8.765,83 € para el régimen que incluye tenofovir frente a 8.894,36 € del régimen que incluye zidovudina.

Conclusión: El régimen que incluye zidovudina es menos costoso a corto plazo que el que incluye tenofovir. Si ampliamos el horizonte del estudio, los dos regímenes se equiparan económicamente.

Palabras clave: Antirretrovirales. Estudio coste-eficacia. Evaluación económica. Sida.

Fernández Lisón LC, Pujol de la Llave E, Hevia Alonso A, Garrido Martínez MT, Bocanegra Martín C. Análisis coste-eficacia de tenofovir versus zidovudina en terapia combinada con efavirenz y lamivudina para el tratamiento de VIH en pacientes no pretratados. Farm Hosp 2005; 29: 11-17.

Este trabajo ha sido presentado parcialmente como comunicación oral en el VI Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, celebrado en Huelva en 2004.

Recibido: 29-03-2004
Aceptado: 22-12-2004

Correspondencia: Luis Carlos Fernández Lisón. C/ Cartaya, 15, 3 D. 21002 Huelva. e-mail: luisclfl@mixmail.com

Summary

Objectives: To assess tenofovir + lamivudine + efavirenz *versus* zidovudine + lamivudine + efavirenz in treatment-naive patients using a cost-effectiveness analysis.

Methods: A decision tree was designed. Effectiveness was estimated from clinical trials. Viral load and CD4 cells count were chosen as endpoints for health outcome. Both healthcare and treatment costs were considered, and univariate sensitivity tests were performed.

Results: The regimen including tenofovir would have a yearly cost of € 10,116.61 when effective, and of € 12,140.40 in case of therapeutic failure. The regimen including zidovudine would have a yearly cost of € 7,470.36 when effective, and of € 8,964.90 in case of therapeutic failure. The cost of switching to the regimen with tenofovir represents € 14,765.86 per year per additional patient with non-detectable viral load. After 3 years, the expected yearly cost is € 8,765.83 for the regimen including tenofovir *versus* € 8,894.36 for the regimen including zidovudine.

Conclusion: The regimen including zidovudine is less costly in the short run when compared to the regimen including tenofovir. Both regimens become financially similar when extending the study horizon.

Key words: Antiretrovirals. Cost-effectiveness study. Financial assessment. AIDS.

INTRODUCCIÓN

En el año 2003, la epidemia del sida se cobró la vida de más de tres millones de personas en el mundo, y se estima que cinco millones se infectaron por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con lo que la cifra de personas que viven con el virus en todo el mundo se eleva a 40 millones¹.

Los recursos sanitarios destinados a los pacientes con infección por el VIH, han ido creciendo progresivamente durante las últimas dos décadas. En cuanto a las estrategias

de tratamiento se ha pasado de la monoterapia a la terapia múltiple denominada tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), originando un aumento muy considerable de los costes. Al mismo tiempo, se ha conseguido reducir notablemente la progresión de la enfermedad, lo que implica una disminución en ciertos tipos de costes, como los hospitalarios, y un aumento de la calidad de vida de los pacientes afectados. Por este motivo, es importante considerar costes directos e indirectos en la patología para obtener un coste total lo menos sesgado posible².

Son ya numerosos los antirretrovirales comercializados en nuestro país para combatir el VIH. Uno de los últimos es el tenofovir (Viread®), que constituye el único análogo nucleotídico comercializado hasta el momento en la terapia antirretroviral. Su administración en toma única, perfil de seguridad óptimo y sus escasas resistencias, son algunas de las ventajas de este fármaco, que ha pasado a formar parte de la primera línea de tratamiento en la terapia frente al VIH dentro del TARGA.

El comienzo del tratamiento en pacientes tanto no tratados previamente (pacientes *naive*), como pretratados, ha ido cambiando con el tiempo, fruto del mayor conocimiento de la enfermedad y los fármacos, evidenciándose variaciones trascendentales en el pronóstico de la enfermedad y en la evolución de la epidemia. Actualmente, el comienzo de la terapia se realiza en todos los pacientes sintomáticos y en aquellos asintomáticos cuyos niveles de CD4 están por debajo³ de 200 células/mm³. De todos modos, hay que valorar la situación individual de cada paciente y sopesar la actuación clínica según las circunstancias y el criterio médico.

Las directrices para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados por VIH de noviembre de 2003, establecen como regímenes basados en análogo no nucleósido de elección en mujeres no embarazadas, a las combinaciones efavirenz, lamivudina, zidovudina (EFV + 3TC + ZDV) y efavirenz, lamivudina, tenofovir (EFV + 3TC + TNF)³.

En el seguimiento de la infección por el VIH y valoración de sus costes, debemos considerar múltiples factores que condicionan la evolución de la enfermedad, entre estos, destacan la evolución de los linfocitos CD4, la carga viral o desarrollo de enfermedades oportunistas, que nos van a evidenciar la eficacia de un tratamiento u otro y se deben determinar costes relacionados con los mismos aparte de los asistenciales y los del tratamiento en sí^{4,5}.

En este sentido, es de gran utilidad el seguimiento de un grupo de pacientes durante un periodo de tiempo continuado que permita cuantificar la variación de estos factores, con el fin de elaborar una cohorte que sirva de base de datos en la estimación de costes. Existen algunas cohortes de pacientes con infección por VIH que nos permiten estimar los costes asociados a la enfermedad, como la de los estudios de Rovira, Santín o Mompó en España; en esta última se basan algunas de las estimaciones de coste del estudio, así como otras cohortes en otros países como Gran Bretaña o EE.UU.⁶⁻¹⁰.

El análisis de coste-eficacia se emplea cuando existe un resultado de interés común a las alternativas en consideración pero la eficacia de las alternativas, al igual que los costes, son diferentes. Es el tipo de evaluación económica más utilizado en el ámbito sanitario, tal vez porque el tipo de comparaciones que realiza es intuitivamente aceptable en atención sanitaria y por su facilidad de aplicación a programas muy dispares que tengan un resultado común¹¹.

El objetivo de este estudio es evaluar los regímenes en pacientes no pretratados de tenofovir + lamivudina + efavirenz *versus* zidovudina + lamivudina + efavirenz, mediante un estudio coste-eficacia.

MÉTODOS

El análisis de decisión se ha realizado mediante la utilización de un árbol de decisiones basado en las guías de actuación clínica (Fig. 1). El árbol posee dos ramas principales que analizan el inicio del tratamiento con esquema de tenofovir o zidovudina respectivamente. Una vez iniciado el tratamiento, si este no es suficientemente eficaz o aparecen efectos adversos, se considera como tratamiento de rescate un régimen basado en inhibidor de la proteasa.

Los valores de eficacia se obtuvieron a través de varios ensayos clínicos. Sólo se tuvieron en cuenta aquellos que incluían los regímenes del origen de estudio con el fin de aproximarnos más a las condiciones hipotéticas del análisis. En el caso del tenofovir, sólo se dispone de un ensayo clínico, estudio 903, que dio lugar a la aprobación del tratamiento en pacientes *naive* de este fármaco¹². Para el régimen que incluye zidovudina se optó por tomar como valores de eficacia los del estudio 006¹³, ya que el ensayo de Gregory y cols.¹⁴, que también valora el régimen de zidovudina + lamivudina + efavirenz, se realiza en pacientes pretratados alejándose del origen de este estudio. Dichos ensayos clínicos se recogen en la tabla I. En consecuencia, los resultados de la salud se basan en la evidencia de la eficacia de los ensayos.

Para valorar la medida sobre los resultados de la salud, se consideraron la carga viral y los CD4. Ambas son variables de tipo intermedio, procedentes directamente de los ensayos clínicos. No obstante en el presente estudio se tomó como eficacia del tratamiento, el porcentaje de pacientes que negativizaron la carga viral (< 400 copias/ml), aumentaron sus niveles de CD4 y no precisaron cambio de tratamiento por ineficacia o efecto adverso.

En la primera parte del estudio se calculó el coste total (asistencial más farmacológico), el coste esperado, la razón coste-efectividad y el coste por NNT "*number needed to treat*" (número de pacientes que hay que tratar para obtener una unidad adicional de eficacia). Se utilizó una calculadora de NNT para la obtención del mismo, a partir de los resultados considerados¹⁵.

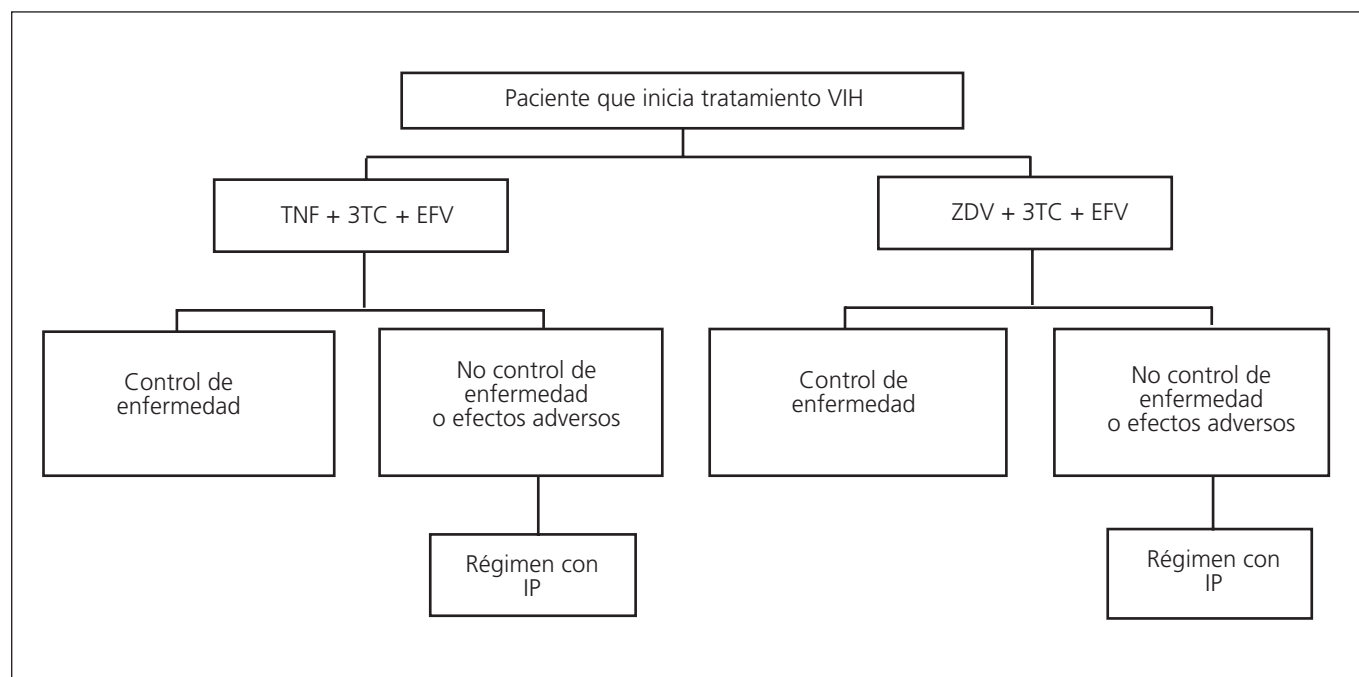


Fig. 1. Esquema de árbol de decisión utilizado. *EFV: efavirenz; 3TC: lamivudina; TNF: tenofovir; ZDV: zidovudina; IP: inhibidor de la proteasa.

Tabla I. Resultados de los ensayos clínicos considerados en el estudio

Ensayo clínico	Brazo de estudio y características del mismo	Eficacia (% de pacientes)	Incremento de CD4	Eventos adversos
Estudio 903 ¹² (abierto, multicéntrico, aleatorizado)	<i>Pauta del tratamiento</i> Tenofovir + lamivudina + efavirenz N = 299 pacientes <i>naïve</i> Duración: 48 semanas 74% varones Edad: 36 (18-64) CD4 cel/mm ³ = 273 (3-956) CV log copias/ml = 4,78 (3,49-6,51) <i>Pauta control</i> Indinavir + zidovudina + lamivudina Efavirenz + indinavir	<i>Variable principal</i> Disminución de la carga viral < 400 copias/ml: 87% (p < 0,05) <i>Variable secundaria</i> Disminución de la carga viral < 50 copias/ml: 82% (p < 0,05)	169 cel/mm ³	6%
Estudio 006 ¹³ (doble ciego, multicéntrico, aleatorizado)	<i>Pauta del tratamiento</i> Zidovudina + lamivudina + efavirenz N = 154 pacientes <i>naïve</i> Duración: 48 semanas 88% varones Edad: 36,5 (28-50) CD4 cel/mm ³ = 350 (35-1.234) CV log copias/ml = 4,78 (3,49-6,51) <i>Pauta control</i> Estavudina + lamivudina + efavirenz	<i>Variable principal</i> Disminución de la carga viral < 400 copias/ml: 70% (p < 0,05) <i>Variable secundaria</i> Disminución de la carga viral < 50 copias/ml: 64% (p < 0,05)	201 cel/mm ³	4,5%

Se consideró como medida de eficacia únicamente el porcentaje de pacientes que disminuyeron la carga viral por debajo de 400 copias/ml, el 87% en el caso del régimen que incluye tenofovir y el 70% en el que incluye zidovudina.

En cuanto a los costes, se ha realizado la estimación de la evaluación económica desde el diagnóstico hasta cum-

plir los doce meses de tratamiento (periodo de valoración de los efectos en los ensayos clínicos considerados). En los asistenciales se ha considerado la necesidad de 4 visitas médicas (revisión cada 3 meses) y la realización de pruebas analíticas para llevar a cabo el seguimiento de la enfermedad. En caso de iniciar terapia de rescate, el cam-

bio de tratamiento, si fuera necesario, se realizará a partir del sexto mes. En caso de cambio de tratamiento, se realiza una visita médica y analítica adicional para evaluar la efectividad del nuevo fármaco utilizado.

En relación con los estudios complementarios, se consideró en cada visita una analítica básica (hemograma completo, bioquímica que incluya glucemia, uremia, creatinemia, iones, perfil hepático completo, amilasa y lípidos), recuento de linfocitos CD4 y carga viral plasmática, dejando de lado otras pruebas más específicas de un determinado estado clínico del paciente¹⁶. La relación de costes asistenciales referentes a pruebas diagnósticas y visitas médicas, se ha obtenido a partir de los datos de gestión analítica de la unidad de estadística de nuestro hospital (Tabla II).

Tabla II. Relación de costes asistenciales en €

Actividad	Coste (€)
Primera consulta medicina interna infecciosos	149,00
Consultas sucesivas medicina interna infecciosos	89,40
Hemograma	3,20
Glucosa	0,40
Urea	0,60
Creatinina	0,25
Potasio	0,79
Sodio	0,79
Fosfatasa alcalina	0,40
Transaminasa GOT AST	0,24
Transaminasa GPT ALT	0,24
Bilirrubina total	0,30
Amilasa	0,99
Colesterol total	0,60
Triglicéridos	0,45
Recuento de linfocitos CD4	6,50
Carga viral plasmática	45,00

El coste de los medicamentos se ha obtenido del precio de venta del laboratorio (PVL) más IVA para cada presentación de los fármacos analizados según la lista de precios de cada laboratorio. En la tabla III se representan los costes de adquisición de los fármacos y el coste por día de tratamiento. En el caso de la zidovudina se ha optado por la especialidad genérica de menor precio y a dosis de 300 mg cada 12 horas.

En el caso de fracasar, el tratamiento se instauró un tratamiento que incluye un inhibidor de la proteasa como indica el árbol de decisión, lo que supone un incremento de coste añadido. Para estimar este se tomó el valor de un 20% de incremento basándose en el estudio de Velasco, al que se añadió el coste adicional de una visita médica y analítica¹⁷.

En cuanto a la tasa de descuento, se consideró constante durante todo el horizonte temporal del estudio como recomienda el proyecto europeo HARMET¹⁸. Debido al estrecho tiempo de estimación del estudio y asumiendo la constante variabilidad en la estrategia antirretroviral, se ha considerado una tasa de descuento del 0% (no des-

Tabla III. Costes de adquisición de los tratamientos en €

Fármaco	PVL + IVA	Coste/día
<i>Tenofovir</i>		
Viread® 245 mg (30 comp.)	319,8	10,66
<i>Zidovudina</i>		
Zidovudina Combino Pharm® 300 mg (300 cáp.)	512,62	3,41
<i>Efavirenz</i>		
Sustiva® 600 mg (30 comp.)	293,59	9,78
<i>Lamivudina</i>		
Epivir® 300 mg (30 comp.)	156,37	5,21

cuento). La tasa de actualización apropiada es un tema controvertido al no existir ningún patrón exacto sobre si se deben o no descontar los resultados y qué tasa aplicar¹⁹. Existen autores que sugieren que la tasa de descuento sea cercana al 0%^{20,21}. No obstante, en el análisis de sensibilidad se utilizará una tasa de descuento estándar inicial del 5% como en muchos de los estudios realizados de coste-efectividad, y del 3% como sugieren otros autores con objeto de comparar los estudios en sí^{22,23}.

En una segunda parte del estudio se abordan otros costes asociados a la patología:

1. Coste relacionado con el desarrollo de enfermedades oportunistas: íntimamente ligado a los valores de CD4. Para su estimación se han tomado los datos de un estudio de cohorte multicéntrico de pacientes VIH, donde se calcula la probabilidad de desarrollar enfermedad oportunista en relación con los niveles de CD4²⁴ (Tabla IV). Se toma como referencia un hipotético paciente con niveles de CD4 como los de la media de los ensayos (273 cél./mm³ en régimen de tenofovir y 350 cél./mm³ en régimen de zidovudina), y que experimente un incremento de CD4 similar a la media de los mismos a las 48 semanas (169 cél./mm³ en tenofovir y 201 cél./mm³ en zidovudina). De este modo, se calculó una probabilidad hipotética de infección oportunista y se consideró un valor de coste constante para cada enfermedad, debido a la imposibilidad de encontrar en la literatura científica un coste predefinido atribuible a estas.

2. Costes asociados a la cronicidad del sida: se amplió el horizonte del estudio para estimar la potencial morbimortalidad de los enfermos de sida; en este punto se procedió de forma similar al estudio de Antoñanzas²⁵. Se tomó como referencia el estudio de Mellors que analizó a 1.604 pacientes con VIH, estudió sus cargas virales y describió las relaciones con la supervivencia y la progresión de la infección²⁶. Se consideraron dos grupos:

— Pacientes con carga viral < 500 copias/ml donde se estima que el 1,6% progresará a sida en tres años de seguimiento y el 0,9% fallecerá por sida en 6 años.

— Pacientes con carga viral > de 500 copias/ml donde se estima que el 2,0% progresarán a sida en tres años de seguimiento y el 6,3% fallecerán por sida en 6 años. Para este grupo se tomó el valor de los porcentajes de Mellors para pacientes de 501 a 3.000 copias/ml.

Tabla IV. Probabilidad en tanto por uno de infección oportunista en una semana, en relación con los niveles de CD4²⁴

Valores de CD4	Probabilidad de infección oportunista				
	<i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Mycobacterium Avium complex</i>	<i>Toxoplasmosis</i>	<i>Citomegalovirus</i>	Infección fúngica
0-50/mm ³	0,03700	0,01220	0,00270	0,01857	0,01123
51-100/mm ³	0,03100	0,00375	0,00140	0,00523	0,00591
101-200/mm ³	0,009600	0,001010	0,000670	0,002140	0,001350
201-300/mm ³	0,003730	0,000220	0,000420	0,000580	0,000290
301-500/mm ³	0,000850	0,000065	0,000092	0,000129	0,000276
> 500/mm ³	0,000410	0,000059	0,000029	0,000059	0,000088

Para la estimación de costes añadidos, se contabilizaron datos de la base de datos del estudio de Mompó que establece un valor de 8.438 € por año y paciente de VIH (no sida), y 22.880 € anuales para los pacientes declarados de sida⁸.

Por último, se realizó un análisis de sensibilidad simple univariante, a partir de la evaluación económica inicial, variando los resultados de efectividad del régimen que incluye tenofovir y observando en qué magnitud puede esta modificar los resultados y las modificaciones de los mismos, basándose en las diferentes tasas de descuento.

RESULTADOS

En la tabla V se detalla la relación de costes totales atribuibles por paciente después de 48 semanas de tratamiento, considerando costes asistenciales y farmacológicos, distribuidos dependiendo de si el régimen considerado resulta inicialmente eficaz, o si existe fallo terapéutico, por lo que se instauraría rescate con un inhibidor de la proteasa.

En base a los resultados de la tabla V y considerando la eficacia del ensayo 903, el coste esperado a las 48 semanas para el régimen que incluye tenofovir es de 10.379,70 €. Mientras que considerando la eficacia del ensayo 006, el coste esperado a las 48 semanas para el régimen que incluye zidovudina es de 7.918,72 €. Y por lo tanto, la diferencia de costes entre ambas estrategias es de 2.460,97 €.

La razón coste-efectividad (RCE) para el régimen que incluye tenofovir es de 11.930,69 € frente a 11.312,45 € del régimen de zidovudina.

En cuanto al coste-efectividad incremental (CEI), calculando un NNT aproximado igual a 6, el coste incremental,

es decir, el coste necesario para conseguir un paciente controlado adicional (carga viral < 400 copias/ml) con el régimen de tenofovir es de 14.765,86 €.

Estos resultados muestran que al cabo de 48 semanas, el coste por paciente controlado presenta diferencias a favor de la rama de zidovudina, que resultaría el régimen más económico en el tratamiento de inicio.

Si aparte de estos costes consideramos otros atribuibles al desarrollo de enfermedades oportunistas, se produciría un coste añadido en el régimen terapéutico de tenofovir sobre el coste total inicial calculado. Teniendo en cuenta los valores de los ensayos clínicos iniciales, para el régimen con tenofovir, se utilizarían las probabilidades de 301-500/mm³ y para el régimen de zidovudina las de > 500/mm³ de la tabla IV. Por lo que atribuyendo a estas probabilidades un coste asociado constante de cada enfermedad, el régimen basado en zidovudina seguiría siendo el más económico. Debido a la imposibilidad de encontrar en la literatura científica un coste predeterminado atribuible a cada enfermedad, no se especifican los valores absolutos de los costes.

Si aumentamos el horizonte del estudio a 3 y 6 años, se obtiene que en el régimen de tenofovir el 2,27% progresaría a sida en 3 años y el 3,13% fallecería por sida en el transcurso de 6 años, a diferencia de un 3,16 y 6,06% en el régimen que incluye zidovudina. Aplicando los valores de Mompó encontramos que a los 3 años, el gasto estimado anual es de 8.765,83 € por paciente para el régimen de tenofovir frente a 8.894,36 € del régimen de zidovudina⁸. El estudio de Mellors también mide la mortalidad de los enfermos de sida durante 6 años en función de la carga viral, pero de forma análoga al estudio de Antoñanzas se ha mantenido a la totalidad de los pacientes para el cálculo de costes^{25,26}.

Tabla V. Relación de costes totales después de 48 semanas de tratamiento (datos en €)

Régimen	Terapia eficaz			Fallo terapéutico (rescate con un inhibidor de la proteasa)		
	Costes asistenciales	Costes farmacológicos	Total	Costes asistenciales	Costes farmacológicos	Total
TNF + 3TC + EFV	754,36	9.362,25	10.116,61	905,7	11.234,70	12.140,40
ZDV + 3TC + EFV	754,36	6.719,00	7.470,36	905,7	8.059,20	8.964,90

El análisis de sensibilidad, variando la efectividad del esquema que incluye tenofovir, se observa en la representación gráfica (Fig. 2). Los datos de coste están tomados a partir de la evaluación económica inicial, sin contemplar supuestos posteriores. Se observa que para que el régimen que incluye tenofovir sea igual de económico que el que incluye zidovudina, necesita presentar una efectividad del 92%, un 5% mayor que la eficacia clínica del estudio 903¹².

La tabla VI muestra la variación de resultados si aplicamos una tasa de descuento en el estudio. De este modo se descuentan los costes futuros a una tasa de descuento del 3 y 5% por año, siendo estas muy utilizadas en la literatura de evaluación económica.

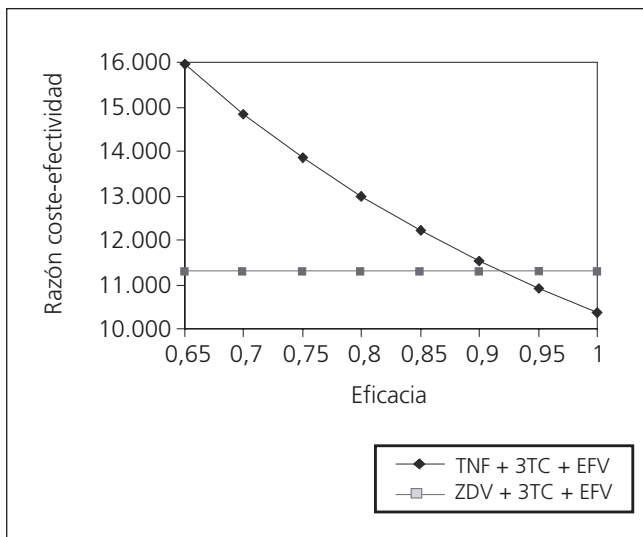


Fig. 2. Análisis de sensibilidad variando la efectividad del régimen TNF + 3TC + EFV.

Tabla VI. Análisis de sensibilidad. Cambios del coste incremental en función de la tasa de descuento

Esquema	Coste incremental con 0%*	Coste incremental con 3%*	Coste incremental con 5%*
TNF + 3TC + EFV versus ZDV + 3TC + EFV	14.765,86 €	14.322,88 €	14.027,56 €

*Tasa de descuento para coste y año.

DISCUSIÓN

Es difícil llevar a cabo estudios farmacoeconómicos en sida debido a la complejidad del tratamiento y la patología, así como al gran número de factores que se pueden considerar a la hora de atribuir costes tanto directos como indirectos.

De los resultados, se deriva que teniendo en cuenta los costes asociados al diagnóstico y tratamiento, el régimen que incluye zidovudina es más económico a corto plazo que el que incluye tenofovir. El coste incremental de 14.765,86 € en el periodo de un año, ayuda a la hora de decidir el comienzo de tratamiento con un régimen u otro.

Si ampliamos el horizonte del estudio y se considera un incremento de costes por futuras apariciones de enfermedades oportunistas, de nuevo es el régimen de zidovudina el que resulta más económico.

Sin embargo, si se consideran los costes asociados a la cronicidad del sida, en base a los mejores resultados de eficacia de tenofovir en los ensayos clínicos, los dos regímenes se equiparan económicamente.

Hay que considerar que el conjunto de resultados presentado ha necesitado del establecimiento de varios supuestos de trabajo citados con anterioridad, que pueden añadir incertidumbre al análisis. En principio, habría que considerar que el análisis se basa en dos ensayos paralelos y no en un solo ensayo comparativo, por tanto, el diseño de los mismos y las diferencias en las características basales de los pacientes, pueden influir en los diferentes resultados de eficacia. En este apartado, también habría que citar que el coste obtenido del estudio de Mompó corresponde a un periodo en el que sólo se aplicaba mono y biterapia, y que el coste en la actualidad posiblemente será mayor. También en los costes asociados a la cronicidad del sida se asume que la eficacia del TARGA es la misma que en las 48 semanas iniciales de los ensayos considerados. No obstante, también hay que considerar que en estos supuestos, el sesgo es común para ambas opciones de comparación⁸.

Por otro lado, no se ha valorado el coste que supondría los efectos adversos en el régimen de tenofovir (6% en el estudio 903) frente a zidovudina (4,5% en el estudio 006 y 12,9% en el estudio de Gregory K y cols.). Debido a los valores similares de los ensayos clínicos considerados (903 y 006), es difícil establecer un coste añadido que se derive de estos a una u otra opción. Sin embargo, el resultado sería sustancialmente más favorable para tenofovir si lo comparamos con el estudio de Gregory y cols., lo que supondría un menor coste derivado de los efectos adversos para este régimen¹²⁻¹⁴.

Es necesaria la realización de estudios comparativos directos de ambas estrategias, así como la evaluación de otros indicadores de efectividad, como la supervivencia o la calidad de vida (menor número de reacciones adversas), para optar por una opción u otra.

Aunque es difícil establecer un límite temporal preciso para definir qué régimen terapéutico debe considerarse más coste-efectivo, es necesario reflexionar sobre la utilización inicial del régimen que contiene tenofovir, inicialmente más costoso pero más económico a largo plazo.

Bibliografía

1. Situación de la epidemia de sida: diciembre de 2003. ONUSIDA/OMS-2003.
2. Bozzette SA, Joyce G, McCaffrey DF, Leibowitz AA, Morton SC, Berry SH, et al. Expenditures for the care of HIV-infected patients in the era of highly antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 817-23.
3. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Noviembre, 2003. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
4. Rietmeijer CA, Davidson AJ, Foster CT, Cohn DL. Cost of care for patients with human immunodeficiency virus infection: patterns of utilization and charges in a public health care system. *Arch Intern Med* 1993; 153: 219-25.
5. Gattel, JM. La infección VIH: ¿erradicarla o controlarla? *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 741-2.
6. Rovira J, López G, Roman A, Santín M, Badia X. Els costos de l'assistència sanitària als malalts infectats per VIH i la sida: una aproximació empírica. *Salut Catalunya* 1992; 6: 139-44.
7. Santín M, Rovira J, Capdevila O, Podzamczar D, Corbella X, Gudiol 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 Clin Esp* 1998; 7: 429-32.
8. Mompó C, Abbas I, Santín M, Rovira J, Antón F, Tomás C, et al. 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: 39-47.
9. National Prospective Monitoring System on the use, cost and outcome of HIV service provision in English hospitals. Dpt. of Epidemiology and Public Health. London: Imperial College School of Medicine at St. Mary's, 1996.
10. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) public dataset: release PO4. Springfield, Va.: National Technical Information Service, 1995 (electronic dataset).
11. Ridao M, Peiró S. Introducción a la evaluación económica. Instituto Valenciano de Estudios para Salud Pública 1996; 1: 7.
12. Staszewski S, Gallant J, Pozniak A, Suleiman JM, DeJesus E, Koenig E, et al. The 903 Study Team. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy (ART): 48-week interim results. *Int Conf AIDS* 2002 Jul 7-12;14:abstract no. LbOr17. http://www.gilead.com/wt/sec/pr_1025909645.
13. Staszewski S, Morales Ramírez J, Tashima K, Rachlis A, Skiost D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341 (25): 1865-73.
14. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RV, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2293-303.
15. Calculadora de NNTs disponible en: <http://www.healthcare.ubc.ca/calc/clinsig.html>.
16. Pachón J, Pujol E, Rivero A, Chacón JA, Aguado C, Alejo A, et al. La infección por el VIH: Guía Práctica. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. 1ª edición, 2000. p. 77-82.
17. Velasco M, Gómez A, Fernández C, Pérez-Cecilia E, Téllez MJ, Roca V, et al. Economic impact of HIV protease inhibitor therapy in the global use of health-care resources. *HIV Med* 2000;1: 246-51.
18. The Harmonisation by Consensus of the Methodology for Economic Evaluation of Health Care Technologies in the European Union. HARMET. Centre for Health Economics 1998. BIOMED1 Project BMH1-CT94-1252.
19. Olsen JA. On what basis should health be discounted? *J Health Econ* 1993; 12: 39-53.
20. Parsonage M, Neuberger H. Discounting and health benefits. *Health Econ* 1992; 1: 71-6.
21. Hillman AL, Kim MS. Economic decision making in healthcare. A standard approach to discounting health outcomes. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 198-205.
22. Guía de evaluación económica en el sector sanitario. Informe OSTE-BA. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco, 2001.
23. Lipscomb J, Weinstein MC, Torrance GW. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996. p. 214-46.
24. Rietmeijer CA, Davidson AJ, Foster CT, Cohn DL. Cost of care for patients with human immunodeficiency virus infection: patterns of utilization and charges in a public health care system. *Arch Intern Med* 1993; 153: 219-25.
25. Antoñanzas F, Juárez C, Antón F. Análisis farmacoeconómico de efavirenz (Sustiva®). *Revista española de Farmacoeconomía* 2000; 1: 41-7.
26. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-54.