

## ❖ ORIGINAL

## Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

### Use of health resources and costs associated to first-line antiretroviral therapy in the era of integrase inhibitors.

Ruiz-Alguero M<sup>1</sup>, Suárez-García I<sup>2</sup>, Alvarez-del Arco D<sup>3</sup>, Lázaro P, Moreno S<sup>4</sup>, Jarrín I.

<sup>1</sup>Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

<sup>2</sup>Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España. Universidad Europea, Madrid, España.

<sup>3</sup>Red de Investigación en Sida. Centro nacional de Epidemiología- Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. Facultad de Ciencias Políticas y Sociología-Universidad Complutense de Madrid, España.

<sup>4</sup>Investigador independiente en Servicios de Salud, Madrid, España.

<sup>5</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

<sup>6</sup>Red de Investigación en Sida. Centro nacional de Epidemiología- Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

### Conflicto de Intereses/Competing Interest

Inmaculada Jarrín ha recibido honorarios por actividades docentes de ViiV Healthcare. Inés Suárez-García ha recibido subvenciones para asistir a conferencias o pago por ponencias de BMS, ViiV Healthcare y Gilead. Santiago Moreno ha participado en ponencias y ha recibido fondos para la investigación de Abbott, Boehringer & Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Galaad, Glaxo Smith Kline, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche y Schering Plough.

Fecha de recepción 15/02//2019 Fecha de aceptación 28/03/2019

Correspondencia: Marta Ruiz-Alguero

Correo electrónico: mralguero@isciii.es

## Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

### ABREVIATURAS

|              |                                      |               |                                         |
|--------------|--------------------------------------|---------------|-----------------------------------------|
| <b>3TC</b>   | Lamivudina                           | <b>GeSIDA</b> | Grupo de Estudios sobre el SIDA         |
| <b>ABC</b>   | Abacavir                             | <b>ISCIH</b>  | Instituto de salud Carlos III           |
| <b>CCAA</b>  | Comunidades Autónomas                | <b>PNS</b>    | Plan Nacional sobre el SIDA             |
| <b>COBI</b>  | Cobicistat                           | <b>PVL</b>    | Precio de venta del laboratorio         |
| <b>CV</b>    | Carga viral                          | <b>RAL</b>    | Raltegravir                             |
| <b>DRV/c</b> | Darunavir potenciado con cobicistat  | <b>RPV</b>    | Rilpivirina                             |
| <b>DRV/r</b> | Darunavir potenciado con ritonavir   | <b>SIDA</b>   | Síndrome de inmunodeficiencia adquirida |
| <b>DTG</b>   | Dolutegravir                         | <b>SNS</b>    | Sistema Nacional de Salud               |
| <b>EA</b>    | Efectos adversos                     | <b>TAR</b>    | Tratamiento antirretroviral             |
| <b>EFV</b>   | Efavirenz                            | <b>TDF</b>    | Tenofovir disoproxil fumarato           |
| <b>FEDER</b> | Fondo Europeo de Desarrollo Regional | <b>VIH</b>    | Virus Inmunodeficiencia Humana          |
| <b>FTC</b>   | Emtricitabina                        |               |                                         |

### RESUMEN

**Introducción:** El objetivo fue evaluar el uso de recursos sanitarios y costes asociados durante el primer año de tratamiento antirretroviral (TAR) con las pautas de primera línea prescritas más frecuentemente en los pacientes de la cohorte de la Red Española de Investigación en SIDA en la era de los inhibidores de la integrasa.

**Métodos:** Utilizamos un modelo de evaluación de costes en el que el consumo de recursos sanitarios derivados de iniciar tratamiento con cada pauta se estimó utilizando el método Delphi de dos rondas, mediante cuestionario estructurado, en un panel de 35 expertos en VIH. El coste total incluía los costes de TAR, del manejo clínico y del manejo de efectos adversos (EA). Se aplicó la perspectiva del pagador (Sistema Nacional de Salud), considerando solo costes directos.

**Resultados:** En el análisis por intención de tratar, el coste anual varió entre 8.501 € para TDF/FTC/EFV y 12.840 € para TDF/FTC+RAL. De media, el coste farmacológico supone el 87,6% del coste total, variando entre 83,8 % para TDF/FTC/EFV y 91,1% para TDF/FTC+RAL. El coste del manejo clínico supone el 11,5% del coste total (8,6% para

# Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

TDF/FTC+RAL y 13,9% para ABC/3TC/DTG). Sólo el 0,9% del coste de la pauta se debe al manejo de EA, más elevados con TDF/FTC/EFV (2,6%) y TDF/FTC+DRV/r (1,1%).

**Conclusión:** El coste para el sistema sanitario del primer año de TAR se debe, fundamentalmente, al precio de los fármacos. Las pautas con menor coste fueron TDF/FTC/EFV, TDF/FTC/RPV y ABC/3TC/DTG, siendo TDF/FTC/EVG/COBI y TDF/FTC+RAL las de coste superior.

**Palabras clave:** *Costes; Recursos sanitarios; Infección por VIH; Tratamiento antirretroviral; Inhibidores de la integrasa.*

## ABSTRACT

**Introduction:** We aimed to evaluate the usage of health resources and the associated costs during the first year of treatment with the most commonly used first-line antiretroviral regimens (ART) in the Cohort of the Spanish AIDS Research Network in the era of integrase inhibitors.

**Methods:** We used a cost evaluation model in which the use of health resources derived from initiating a regimen was estimated using a two-round Delphi method with a structured questionnaire in a panel of 35 HIV experts. The cost of initiating a regimen included the costs of ART, clinical management and management of adverse effects (AE). The payer perspective (National Health System) was applied. Thus, only direct costs were considered.

**Results:** In an intention-to-treat analysis, the annual cost ranged from 8,501 € for TDF/FTC/EFV to 12,840 € for TDF / FTC + RAL. On average, the pharmacological cost accounts for 87.6% varying between 83.8% for TDF/FTC/EFV and 91.1% for TDF/FTC+RAL. The cost of clinical management accounts for 11.5% of the total cost, ranging from 8.6% for TDF/FTC+RAL and 13.9% for ABC / 3TC / DTG. Only 0.9% of the

## Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

total cost is due to management of AE, higher with the use of TDF/FTC/EFV (2.6%) and TDF/FTC+DRV / r (1.1%).

**Conclusion:** The cost for the health system of the first year of antiretroviral treatment is mainly driven by the price of drugs. The regimens with lowest total cost were TDF/FTC/EFV, TDF/FTC/RPV and ABC/3TC/DTG, and the ones with highest total cost were TDF/FTC/EVG/COBI and TDF/FTC+RAL.

**Key words:** *Cost; Health resources; HIV infections; Antiretroviral therapy; Integrase inhibitors.*

## INTRODUCCIÓN

Los nuevos fármacos antirretrovirales, así como la ampliación de los criterios de tratamiento en los pacientes infectados por VIH, han aumentado la calidad y esperanza de vida de los pacientes pero también han supuesto el incremento del gasto asociado a los tratamientos, lo que plantea una nueva era en el abordaje asistencial buscando la optimización de recursos.<sup>1-4</sup>

El avance en el arsenal terapéutico para el manejo del paciente con VIH con la aparición de moléculas innovadoras más eficaces y con mejor perfil de seguridad obliga a revisar constantemente las guías para el tratamiento inicial de la infección por el VIH en base a las evidencias científicas.<sup>5</sup> En el contexto de la racionalización del gasto y de los recursos, la incorporación de la estrategia “tratamiento como prevención” así como la indicación de tratamiento en todos los pacientes con independencia de su nivel de linfocitos CD4<sup>6</sup> hace necesario sumar a la evaluación de la seguridad y eficacia, la evaluación de los costes de las distintas pautas de tratamiento antirretroviral (TAR). En este sentido, las recomendaciones de consenso

## Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

nacionales han incorporado datos del coste comparativo entre pautas desde el año 2014.<sup>7-9</sup>

La evaluación económica constituye uno de los procedimientos de apoyo para la toma de decisiones de forma informada en la práctica clínica.<sup>10</sup> Los estudios económicos, y en especial los de cuantificación del coste de una enfermedad, permiten estimar el impacto sobre la colectividad, conocer la distribución del gasto y evaluar el coste-efectividad y/o coste utilidad de las distintas estrategias terapéuticas.<sup>11, 12</sup>

El objetivo de este estudio es evaluar el uso de recursos sanitarios y los costes asociados durante el primer año de las pautas de TAR de primera línea prescritas con mayor frecuencia en la cohorte de la Red Española de Investigación en SIDA (CoRIS) en la era de los inhibidores de la integrasa.

## MÉTODOS

### Diseño

La cohorte CoRIS es una cohorte multicéntrica y abierta de adultos con infección por VIH naïve al TAR a la inclusión, que acuden por primera vez a alguno de los 42 centros participantes de 13 Comunidades Autónomas (CCAA).

El proyecto fue aprobado por el Comité de ética y Bienestar Animal del Instituto de Salud Carlos III.

Las pautas prescritas con mayor frecuencia entre el 1 de Septiembre de 2014 y el 30 de Noviembre de 2016 fueron: TDF (tenofovir disoproxil fumarato [DF])/FTC (emtricitabina)/RPV (rilpirivina) (20.5%), TDF (tenofovir DF)/FTC (emtricitabina)/EVG (elvitegravir)/COBI (cobicistat) (19.4%), ABC (abacavir)/3TC (lamivudina)/DTG (dolutegravir) (14.8%) , TDF (tenofovir DF)/FTC (emtricitabina) + DRV/r o DRV/c (darunavir potenciado con ritonavir o cobiscitat) (10.3%), TDF (tenofovir DF)/FTC

## Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

### ❖ ORIGINAL

(emtricitabina)/EFV (efavirenz) (7.5%), TDF (tenofovir DF)/FTC (emtricitabina) + RAL (raltegravir) (6.5%) y TDF (tenofovir DF)/FTC (emtricitabina) + DTG (dolutegravir) (5.9%).

Se utilizó un modelo de evaluación de costes en el que se estimó el consumo de recursos del sistema sanitario derivados de iniciar tratamiento con cada pauta utilizando el método Delphi de comunicación coordinada. Para ello, se pidió a un panel de expertos que cumplimentaran un cuestionario estructurado aplicado en dos rondas sucesivas. Se ofreció la participación en el proyecto a 48 investigadores de CoRIS con amplia experiencia en el manejo clínico de pacientes infectados por VIH de los cuales 35 contestaron al cuestionario.

### Definición del consumo de recursos

Para la identificación de los recursos utilizados en el manejo del paciente con VIH se utilizaron 2 grupos focales, formados por 8 y 9 médicos clínicos, respectivamente. Con dicha información se elaboró un cuestionario que recogía, para cada pauta analizada, información sobre: (i) recursos habituales para el manejo clínico del paciente (número de visitas al especialista, determinaciones de carga viral y análisis de sangre rutinarios), (ii) proporción de pacientes que presentan cada uno de los efectos adversos (EA) considerados (cefalea, mareos, ansiedad, pesadillas, insomnio, fatiga/astenia y alteraciones del comportamiento, náuseas y/o vómitos, diarrea, dolor abdominal, exantema, insuficiencia renal, distinguiendo entre moderado y grave) y alteraciones de laboratorio (elevación del colesterol, triglicéridos, transaminasas y las alteraciones del calcio y/o vitamina D, distinguiendo entre moderado y grave) y recursos utilizados para su manejo, y (iii) proporción de pacientes que requieren de un cambio de pauta por EA y/o alteración de laboratorio, fracaso virológico, falta de adherencia, pauta de TAR de sustitución y el tiempo en el que se produce la

## Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

sustitución. Los recursos considerados para el manejo de los EA y alteraciones de laboratorio fueron: tratamiento farmacológico, visitas a atención primaria y urgencias, visitas al especialista en VIH y a otros especialistas, pruebas diagnósticas e ingresos hospitalarios. Para cada EA y alteración de laboratorio, se preguntó por su nivel de gravedad, duración, la proporción de pacientes que son tratados, la proporción de pacientes que acudían a las distintas consultas y el número de visitas, y el tratamiento con su dosis y duración.

### Estimación del consumo de recursos

Las respuestas de los panelistas en la primera ronda se describieron mediante mediana y desviación estándar o tabla de frecuencias para respuestas cuantitativas o categóricas, respectivamente.

Con el resultado de la primera ronda, se prepararon cuestionarios personalizados para la segunda ronda en los que se incluía las respuestas de todos los panelistas en la primera ronda y la respuesta del panelista en la primera ronda, solicitándole que respondiera nuevamente a cada ítem del cuestionario. El análisis de estas respuestas permitió estimar el consumo de recursos para todos los ítems considerados.

### Definición y cálculo de costes

El coste total de cada pauta es la suma del coste farmacológico del TAR, los costes derivados de los recursos clínicos no farmacológicos utilizados y el coste del manejo de los efectos adversos y/o las alteraciones de laboratorio.

Para los dos últimos, los costes se calcularon multiplicando la cantidad de recurso utilizado (media de las estimaciones del panel de expertos) por el coste unitario de cada recurso (precios del año 2016 en euros (€)), que se obtuvo de la mejor evidencia científica disponible. Se utilizó como enfoque la perspectiva del financiador (Sistema Nacional de Salud [SNS]), considerando sólo los costes directos, es decir, los costes en



## Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

los que incurre el SNS (ingresos hospitalarios, visitas ambulatorias, pruebas diagnósticas y tratamiento farmacológico). El análisis de los costes se realizó por intención de tratar.

Debido a las variaciones de costes a nivel regional, el coste de cada unidad de recurso ha sido estimado como la media de los precios públicos (a aplicar por los centros sanitarios a terceros obligados al pago o a los usuarios sin derecho a asistencia sanitaria) correspondientes a los servicios sanitarios prestados por los Servicios de Salud de las Consejerías de Sanidad de las diferentes Comunidades Autónomas, recogidos en el boletín oficial más reciente.

### *Coste farmacológico del TAR*

A la proporción de pacientes que, según los expertos, no cambiaría de pauta, se les asignó el coste de 365 días de la pauta inicial. A la proporción que cambiaría de pauta durante el primer año, se les asignó el coste de la pauta inicial hasta el momento de interrupción, y el coste de la pauta de sustitución hasta completar los 365 días. Se consideró como pauta de sustitución la pauta más votada por los panelistas, utilizando la pauta más barata en caso de empate.

Los costes unitarios de cada pauta se calcularon a partir del precio de venta del laboratorio (PVL) de cada uno de sus fármacos más 4% de IVA con la reducción obligatoria del 7,5% establecida por el gobierno español como una de las medidas extraordinarias para la reducción del déficit público.<sup>14,15</sup> Para cada fármaco, se calculó el precio de cada comprimido a partir del cual se calculó el coste de tratamiento diario y anual.

### *Coste del manejo clínico*

Los costes del manejo clínico fueron los derivados de las visitas al especialista, los estudios de resistencia, la determinación de HLA B\*5701 para las pautas que contienen



## Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

### ❖ ORIGINAL

ABC, las determinaciones de carga viral y las analíticas habituales. El coste asociado a los estudios de resistencias fue el derivado de la realización de un estudio de resistencia convencional a todas las pautas, y sólo para los pacientes con fracaso virológico, la realización de un estudio de resistencias convencional para todas las pautas y, adicionalmente, estudio de resistencias a la integrasa para las pautas que contenían raltegravir, elvitegravir o dolutegravir (Tabla A.1, Anexo). Para la cuantificación de los estudios de resistencias realizados se han considerado las recomendaciones del documento consenso del Grupo de Estudios sobre el SIDA (GeSIDA) y el Plan Nacional sobre SIDA (PNS) sobre TAR.<sup>7</sup>

#### *Coste del manejo de los efectos adversos y alteraciones de laboratorio*

El coste medio de los EA y alteraciones de laboratorio en función de su severidad se muestran en los Anexos A.1 y A.2.

#### **Análisis de sensibilidad**

Existen tres fuentes de potencial incertidumbre en este estudio: 1) la variabilidad en las respuestas de los expertos para las variables del consumo de recursos; 2) los costes de los recursos no farmacológicos; y 3) los fármacos utilizados en el manejo de los EA y alteraciones de laboratorio. Se asumió que los costes a los que afecta la incertidumbre podrían tener un efecto final en los costes de  $\pm 15\%$ .<sup>9</sup>

Para estimar el efecto de la incertidumbre se construyeron tres escenarios: basal, más favorable y menos favorable. En los escenarios más favorable y menos favorable se asumió que el coste de los recursos diferentes del TAR sería un 15% menor o mayor, respectivamente, que en el escenario basal.

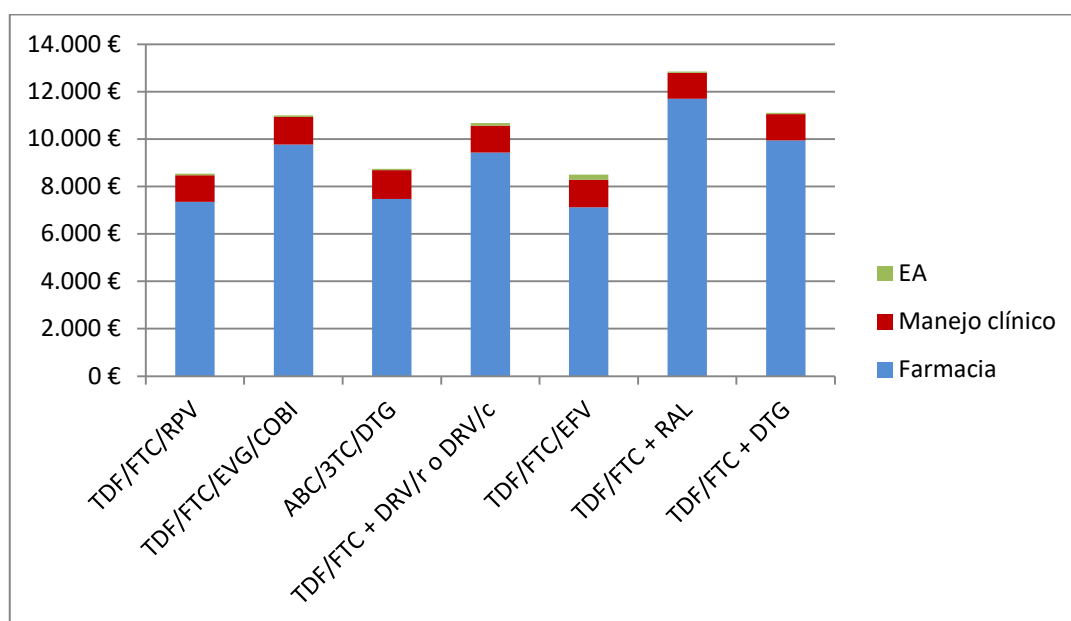
## Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

### RESULTADOS

En el análisis por intención de tratar, el coste anual de las siete pautas analizadas varía entre 8.501 € para TDF/FTC/EFV y 12.840 euros para TDF/FTC+ RAL (Figura 1).



95

| Pauta inicial           | Manejo clínico | % del total | Farmacia | % del total | EA  | % del total | Total  |
|-------------------------|----------------|-------------|----------|-------------|-----|-------------|--------|
| TDF/FTC/RPV             | 1.128          | 13,2        | 7.350    | 86,1        | 58  | 0,7         | 8.536  |
| TDF/FTC/EVG/COBI        | 1.153          | 10,5        | 9.771    | 88,9        | 68  | 0,6         | 10.992 |
| ABC/3TC/DTG             | 1.218          | 13,9        | 7.470    | 85,5        | 53  | 0,6         | 8.741  |
| TDF/FTC + DRV/r o DRV/c | 1.128          | 10,6        | 9.431    | 88,3        | 119 | 1,1         | 10.678 |
| TDF/FTC/EFV             | 1.159          | 13,6        | 7.124    | 83,8        | 219 | 2,6         | 8.501  |
| TDF/FTC + RAL           | 1.100          | 8,6         | 11.697   | 91,1        | 43  | 0,3         | 12.840 |
| TDF/FTC + DTG           | 1.106          | 10,0        | 9.939    | 89,5        | 56  | 0,5         | 11.101 |

**Figura 1:** Costes durante el primer año de las pautas de TAR de primera línea prescritas con mayor frecuencia en CoRIS, 2014-2015 (análisis por intención de tratar)

En todas las pautas, la mayor parte del gasto corresponde al coste farmacológico del TAR, debido al elevado precio de los fármacos antirretrovirales. De media, el coste farmacológico supone el 87,6% del coste total de la pauta, variando entre el 83,8 %

# Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

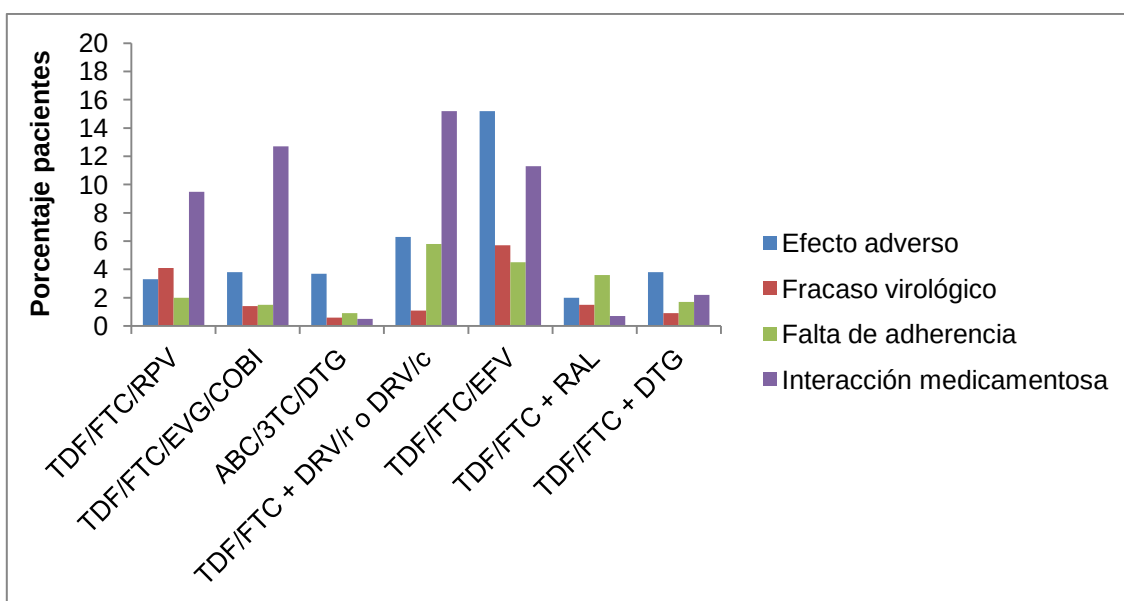
para TDF/FTC/EFV y el 91,1% para TDF/FTC + RAL. El coste del manejo clínico supone el 11,5% del coste total, oscilando entre un 8,6 % para TDF/FTC + RAL y un 13,9% para ABC/3TC/DTG. Sólo el 0,9% del coste total de la pauta se debe al manejo de los EA y las alteraciones de laboratorio, siendo éstos más elevados con el uso de TDF/FTC/EFV (2,6%) y TDF/FTC+DRV/r (1,1%). (Figura 1)

## Farmacia

La pauta con el mayor coste en farmacia fue TDF/FTC + RAL (11.697 €), siendo TDF/FTC/EFV la que tuvo el menor coste (7.124 €). (Figura 1)

A criterio de los expertos, TDF/FTC/EFV fue la pauta sustituida con mayor frecuencia por efectos adversos (15,2%) y fracaso virológico (5,7%), siendo TDF/FTC + DRV/r la sustituida con mayor frecuencia por falta de adherencia (5,8%) (Figura 2).

La pauta de sustitución más frecuentemente seleccionada en 15 de los 21 casos en los que la información aparece reflejada fue ABC/3TC/DTG.



**Figura 2:** Distribución de los motivos de sustitución de las distintas pautas de inicio.

# Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

## Manejo clínico rutinario

Según las estimaciones del grupo, son escasas las diferencias en el consumo de recursos sanitarios asociados al manejo clínico rutinario en términos de visitas al especialista, determinaciones de CV y/o analíticas habituales en función de la pauta de TAR (Tabla 1).

|                         | Visitas<br>especialista<br>habitual | Determinaciones<br>carga viral | Analíticas<br>habituales |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
|                         | Media (DE)                          | Media (DE)                     | Media (DE)               |
| TDF/FTC/RPV             | 3,7 (0,6)                           | 3,7 (0,8)                      | 3,8 (0,8)                |
| TDF/FTC/EVG/COBI        | 3,9 (0,6)                           | 3,8 (0,5)                      | 4 (0,8)                  |
| ABC/3TC/DTG             | 3,6 (0,6)                           | 3,5 (0,7)                      | 3,5 (0,8)                |
| TDF/FTC + DRV/r o DRV/c | 3,8 (0,5)                           | 3,7(0,7)                       | 3,7 (0,9)                |
| TDF/FTC/EFV             | 3,9 (0,7)                           | 3,8 (0,8)                      | 3,9 (0,7)                |
| TDF/FTC + RAL           | 3,7 (0,6)                           | 3,5 (0,9)                      | 3,6 (0,9)                |
| TDF/FTC + DTG           | 3,7 (0,7)                           | 3,6 (0,6)                      | 3,8 (0,8)                |

**Tabla 1:** Consumo de recursos sanitarios asociados al manejo clínico rutinario, en función de la pauta de inicio.

## Efectos adversos y alteraciones de laboratorio

Según los expertos, los EA en general son poco frecuentes y en la mayoría de los casos de intensidad moderada. El coste asociado a EA es mayor para TDF/FTC/EFV (219 €) y el menor es el de la pauta TDF/FTC + RAL (43 €) (Figura 1). Para la pauta TDF/FTC/EFV,

# Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

no sólo es mayor la frecuencia de EA (principalmente neuropsiquiátricos), sino también su duración y los costes derivados de su manejo, debido al número de consultas médicas y tratamiento farmacológico asociado en la mayoría de los casos (Tablas 2, 3A y 3B).

|                                        | TDF/FTC/<br>RPV | TDF/FTC/EVG/<br>COB | ABC/3TC/<br>DTG | TDF/FTC +<br>DRV/r o<br>DRV/c | TDF/FTC/<br>EFV | TDF/FTC +<br>RAL | TDF/FTC +<br>DTG |
|----------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|------------------|------------------|
| <b>Cefalea</b>                         |                 |                     |                 |                               |                 |                  |                  |
| Moderada                               | 2,3 (2,5)       | 3 (3,4)             | 6 (3,7)         | 2,8 (3,2)                     | 6,2 (5,0)       | 2,6 (2,8)        | 5,2 (3,3)        |
| Grave                                  | 0,1 (0,2)       | 0,1 (0,3)           | 0,4 (0,5)       | 0,1 (0,4)                     | 0,8 (1,3)       | 0,1 (0,3)        | 0,3 (0,5)        |
| <b>Mareos</b>                          |                 |                     |                 |                               |                 |                  |                  |
| Moderados                              | 2,1 (2,7)       | 1,9 (2,5)           | 2,1 (2,3)       | 2,1 (2,7)                     | 25,9 (14)       | 1,5 (2,2)        | 2,7 (2,2)        |
| Graves                                 | 0,1 (0,3)       | 0 (0,2)             | 0,2 (0,4)       | 0,1 (0,3)                     | 4,3 (3,4)       | 0 (0,2)          | 0,1 (0,3)        |
| <b>Pesadillas</b>                      |                 |                     |                 |                               |                 |                  |                  |
| Moderadas                              | 1,8 (3,2)       | 1,0 (1,9)           | 1,5 (1,7)       | 0,9 (1,5)                     | 24,6 (13,0)     | 0,6 (1,4)        | 1,8 (2)          |
| Graves                                 | 0,1 (0,3)       | 0 (0,2)             | 0 (0,2)         | 0 (0,2)                       | 4,6 (4,0)       | 0 (0,2)          | 0,1 (0,2)        |
| <b>Ansiedad</b>                        |                 |                     |                 |                               |                 |                  |                  |
| Moderada                               | 2,6 (3,8)       | 2,2 (2,6)           | 3,7 (2,9)       | 2,2 (3,5)                     | 10,5 (9,0)      | 2,2 (2,9)        | 4,1 (3,2)        |
| Grave                                  | 0,2 (0,4)       | 0,1 (0,4)           | 0,6 (1,7)       | 0,1 (0,4)                     | 2,2 (2,6)       | 0 (0,2)          | 0,7 (1,9)        |
| <b>Alteraciones del comportamiento</b> |                 |                     |                 |                               |                 |                  |                  |
| Moderadas                              | 0,2 (0,6)       | 0,3 (0,8)           | 0,2 (0,4)       | 0,1 (0,2)                     | 5,1 (4,0)       | 0,1 (0,4)        | 0,3 (0,5)        |
| Graves                                 | 0 (0)           | 0 (0)               | 0 (0,2)         | 0 (0)                         | 0,8 (1,1)       | 0 (0)            | 0 (0,2)          |
| <b>Insomnio</b>                        |                 |                     |                 |                               |                 |                  |                  |
| Moderado                               | 2,4 (2,4)       | 2,5 (3,2)           | 6 (3,6)         | 1,7 (2,5)                     | 17,8 (8,5)      | 1,6 (2,2)        | 4,8 (3,4)        |
| Grave                                  | 0,1 (0,3)       | 0,2 (0,4)           | 0,6 (1,1)       | 0,1 (0,4)                     | 3,9 (2,7)       | 0 (0,2)          | 0,6 (1)          |
| <b>Fatiga/astenia</b>                  |                 |                     |                 |                               |                 |                  |                  |
| Moderada                               | 2,3 (3,3)       | 2,4 (4)             | 2,5 (4,3)       | 2,8 (3,6)                     | 5,2 (4,7)       | 2 (3,1)          | 3 (3,9)          |
| Grave                                  | 0,1 (0,4)       | 0,1 (0,4)           | 0,3 (0,9)       | 0,3 (0,9)                     | 0,4 (1,0)       | 0,4 (1,7)        | 0,2 (0,9)        |
| <b>Náuseas y/o vómitos</b>             |                 |                     |                 |                               |                 |                  |                  |
| Moderados                              | 2,3 (2,5)       | 3,3 (4,4)           | 3,5 (2,7)       | 5,5 (4,4)                     | 4,4 (4,1)       | 2 (2,6)          | 3,4 (2,9)        |
| Graves                                 | 0,1 (0,2)       | 0,1 (0,4)           | 0,1 (0,2)       | 0,5 (0,9)                     | 0,2 (0,5)       | 0 (0,2)          | 0,1 (0,4)        |
| <b>Diarrea</b>                         |                 |                     |                 |                               |                 |                  |                  |
| Moderada                               | 1,9 (2,5)       | 2,6 (4,2)           | 1,6 (2)         | 6,9 (5,1)                     | 1,6 (2,1)       | 2,1 (2,7)        | 2 (2,9)          |
| Grave                                  | 0 (0,2)         | 0 (0,2)             | 0 (0,2)         | 1 (1,4)                       | 0 (0,1)         | 0,3 (1,5)        | 0 (0,2)          |
| <b>Dolor abdominal</b>                 |                 |                     |                 |                               |                 |                  |                  |
| Moderado                               | 1,9 (2,1)       | 2,2 (2,3)           | 1,7 (2,3)       | 3,8 (3,5)                     | 1,8 (2,2)       | 1,1 (1,6)        | 1,7 (1,9)        |
| Grave                                  | 0 (0,2)         | 0,1 (0,2)           | 0 (0,2)         | 0,3 (0,5)                     | 0,1 (0,4)       | 0 (0,2)          | 0 (0,2)          |
| <b>Exantema</b>                        |                 |                     |                 |                               |                 |                  |                  |
| Moderado                               | 1,1 (1,6)       | 0,7 (1,2)           | 1 (1,7)         | 1,9 (1,6)                     | 5,5 (4,2)       | 0,5 (1,6)        | 0,6 (0,8)        |
| Grave                                  | 0,1 (0,4)       | 0 (0,1)             | 0 (0,2)         | 0,2 (0,4)                     | 1,2 (1,2)       | 0,3 (1,5)        | 0 (0)            |
| <b>Fallo renal</b>                     |                 |                     |                 |                               |                 |                  |                  |
| Moderado                               | 2,2 (2,2)       | 4,6 (4,9)           | 0,3 (0,9)       | 3,2 (2,5)                     | 3,1 (2,8)       | 1,7 (2,1)        | 2 (2,0)          |
| Grave                                  | 0,1 (0,4)       | 0,3 (0,6)           | 0 (0)           | 0,3 (0,5)                     | 0,3 (0,8)       | 0 (0)            | 0,1 (0,2)        |

# Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

|                                                                    |                        |                        |                        |                         |                          |                        |                        |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Elevación de colesterol</b><br>Moderada<br>Grave                | 1,9 (2,4)<br>0,4 (1,1) | 4 (9,5)<br>0,2 (0,5)   | 2,7 (3,5)<br>0,1 (0,4) | 9,8 (5,6)<br>1,7 (2,0)  | 10,3 (6,6)<br>2,4 (3,0)  | 1,7 (2,6)<br>0,2 (0,9) | 0,9 (1,4)<br>0,1 (0,3) |
| <b>Elevación de triglicéridos</b><br>Moderada<br>Grave             | 1,4 (1,8)<br>0,1 (0,2) | 2,0 (2,4)<br>0,1 (0,3) | 1,3 (2,2)<br>0,1 (0,2) | 12,8 (7,0)<br>2,3 (2,7) | 8,3 (4,8)<br>1,8 (2,5)   | 1,3 (1,9)<br>0,1 (0,2) | 0,7 (1,2)<br>0 (0,2)   |
| <b>Elevación de transaminasas</b><br>Moderada<br>Grave             | 2,4 (2,7)<br>0,1 (0,3) | 1,7 (1,6)<br>0 (0,2)   | 1,5 (1,6)<br>0,1 (0,2) | 2,9 (2,4)<br>0,3 (0,9)  | 4,9 (3,5)<br>0,6 (0,9)   | 0,8 (1,0)<br>0 (0)     | 1,5 (1,5)<br>0 (0,2)   |
| <b>Alteraciones del calcio y/o vitamina D</b><br>Moderada<br>Grave | 5,2 (7,2)<br>0,6 (1,9) | 4,7 (8,3)<br>0,8 (2,7) | 2,5 (5,8)<br>0,4 (1,2) | 4,5 (7,7)<br>0,5 (1,9)  | 10,1 (11,5)<br>2,0 (3,5) | 4,2 (7,8)<br>0,6 (2,7) | 3,9 (7,7)<br>0,5 (1,9) |

**Tabla 2:** Media y desviación estándar de la proporción de pacientes que presentan efectos adversos y alteraciones de laboratorio en función de la pauta, estimada por el panel de expertos

La pauta TDF/FTC + DRV/r presenta el mayor porcentaje de EA gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) y elevación de triglicéridos como la alteración de laboratorio más frecuente. (Tablas 2, 3A y 3B).

## Análisis de sensibilidad

Los resultados del análisis de sensibilidad fueron consistentes con los del análisis en el escenario basal. TDF/FTC+RAL es la pauta más cara tanto en el escenario menos favorable (13.044 €) como en el más favorable (12.668 €), siendo TDF/FTC/EFV la pauta más barata (8.707 € en el escenario menos favorable y 8.294 € en el escenario más favorable).



# Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

ORIGINAL

|                             | Intensidad | Duración (días) | Urgencias   |            | Especialista Habitual |            | Otros especialistas |            | Atención primaria |            | Ingreso hospitalario |            | Pruebas diagnósticas extraordinarias | Tratamiento farmacológico |
|-----------------------------|------------|-----------------|-------------|------------|-----------------------|------------|---------------------|------------|-------------------|------------|----------------------|------------|--------------------------------------|---------------------------|
|                             |            |                 | % Pacientes | Nº Visitas | % Pacientes           | Nº Visitas | % Pacientes         | Nº Visitas | % Pacientes       | Nº Visitas | % Pacientes          | Nº Visitas |                                      |                           |
|                             |            |                 | Media (DE)  | Media (DE) | Media (DE)            | Media (DE) | Media (DE)          | Media (DE) | Media (DE)        | Media (DE) | Media (DE)           | Media (DE) |                                      |                           |
| Cefalea                     | Moderada   | 21,5 (29,5)     | 1,7 (1,8)   | 1,2 (0,5)  | 41,8 (34,9)           | 1,6 (0,8)  | 2 (2,8)             | 1,8 (0,7)  | 14,2 (12,4)       | 1,8 (0,7)  | 0,2 (0,5)            | 6,7 (3,6)  | SI                                   | SI                        |
|                             | Grave      | 8,1 (6,4)       | 33,7 (27,9) | 1,5 (0,7)  | 60,2 (32,3)           | 1,7 (0,7)  | 12,9 (18,1)         | 1,9 (0,6)  | 30,8 (30,4)       | 2,3 (1,1)  | 2 (2,8)              | 5,5 (2,2)  | SI                                   | SI                        |
| Mareos                      | Moderada   | 25,2 (28,3)     | 4,2 (4,6)   | 1,1 (0,3)  | 48 (34,2)             | 1,6 (0,6)  | 3,7 (6,2)           | 1,6 (0,6)  | 18,8 (25,3)       | 1,7 (0,8)  | 0,2 (0,5)            | 4,6 (3,2)  | NO                                   | NO                        |
|                             | Graves     | 9,9 (6,5)       | 28 (30)     | 1,3 (0,5)  | 60,8 (35,4)           | 1,7 (0,6)  | 8,1 (12,6)          | 1,6 (0,7)  | 21,8 (23,9)       | 1,9 (0,8)  | 1,6 (5,5)            | 4 (2,3)    | NO                                   | NO                        |
| Insomnio                    | Moderada   | 42,4 (23,7)     | 0,4 (1)     | 1,3 (0,5)  | 48,6 (33,9)           | 1,3 (0,5)  | 2,9 (6,1)           | 1,3 (0,7)  | 19,1 (20,3)       | 1,7 (0,8)  | 0 (0,2)              | 3 (-)      | NO                                   | SI                        |
|                             | Grave      | 21 (12,7)       | 3,8 (5,4)   | 1,1 (0,2)  | 66,8 (31,9)           | 1,6 (0,5)  | 7,4 (11,6)          | 1,8 (0,7)  | 24,8 (25,1)       | 1,8 (0,6)  | 0,1 (0,2)            | 4 (1,4)    | NO                                   | SI                        |
| Fatiga/astenia              | Moderada   | 39,7 (33,7)     | 0,3 (0,8)   | 1 (0)      | 42,8 (34,7)           | 1,3 (0,6)  | 1,4 (3,1)           | 1 (0)      | 13,5 (13,1)       | 1,6 (0,7)  | 0,1 (0,4)            | 5,7 (5,7)  | NO                                   | NO                        |
|                             | Grave      | 22,3 (18,2)     | 5,4 (4,9)   | 1,3 (0,7)  | 61,6 (29,1)           | 1,8 (0,5)  | 3,5 (6,6)           | 1,8 (0,4)  | 28,6 (24,2)       | 1,9 (0,9)  | 1,3 (2,3)            | 5,4 (3)    | NO                                   | NO                        |
| Pesadillas                  | Moderada   | 39,9 (22,8)     | 1,4 (2,6)   | 1 (0)      | 36,6 (30,2)           | 1,4 (0,6)  | 8,1 (10,3)          | 1,7 (0,7)  | 15,5 (18,8)       | 1,7 (0,7)  | 0 (0)                | 1 (-)      | SI                                   | SI                        |
|                             | Graves     | 20,9 (14,2)     | 13 (11,5)   | 1,3 (0,6)  | 69,6 (27,1)           | 2 (1)      | 23,2 (20,8)         | 2,4 (0,9)  | 27,5 (23,6)       | 2,1 (0,9)  | 1 (1,7)              | 4,9 (1,7)  | SI                                   | SI                        |
| Ansiedad                    | Moderada   | 39,9 (22,8)     | 1,4 (2,6)   | 1 (0)      | 36,6 (30,2)           | 1,4 (0,6)  | 8,1 (10,3)          | 1,7 (0,7)  | 15,5 (18,8)       | 1,7 (0,7)  | 0 (0)                | 1 (-)      | NO                                   | SI                        |
|                             | Grave      | 20,9 (14,2)     | 13 (11,5)   | 1,3 (0,6)  | 69,6 (27,1)           | 2 (1)      | 23,2 (20,8)         | 2,4 (0,9)  | 27,5 (23,6)       | 2,1 (0,9)  | 1 (1,7)              | 4,9 (1,7)  | NO                                   | SI                        |
| Alteraciones comportamiento | Moderada   | 23,1 (19,9)     | 8,2 (15,2)  | 1,3 (0,7)  | 46,2 (29,7)           | 1,8 (0,7)  | 11,5 (16,9)         | 2,2 (0,9)  | 14,4 (14,8)       | 1,7 (0,8)  | 1 (2,8)              | 5,4 (2,7)  | NO                                   | NO                        |
|                             | Graves     | 13,8 (8,7)      | 40 (28,8)   | 1,5 (0,6)  | 66,9 (25,1)           | 2,2 (0,7)  | 38 (25,2)           | 2,6 (0,6)  | 23,9 (26,4)       | 2 (1,1)    | 9,6 (7,7)            | 8,3 (2,7)  | NO                                   | NO                        |
| Náuseas y/o vómitos         | Moderada   | 11,9 (10,2)     | 3 (3,7)     | 1 (0,2)    | 47,9 (32)             | 1,3 (0,5)  | 0,8 (1,6)           | 1,3 (0,5)  | 17,6 (18,9)       | 1,6 (0,6)  | 0,2 (0,6)            | 3,8 (3,6)  | SI                                   | SI                        |
|                             | Grave      | 6,4 (5,8)       | 31,5 (25,4) | 1,3 (0,5)  | 59,7 (30,1)           | 1,8 (0,7)  | 5,6 (9,7)           | 1,5 (0,5)  | 24,3 (25,8)       | 2,1 (0,9)  | 4,8 (5)              | 3,6 (1,5)  | SI                                   | SI                        |

100

**Tabla 3A:** Estimación por el panel de expertos del uso de recursos sanitarios asociados a la ocurrencia de efectos adversos y alteraciones de laboratorio, en función de la pauta de inicio.



# Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

ORIGINAL

|                          | Intensidad | Duración (días) | Urgencias   |            | Especialista Habitual |            | Otros especialistas |            | Atención primaria |            | Ingreso hospitalario |            | Pruebas diagnósticas extraordinarias | Tratamiento farmacológico |
|--------------------------|------------|-----------------|-------------|------------|-----------------------|------------|---------------------|------------|-------------------|------------|----------------------|------------|--------------------------------------|---------------------------|
|                          |            |                 | % Pacientes | Nº Visitas | % Pacientes           | Nº Visitas | % Pacientes         | Nº Visitas | % Pacientes       | Nº Visitas | % Pacientes          | Nº Visitas |                                      |                           |
|                          |            |                 | Media (DE)  | Media (DE) | Media (DE)            | Media (DE) | Media (DE)          | Media (DE) | Media (DE)        | Media (DE) | Media (DE)           | Media (DE) |                                      |                           |
| Diarrea                  | Moderada   | 28,3 (22,4)     | 4,3 (7,7)   | 1,1 (0,3)  | 47,3 (34)             | 1,5 (0,6)  | 3,2 (5,2)           | 1,6 (0,6)  | 16,8 (19,2)       | 1,7 (0,7)  | 0,4 (1,2)            | 3,2 (1,7)  | SI                                   | NO                        |
|                          | Grave      | 10,3 (6,5)      | 31,8 (23,7) | 1,4 (0,6)  | 56,7 (31)             | 2 (0,8)    | 9,4 (10,6)          | 2 (0,8)    | 23,9 (23,7)       | 2,2 (1,1)  | 6,3 (5,9)            | 4,9 (1,9)  | SI                                   | NO                        |
| Dolor Abdominal          | Moderada   | 14,7 (10,6)     | 6,6 (7,4)   | 1,2 (0,5)  | 51,5 (30,3)           | 1,6 (0,7)  | 3,5 (6,3)           | 1,7 (0,6)  | 16,9 (22,4)       | 1,6 (0,7)  | 1 (3,6)              | 3,8 (3,1)  | NO                                   | SI                        |
|                          | Graves     | 7,5 (3,9)       | 46 (24,4)   | 1,5 (0,7)  | 71 (24)               | 2 (0,8)    | 16,2 (15,2)         | 2 (0,6)    | 20,7 (20,3)       | 1,9 (1,1)  | 13,2 (13,4)          | 6 (2,4)    | NO                                   | SI                        |
| Exantema                 | Moderada   | 8,1 (4,4)       | 13,7 (10,1) | 1,1 (0,3)  | 66,2 (27,8)           | 1,8 (0,6)  | 7,2 (14,2)          | 1,4 (0,6)  | 18,4 (22,8)       | 1,6 (0,6)  | 0,3 (1)              | 4 (1,4)    | NO                                   | NO                        |
|                          | Grave      | 6,8 (2,8)       | 57,3 (28,6) | 1,2 (0,5)  | 77,8 (23,2)           | 2,2 (0,9)  | 17,8 (21)           | 1,8 (0,8)  | 12,5 (15,4)       | 1,5 (0,8)  | 13 (15,1)            | 5,7 (1,6)  | SI                                   | NO                        |
| Fallo renal              | Moderada   | 54,3 (43,9)     | 2 (5,6)     | 1,2 (0,7)  | 66,1 (41,3)           | 2,4 (1,2)  | 5,1 (7,5)           | 2,3 (0,6)  | 2,1 (7)           | 1,6 (0,7)  | 1,8 (6,9)            | 6,7 (2,2)  | SI                                   | NO                        |
|                          | Grave      | 42,6 (40,2)     | 12,4 (15,5) | 1,2 (0,6)  | 85,8 (24,3)           | 3 (1)      | 44,4 (33,5)         | 3,2 (1)    | 9,2 (18,5)        | 1,9 (1,3)  | 27,8 (23,8)          | 8,2 (2,3)  | SI                                   | SI                        |
| Elevación colesterol     | Moderada   | 146,9 (77,1)    | 0 (0,2)     | 1 (-)      | 54,4 (38,5)           | 1,7 (0,7)  | 1,1 (2,3)           | 1,8 (0,8)  | 6,8 (9,7)         | 1,9 (0,8)  | 0 (0)                | 2 (-)      | NO                                   | SI                        |
|                          | Graves     | 132,5 (80,5)    | 0 (0,2)     | 1 (0)      | 68,4 (37)             | 2 (0,7)    | 4,1 (6,1)           | 2,1 (0,7)  | 12 (14,8)         | 2,1 (0,9)  | 0 (0,1)              | 6,7 (5,5)  | NO                                   | SI                        |
| Elevación triglicéridos  | Moderada   | 150,9 (75,7)    | 0 (0,1)     | 1 (0)      | 62,9 (40,1)           | 1,7 (0,6)  | 1,1 (2)             | 1,5 (0,7)  | 5,5 (8,5)         | 1,5 (0,6)  | 0,1 (0,3)            | 5,5 (6,4)  | NO                                   | SI                        |
|                          | Grave      | 133,8 (81,4)    | 0,1 (0,3)   | 1 (0)      | 70,5 (35,6)           | 2 (0,8)    | 3,1 (5)             | 1,6 (0,5)  | 10,4 (13,1)       | 2,1 (0,8)  | 0,5 (2,7)            | 5,5 (3,9)  | NO                                   | SI                        |
| Elevación transaminasas  | Moderada   | 109,2 (88,2)    | 1,4 (4,2)   | 1,2 (0,4)  | 72,2 (34,7)           | 2,2 (0,9)  | 2,5 (5,8)           | 2 (0,5)    | 6,7 (9,6)         | 1,6 (0,8)  | 0,2 (0,9)            | 4,5 (3)    | SI                                   | NO                        |
|                          | Graves     | 57,2 (78,9)     | 9,2 (11,7)  | 1,3 (0,6)  | 77,6 (30,8)           | 2,8 (0,8)  | 7,7 (11,2)          | 2 (0,8)    | 11,5 (19,2)       | 2,1 (1,6)  | 7,3 (14,3)           | 7,3 (2,4)  | SI                                   | NO                        |
| Alteraciones calcio/vitD | Moderada   | 144,2 (82)      | 0 (0)       | 1 (-)      | 59,1 (39,4)           | 1,5 (0,7)  | 1,6 (5,4)           | 1,3 (0,5)  | 1,5 (3,8)         | 1,3 (0,5)  | 0 (0)                | 1 (-)      | SI                                   | SI                        |
|                          | Grave      | 114,8 (89,7)    | 0,2 (0,9)   | 1 (0)      | 70,3 (36,9)           | 2 (0,8)    | 5,5 (6,9)           | 1,9 (0,6)  | 3,2 (7,8)         | 2,1 (0,9)  | 0,2 (0,9)            | 4,5 (4,9)  | SI                                   | SI                        |

**Tabla 3B:** Estimación por el panel de expertos del uso de recursos sanitarios asociados a la ocurrencia de efectos adversos y alteraciones de laboratorio, en función de la pauta de inicio.

## DISCUSIÓN

Este estudio ha analizado el uso de recursos y los costes asociados de las 7 pautas más frecuentemente prescritas en una cohorte multicéntrica española durante el primer año de tratamiento, incluyendo los costes asociados a la atención clínica y al manejo de efectos adversos. El mayor coste en todas las pautas fue el de los medicamentos,

**Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.**

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

## ❖ ORIGINAL

debido a su alto precio. Considerando los costes asociados, las tres pautas de menor coste fueron TDF/FTC/EFV, TDF/FTC/RPV y ABC/3TC/DTG, siendo TDF/FTC/EFV/COBI y TDF/FTC+RAL las que presentaron los mayores costes durante el primer año de tratamiento.

Aunque en los tres escenarios considerados, el coste anual de TDF/FTC/EFV es el más bajo, esta pauta se estimó asociada con el mayor número de efectos adversos, aparición de resistencias e interacciones medicamentosas que motivarían su sustitución. Esta pauta no es considerada como pauta preferente de inicio desde el año 2015. La valoración económica de las pautas debe ser considerada de forma complementaria, primando en la elección la eficacia, la seguridad, la tolerabilidad, la aparición de resistencias y las posibles interacciones medicamentosas. En este estudio, las combinaciones TDF/FTC/RPV y ABC/3TC/DTG han mostrado ser económicas y mejor toleradas que la pauta más económica (TDF/FTC/EFV).

El coste del manejo clínico es similar para todas las pautas (suponiendo menos del 15% de los costes totales), y el coste derivado del manejo de EA y/o alteraciones de laboratorio es mínimo ya que su frecuencia es muy baja para todas las pautas, siendo discretamente más elevada para las que contienen EFV y DRV/r.

Considerando que el gasto sanitario público en el año 2016 fue de 66.678 millones de €, las cifras presentadas junto con los datos de incidencia y prevalencia de la infección pueden orientar sobre el peso de la infección por VIH en nuestro sistema económico.<sup>14-16</sup> En los últimos años han comenzado a estar disponibles en nuestro país algunos fármacos antirretrovirales genéricos, lo que podría permitir un cambio en el porcentaje del gasto asociado al TAR en los próximos años. No obstante la sustitución de los comprimidos coformulados por sus componentes genéricos separados es controvertida, estando las principales críticas orientadas a la posible disminución de la

**Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.**

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

adherencia.<sup>17</sup> Futuras evaluaciones farmacoeconómicas serán de gran interés para valorar las consecuencias de dicho cambio.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones. El enfoque se realizó aplicando la “perspectiva del pagador” por lo que no se han considerado los costes indirectos. Del mismo modo, los resultados serán aplicables de forma exclusiva al ámbito nacional dado que los precios de los fármacos y costes no son generalizables a otros países. Por otro lado, el estudio ideal para analizar costes asociados al TAR sería un estudio de cohortes en el que se registraran todos los recursos asociados al tratamiento en la práctica clínica diaria. Sin embargo, es muy difícil realizar un estudio de estas características: las cohortes de pacientes que viven con VIH con recogida de datos de rutina no suelen registrarse de forma exhaustiva todos los recursos utilizados, incluyendo efectos adversos, pruebas diagnósticas, o visitas a centros sanitarios, entre otros recursos. Por esta razón, hemos estimado el consumo de recursos asociado al TAR con un panel de clínicos expertos con amplia experiencia en el tratamiento de pacientes con infección por VIH y el manejo de las pautas de TAR analizadas. Con el fin de minimizar la subjetividad de este tipo de valoración, la estimación se ha realizado siguiendo un método de decisión ampliamente validado y cuestionarios estructurados. Asimismo, para cada una de las pautas se ha realizado un análisis de sensibilidad para estimar el efecto de la incertidumbre procedente de los estimadores de consumo de recursos.

A nivel nacional el grupo de estudio GeSIDA/PNS ha realizado distintos estudios en los que se han valorado los costes directos en relación a la eficacia considerando datos de ensayos clínicos internacionales bajo condiciones de prescripción controladas.<sup>9</sup> Los estudios de GeSIDA/PNS estimaron los efectos adversos y recursos sanitarios utilizados en base a datos de ensayos clínicos. Sin embargo, los ensayos clínicos pueden diferir

## Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

### ❖ ORIGINAL

considerablemente de la vida real, y por ello nuestro estudio pretende evaluar estos costes en la práctica clínica habitual. La opinión de los facultativos con amplia experiencia en el manejo de pacientes infectados por VIH ha guiado las estimaciones de los recursos utilizados para el manejo de EA y para la interrupción/sustitución de las pautas de inicio.

Es previsible que a medida que se mejoren los objetivos de diagnóstico de la infección por VIH y el tratamiento precoz con fármacos cada vez más eficaces, la supervivencia y los costes aumenten.<sup>16</sup> Esto convierte la infección por VIH en una enfermedad con gran impacto socioeconómico y ello refuerza la importancia de un uso eficiente del TAR para contribuir a la sostenibilidad de un sistema sanitario sobrecargado y con recursos limitados.

En conclusión, el coste para el sistema sanitario del primer año de tratamiento antirretroviral está motivado principalmente por el precio de los fármacos, que supera en gran medida al coste del resto de los recursos sanitarios utilizados en las pautas de TAR analizadas. Teniendo en cuenta tanto el precio de los fármacos como los recursos sanitarios y sus costes asociados, las pautas con menor coste fueron TDF/FTC/EFV, TDF/FTC/RPV y ABC/3TC/DTG, siendo TDF/FTC/EVG/COBI y TDF/FTC+RAL las de coste superior.

104

### AGRADECIMIENTOS

Este estudio no hubiera sido posible sin la colaboración de los pacientes, el personal sanitario y el resto de personal implicado en el proyecto CoRIS, así como el grupo de expertos que participó en el grupo de consulta.

**Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.**

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

**FINANCIACIÓN**

Los fondos para este estudio han sido proporcionados por (i) el Instituto de Salud Carlos III a través de la Red Temática de Investigación Cooperativa del SIDA (RD06 / 006, RD12 / 0017/0018 y RD16 / 0002/0006) como parte del Plan Nacional de I + D + i y cofinanciado por la Dirección General Adjunta de Evaluación ISCIII y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y (ii) ViiV Healthcare. Se brindó a ViiV Healthcare la oportunidad de revisar una versión preliminar de este manuscrito para verificar la exactitud de los datos. Los autores son los únicos responsables de la interpretación de los resultados y del contenido final del manuscrito.

105

**ANEXOS**

| Tipo de recurso                       | Euros     |
|---------------------------------------|-----------|
| <b>Recursos asistenciales</b>         |           |
| Visita a urgencias                    | 189,70    |
| Primera visita al especialista        | 145,37    |
| Visitas sucesivas al especialista     | 85,95     |
| Primera visita a Atención Primaria    | 63,49     |
| Visitas sucesivas a Atención Primaria | 43,62     |
| Día de estancia hospitalaria          | 551,74    |
| Sesión de hemodiálisis                | 241,67    |
| Trasplante renal                      | 33.051,21 |

**Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.**

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

| Pruebas diagnósticas                       |        |
|--------------------------------------------|--------|
| TAC cerebral                               | 205,59 |
| Test del aliento (Helicobacter pylori)     | 100,52 |
| Coprocultivo                               | 32,76  |
| Parásitos en heces                         | 16,33  |
| Serología de lúes                          | 20,30  |
| Determinación de proteinuria               | 28,61  |
| Determinación de virus hepatitis A, B, y C | 275,09 |
| Fibroscan                                  | 82,99  |
| Ecografía                                  | 75,11  |
| Densitometría ósea                         | 92,72  |
| Analítica rutinaria                        | 42,78  |
| Tests dependientes del TAR                 |        |
| Test de resistencia convencional           | 328,00 |
| Test de resistencia a la integrasa*        | 328,00 |
| HLA B*5701**                               | 151,00 |
| Determinación carga viral                  | 79,00  |

\* Aplica solo en caso de fracaso virológico a las pautas con Dolutegravir, Elvitegravir y Raltegravir

\*\*Al inicio en pautas que contienen Abacavir.

**Anexo A.1: Costes unitarios de recursos asistenciales, pruebas diagnósticas y tests dependientes del TAR**

# Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

| Efecto adverso/alteración de laboratorio | Coste (euros) |          |
|------------------------------------------|---------------|----------|
|                                          | Severidad     |          |
|                                          | Moderada      | Grave    |
| Cefalea                                  | 95,79         | 397,02   |
| Mareos                                   | 103,58        | 234,73   |
| Insomnio                                 | 78,80         | 140,59   |
| Náuseas y/o vómitos                      | 88,07         | 320,61   |
| Fatiga/astenia                           | 68,11         | 180,68   |
| Diarrea                                  | 107,85        | 437,25   |
| Exantema                                 | 179,55        | 760,19   |
| Fallo renal                              | 281,76        | 2.192,45 |
| Dolor abdominal                          | 129,78        | 848,46   |
| Pesadillas                               | 58,12         | 140,43   |
| Ansiedad                                 | 82,73         | 281,26   |
| Alteraciones del comportamiento          | 165,92        | 805,41   |
| Elevación de colesterol                  | 168,36        | 472,67   |
| Elevación de triglicéridos               | 111,38        | 184,65   |
| Elevación de transaminasas               | 411,55        | 885,38   |
| Alteraciones del calcio y/o vitamina D   | 137,59        | 268,99   |

**Anexo A.2:** Costes unitarios de recursos asociados al manejo de los efectos adversos y alteraciones de laboratorio.



# Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

## BIBLIOGRAFÍA

1. del Amo J, Brañas F, Serrano S, Morillo R, Marrugat J, Fernández E, et al. VIH en España 2017: Políticas para una nueva gestión de la cronicidad más allá del control virológico. Madrid: Ed. Fundación Gaspar Casal; 2017.
2. Alejos B HV, del Amo J, et al. Ageing and associated morbidity in HIV-positive persons in the Cohort of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS). 21st International AIDS Conference (AIDS 2016) July 18-22, 2016. Durban, South Africa. Abstract WEPDB0105.
3. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. BMJ [Internet]. 2009 [citado 13 Oct 2018]; 338:a3172. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/338/bmj.a3172>
4. GRUPO DE TRABAJO DE LA COHORTE VACH. Impacto presupuestario del tratamiento antirretroviral: Reflexión desde las guías de GESIDA. Gac Sanit [Internet]. 2012 Dic [citado 13 Oct 2018]; 26(6): 541-546. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112012000600008&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112012000600008&lng=es).
5. Consenso GESIDA y PNS. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización Enero 2011). Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2011 [citado 13 Oct 2018]; 29(3):165-246. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.12.004>
6. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S. Neaton JD. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med [Internet]. 2015 Jul [citado 13 Oct 2018]; 373(9):795-807. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>
7. Consenso GESIDA y PNS. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2012). Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2012 [citado 13 Oct 2018]; 32 (7): 409-476. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.02.019>
8. Consenso GESIDA y PNS. Executive summary of the GeSIDA/National AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2018). Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2019 [citado 05 Mar 2019]; 37 (3): 149-218. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.02.026>
9. Rivero A, Pérez-Molina JA, Blasco AJ, Arribas JR, Asensi V, Crespo M, Gatell JM. Costs and cost-efficacy analysis of the 2017 GESIDA/Spanish National AIDS Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2018 [citado 13 Oct 2018]; 36(5): 268-276. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.04.002>

# Uso de recursos sanitarios y costes asociados al tratamiento antirretroviral de primera línea en España en la era de los inhibidores de la integrasa.

Ruiz-Alguero M, Suárez-García I, Alvarez-del Arco D, Lázaro P, Moreno S.

❖ ORIGINAL

10. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, Bernie O, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford University Press; 2005.
11. Zheng A, Kumarasamy N, Huang M, Paltiel AD, Mayer KH, Rewari BB, Freedberg KA. The cost-effectiveness and budgetary impact of a dolutegravir-based regimen as first-line treatment of HIV infection in India. Journal of the International AIDS Society [Internet]. 2018 [citado 13 Oct 2018]; 21(3), e25085. Disponible en <https://doi.org/10.1002/jia2.25085>
12. Blasco AJ, Llibre JM, Arribas JR, Boix V, Clotet B, Domingo P, Gatell JM. Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida en 2013 para el tratamiento antirretroviral inicial en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2013 [citado 13 Oct 2018]; 31 (9): 568-578. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.06.002>
13. Martínez E, Gatell JM. Posicionamiento de dolutegravir en el tratamiento de la infección por el VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2015 [citado 13 Oct 2018]; 33 (1):31-33. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(15\)30007-0](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(15)30007-0)
14. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Boletín Oficial del Estado, nº 126, (24/05/2010). [Internet]. 2010 [citado 13 Oct 2018] Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2010-8228>
15. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. CIRCULAR 822/16. Dispensación con cargo al SNS de los medicamentos afectados por el apartado 3 del Anexo de la Resolución de 16 de diciembre de 2012. Precios notificados. [Internet]. Diciembre 2016 [citado 13 Oct 2018] Disponible en: <http://www.cofb.net/>.
16. ESTADÍSTICA DE GASTO SANITARIO PÚBLICO 2016: Principales resultados. Edición marzo 2018 [citado 13 Oct 2018] Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/EGSP2008/egspPrincipalesResultados.pdf>.
17. Engsig FN, Gerstoft J, Helleberg M, Nielsen LN, Kronborg G, Mathiesen LR, Obel N. Effectiveness of antiretroviral therapy in individuals who for economic reasons were switched from a once-daily single-tablet regimen to a triple-tablet regimen. J Acquir Immune Defic Syndr. [Internet]. 2014 [citado 13 Oct 2018]; 66 (4):407-413. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/QAI.000000000000199>