

El consum d'agents antiretrovirals a Catalunya

Mateu Serra-Prat, Mireia Espallargues, Pedro Gallo

A partir de: Serra-Prat M, Espallargues M, Gallo P, Torné E. Prescripció d'antiretrovirals a Catalunya. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATM), Juny 2000. [IN03/2000]

Introducció

La ràpida evolució del coneixement sobre la infecció per l'HIV i la seva progressió cap a sida ha comportat un seguiment i un tractament dels pacients infectats cada cop més acurat i, a la vegada, més precoç i sofisticat. L'elevada taxa de replicació viral i l'habilitat del retrovirus per mutar exigeixen una estratègia terapèutica potent que combini diversos agents antiretrovirals alhora (Carpenter et al., 1998). Existeix un alt grau de consens a nivell internacional en que l'objectiu primordial del tractament antiretroviral va dirigit a aconseguir la supressió de la replicació viral fins arribar a uns nivells de virèmia indetectables amb les actuals proves de laboratori. L'assoliment d'aquest objectiu contribueix, per una banda, a disminuir les mutacions virals i conseqüentment a disminuir el nombre de resistències farmacològiques i, per altra banda, ajuda a mantenir un bon estat immunològic. Així doncs, actualment, el principi fonamental de la teràpia antiretroviral es basa en la necessitat de realitzar un tractament farmacològic combinat per aconseguir la supressió de la càrrega viral que s'interpreta com a supressió de la progressió de la malaltia i com una bona resposta al tractament.

El paper dels antiretrovirals en l'epidèmia de la infecció per l'HIV/SIDA

A mitjans de la dècada dels 90 es va començar a descriure un descens en la incidència i la mortalitat per sida, així com en la incidència de diverses infeccions oportunistes, coincidint amb la introducció de les noves teràpies antiretrovíriques (Hirschel i Francioli, 1998; Palella et al., 1998). Aquest efecte era esperable a la llum dels resultats dels assaigs clínics i avala l'eficàcia dels nous tractaments (Hogg et al., 1997). Des d'aleshores, en pràcticament tots

els països desenvolupats s'han descrit descensos importants en la incidència i mortalitat per sida (Castilla, 1999). A l'Estat espanyol el nombre de nous diagnòstics de sida va disminuir un 47 % entre 1995 i 1998 (Centro Nacional de Epidemiologia, 1999). Atès que no hi ha hagut altres canvis en les intervencions sanitàries que permetin explicar aquest descens tan pronunciat, s'ha estimat que les noves teràpies antiretrovíriques van evitar entre 4.000 i 6.000 nous diagnòstics de sida a Espanya en aquest període (Castilla, 1999).

Els nous tractaments estan perllongant el temps des de la infecció per l'HIV fins al diagnòstic de sida, i des d'aquest fins a la mort. Com a resultat, s'està produint una acumulació creixent de persones en els diferents estadis de la infecció per l'HIV (Centro Nacional de Epidemiologia, 1999; Garcia de Olalla et al., 1999). A l'Estat espanyol el nombre de persones vives amb el diagnòstic de sida ha augmentat des de 1994 a 1998 arribant als 20.000 malalts, malgrat que en aquest període les xifres anuals de nous diagnòstics de sida han disminuït un 45 % (Centro Nacional de Epidemiologia, 1999). Tot i que no es disposa de dades que ho documentin, encara que la incidència de noves infeccions hagués disminuït lleugerament en els últims anys, s'estarà produint una acumulació de persones vives infectades per l'HIV i s'espera que en un futur immediat aniran aflorant un nombre important de casos que encara no han estat diagnosticats.

Els avenços en el tractament de la infecció per l'HIV han permès que les persones infectades visquin més temps i amb millor qualitat de vida (Secretaria del Plan Nacional sobre la Sida, 1998), però les noves teràpies no aconsegueixen eradicar l'HIV que persisteix en reservoris de l'organisme des d'on torna a proliferar quan s'intromp el tractament. Per tant, fins al moment actual no és possible parlar de curació, sinó d'una situació que s'assembla a la de les malalties cròniques amb tractaments eficaços però no curatius, i amb un curs potencialment fatal (Castilla, 1999).

La prescripció d'agents antiretrovirals a Catalunya

Un estudi realitzat per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATM) va analitzar els registres dels serveis de farmàcia de vuit hospitals de

Correspondència: Mateu Serra-Prat
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATM)
Travessera de les Corts, 131-159
08028 Barcelona
Tel. 93 227 29 00
Fax 93 227 29 98
Adreça electrònica: diraam@olimpia.scs.es
Pàgina web: <http://www.aatm.es>

Catalunya que conjuntament consumeixen més de la meitat de la despesa total per antiretrovirals en el nostre país (Serra-Prat, 2000). Els resultats principals d'aquest treball es presenten a la Taula 1, on s'hi pot veure l'evolució entre el 1997 i el 1998 del nombre de persones en tractament antiretroviral i del nombre de dispensacions d'aquests agents terapèutics, i a la Taula 2 on es presenta el patró de dispensació de cada un dels principis actius agrupats per famílies d'antiretrovirals.

Les dades obtingudes mostren un increment de l'11,2 % en el nombre de pacients que van rebre tractament antiretroviral l'any 1998 respecte de l'any anterior i aquesta mateixa font d'informació confirma també un increment encara més important en el nombre de dispensacions i en la mitjana de dispensacions per pacient de l'any 1998 respecte del 1997. Aquest fet és el reflex dels canvis que ha experimentat en els últims anys l'estratègia terapèutica amb antiretrovirals de manera que cada cop són més els pacients amb triple i quadruple teràpia.

El patró de dispensació dels agents antiretrovirals va presentar lleugeres diferències entre els diversos hospitals l'any 1997 si es consideren les tres grans famílies d'aquests tipus d'agents. Aquestes diferències van disminuir durant l'any 1998, de manera que es pot definir un patró similar per a tots els hospitals considerats en el que aproximadament el 70 % de les dispensacions són agents de la família dels nucleotids inhibidors de la transcriptasa inversa (NITI), el 27 % són agents de la família dels inhibidors de la proteasa (IP) i el 3 % restant correspon als inhibidors no nucleosíds de la transcriptasa inversa. Malgrat això, quant s'estudia el patró de dispensació segons principi actiu o presentació comercial s'observen en alguns casos diferències considerables entre hospitals. Així, per exemple, mentre la zidovudina va representar el 28,5 % del total de dispensacions a l'hospital A l'any 1997, aquest mateix any va representar només el 7,4% a l'hospital D. En aquest mateix sentit, es pot destacar també el cas de l'Indinavir que, l'any 1997, va representar el 4,2 % del total de dispensacions d'antiretrovirals a l'hospital A i el 21,8 % a l'hospital C. En qualsevol cas, aquestes diferències experimenten durant l'any 1998 una disminució important en tots els casos i coincideix amb una tendència general a nivell internacional a la homogeneització en la prescripció d'aquests farmacs (Bonafont et al 1999).

L'esmentat estudi de l'AATM estima que a Catalunya l'any 1998 hi va haver aproximadament 11.800 persones que van rebre tractament antiretroviral. Segons estimacions del CEESCAT, aquest any hi havia a Catalunya unes 4.477 persones vives que tenien la sida, el que representa el 37,9 % del total de persones que estaven en tractament antiretroviral. El restant 62,1% (7.323 persones) eren persones infectades per l'HIV sense criteris de sida. També segons estimacions realitzades pel CEESCAT en el seu document tècnic número 9, a Catalunya hi havia l'any 1998 aproximadament unes 35.000 persones vives infectades per l'HIV. D'aquestes, unes 30.500 persones

encara no tenien la sida, de les quals només 7.323 (24 %) van rebre tractament antiretroviral, el que significa que hi ha un volum molt important de persones infectades que encara no estan en tractament i que probablement aniran emergint en el futur.

Implicacions econòmiques

La despesa per agents antiretrovirals ha anat augmentant des de la seva introducció el 1993 de forma alarmant per a les autoritats sanitàries que no veuen sostenible mantenir gaire més temps aquest ritme de creixement. Alguns estudis han estimat que el cost mitjà del tractament antiretroviral va oscil·lar entre 1.200.000 i 1.400.000 PTA per pacient l'any 1998 (Anis et al, 1998, Bonafont et al. 1999). Aquest increment de la despesa per antiretrovirals ha estat motivat per diversos factors entre els quals cal destacar un increment de les persones vives infectades pel VIH (increment de la prevalença de la infecció degut a l'increment de la supervivència i l'esperança de vida d'aquests pacients), un inici cada cop més precoç del tractament, l'aparició d'estratègies de tractament que han anat combinant un nombre cada cop major d'agents antiretrovirals i l'aparició de nous agents més cars que han substituït els més antics i econòmics. En definitiva, es pot dir que cada cop es tracta més gent, amb un major nombre de fàrmacs que cada cop són més cars (Cabasés 1994). És esperable que a curt termini el nombre de persones que requereixin tractament antiretroviral continuï augmentant i que també augmenti el percentatge de pacients que passaran a triple i quadruple teràpia degut, principalment, a l'aparició de fracàs terapèutic. Per tant, en els propers anys cal esperar un augment en el consum d'agents antiretrovirals.

Per altra banda, val a dir que si bé la despesa per aquests agents farmacològics ha augmentat de forma exponencial en els últims anys, nombrosos estudis apunten que també han permès un estalvi important en els costos associats a les hospitalitzacions dels pacients infectats per l'HIV (De Graeve et al. 1997, Beck et al., 1994; Youle et al 1999; Gebo et al. 1999, Simpson i La Vallee, 1996), el que pot compensar en gran mesura l'increment en els costos associats a l'ús d'antiretrovirals. No obstant això, la magnitud d'aquest estalvi varia segons el país, essent lògicament més grans es aquells en els que els costos d'hospitalització són en general més elevats, i no està clar que aquest benefici es mantingui a llarg termini (Haburchak 1997). Altres autors coincideixen en aquesta línia i apunten que la medicalització durant un període llarg de temps fa incrementar els costos associats a la malaltia i que, tot i en el cas que els medicaments i teràpies noves siguin eficaces i no tinguin efectes secundaris, la despesa farmacèutica s'incrementarà.

Situació als països del nostre entorn

L'escenari descrit no és pas un escenari únic a Catalunya o Espanya. Ben al contrari, els factors esmen-

tats són factors que la literatura publicada ha identificat com a comuns a la gran majoria de països del nostre entorn. Malgrat les apreciables diferències entorn a l'epidèmia HIV/sida arreu d'Europa, especialment pel que fa a la seva incidència i prevalença, el consum de recursos associat representa un cost elevat i en augment per a la gran majoria de sistemes sanitaris (Anis 1998).

Les diferències entre països en l'ús d'antiretrovirals han disminuït fins a ser pràcticament inapreciables (Bonafont et al. 1999). Avui, la triple teràpia i l'ús d'inhibidors de la proteasa s'ha estès a totes les regions d'Europa estudiades, inclosa Espanya. La triple i quàdruple teràpia ha experimentat un increment molt important des de 1996 degut a la demostració de la seva major eficàcia i al fracàs dels tractaments originals per l'aparició de resistències. Les petites diferències trobades entre països pel que fa a l'ús de determinats fàrmacs es poden deure a factors com ara l'evolució històrica de la introducció dels fàrmacs a cada país, així com la disponibilitat i aprovació del fàrmac. També resulten importants factors socioeconòmics, factors d'accés i cost de determinats antiretrovirals ja que el marketing d'aquests fàrmacs pot variar d'un país a l'altre, de manera que factors no vinculats als resultats d'assajos clínics poden tenir un pes important en explicar les diferències trobades.

Consideracions finals

Entre les diverses mesures a prendre per tal de controlar la despesa per antiretrovirals, no s'ha d'oblidar que, en primer lloc, cal emfatitzar la importància de reduir el nombre de noves infeccions o nous contagis, és a dir, cal insistir i potenciar encara més, si cal, les mesures preventives i de promoció de la salut que s'hagin demostrat més efectives. El fet que Catalunya tingui una de les taxes d'incidència de sida més altes d'Europa magnifica aquest problema en el nostre context i ofereix clares oportunitats de millora.

En segon lloc, és molt important prendre les mesures necessàries per tal de millorar el grau d'adherència al tractament ja que la falta de compliment no només és un dels impediments més grans per optimitzar el benefici clínic d'aquestes intervencions sinó també l'econòmic. El grau d'adherència al tractament és capdal en la mesura de l'eficiència de les teràpies antiretrovirals ja que pot ser la causa del fracàs terapèutic i de l'aparició de resistències que requereixen nous abordatges terapèutics més complexos i costosos. Hi ha treballs que han estudiat quins són els factors que poden tenir una major influència en l'adherència als tractaments, dels quals es desprèn que factors sociodemogràfics i sociològics tenen gran importància. Diversos estudis han demostrat una associació negativa entre l'adherència al tractament i la complexitat del règim terapèutic, el nombre de medicaments inclosos en el règim terapèutic, el nombre de preses al dia i el grau en què el tractament interfereix la vida quotidiana del pacient

(Mehta et al. 1997, Miller, 1997). També està ben documentat que els règims que milloren símptomes i produeixen pocs efectes secundaris presenten un major grau d'adherència (Mehta et al. 1997, Morin 1996) i que variables com ara la via de transmissió, els nivells de CD4, l'edat, el nivell d'estudis, la situació laboral, la presència de depressió i el nivell de suport social es poden considerar predictores de l'adherència al tractament (Gordillo et al., 1999). Cal insistir, doncs, en la importància d'establir programes específics per millorar l'adherència al tractament que clarifiquin el règim que el pacient ha de seguir i que analitzin i resolguin els comportaments de risc simplificant i adaptant els règims terapèutics a cada pacient (Chesney et al 2000).

En tercer lloc, encara que a Europa és molt difícil pensar en implementar certes mesures de racionament com s'ha fet als Estats Units, especialment si aquestes poden tenir conseqüències sobre la supervivència i la qualitat de vida de les persones afectades, davant la limitació de recursos disponibles pot tenir sentit estudiar quin és el moment òptim per a finalitzar el tractament antiretroviral. No es disposa de dades que permetin saber quin percentatge de pacients amb sida moren essent tractats amb triple o quàdruple teràpia, però se sap que alguns pacients reben aquest tipus de tractament de forma compassiva. És necessari tractar sempre amb agents antiretrovirals fins al moment de la mort? De la mateixa manera que alguns pacients amb càncer arriba un moment que se'ls deixa de donar tractament actiu per passar a tractament pal·liatiu, potser seria possible d'establir uns criteris per tal de definir un malalt de sida terminal amb una esperança de vida molt curta en el qual l'atenció mèdica hauria d'estar més orientada al benestar del pacient que no pas a combatre l'agent causal.

En quart lloc, a banda de l'aparició dels nous fàrmacs que s'incorporen ràpidament a les pautes terapèutiques, també cal adreçar l'atenció a la seva presentació. Recentment s'han apuntat raons que indueixen a pensar que la presentació que els laboratoris farmacèutics fan dels antiretrovirals no s'ajusta als processos i característiques de la prescripció, la qual cosa, juntament amb el fet que són difícilment reutilitzables, fa que es generi una font d'ineficiència. En concret Gonzalez et al. (1999) argumenten que el cost per medicaments tornats per pacient oscil·la entre 69.405 ($\pm$) 23.994 pessetes l'any, el que representa aproximadament el 5 % de la despesa anual. Els autors apunten que les dificultats en reutilitzar els medicaments que es tornen tenen el seu origen en la presentació dels citats fàrmacs que no es fa en dosis unitàries. Hi ha algunes experiències en les que s'ha posat en funcionament un nou sistema d'adequació de les formes de dosificació d'aquests medicaments que, a més d'assolir una millora generalitzada de l'adhesió al tractament, permet recuperar els medicaments retornats pels pacients amb total garantia de seguretat i higiene. El autors estimen el valor d'aquests medi-

caments reutilitzats en un 5,7% del cost mitjà del tractament antiretroviral (Cabeza et al.). Caldria conèixer però quin és el cost de posar en funcionament aquest nou sistema i quin és el potencial benefici net d'aquesta intervenció.

Finalment, un altre element a considerar són les activitats de prevenció, com ara les orientades a evitar la infecció tuberculosa o la produïda pel *pneumocistis carinii*, que pretenen frenar el desenvolupament de la malaltia en pacients infectats. L'augment de la supervivència d'aquests pacients atribuïble als agents antiretrovirals pot fer augmentar la despesa per aquestes tractaments preventius que s'haurien de donar durant més anys. Malgrat això, ja han sorgit algunes veus que apunten que si amb els agents antiretrovirals es manté al pacient amb uns nivells de càrrega viral indetectables es podrien suspendre aquests tractaments preventius. Les incerteses són encara importants en aquest sentit, per la qual cosa es fa necessari generar nova evidència científica que ajudi a prendre les millors decisions.

Les mesures proposades fins ara requereixen obligatòriament un abordatge multidisciplinar i multidepartamental ja que la naturalesa d'aquesta condició clínica, la problemàtica social que sovint l'acompanya i les seves importants implicacions econòmiques s'escapen de les competències de l'àmbit estrictament sanitari.

Conclusions

Els nous tractaments antiretrovirals combinats han millorat notablement el pronòstic i la qualitat de vida de les persones infectades per l'HIV. No obstant, fins ara només són una mesura pal·liativa, i en absolut aporten una solució definitiva al conjunt de l'epidèmia. La prevenció de la transmissió del HIV segueix sent la única mesura que disposem per al control de la seva extensió i no seria desitjable que l'eficàcia dels tractaments pogués alterar la percepció del risc i la gravetat de la malaltia. Per altra banda, el consum de recursos associat a l'epidèmia HIV/SIDA representa un cost elevat i en augment no només pel sistema sanitari català sinó també per la gran majoria de sistemes sanitaris dels països d'Europa i Estats Units. Si bé el consum d'agents antiretrovirals vindrà condicionat en els propers anys per l'augment del nombre de persones infectades que requereixen tractament, l'aparició de noves teràpies antiretrovirals i les noves estratègies que permetin combatre eficaçment les resistències aparegudes, en aquest document s'han identificat alguns altres elements que poden contribuir a moderar aquest previsible increment del consum d'agents antiretrovirals. Entre ells cal destacar la trascendental importància d'intentar reduir el nombre de noves infeccions o nous contagis i el no menys important esforç que cal fer per tal de millorar el grau d'adherència al tractament que, insistim, requereixen necessàriament d'un abordatge multidisciplinar.

TAULA 1. Nombre de pacients i de dispensacions d'antiretrovirals segons hospitals i any.

HOSPITAL	Any 1997			Any 1998		
	Núm. de pacients	Núm. de dispensacions	Mitjana dispensac./pacient	Núm. de pacients	Núm. de dispensacions	Mitjana dispensac./pacient
A	350	4.478	12,79	401	6.317	15,75
B	208	2.239	10,76	230	2.777	12,07
C	590	2.214	3,75	813	7.723	9,50
D	973	14.681	15,09	956	14.703	15,38
E	1.077	11.389	10,57	1.199	14.605	12,18
G*	284	4.325	15,23	321	4.340	13,52
H	—	—	—	521	6.004	11,52
Total	3.482	39.326	11,29	3.920	50.465	12,87
(% d'increment) **				(+11,2 %)	(+28,3 %)	(+14,0 %)

* Les del 98 fan referència només al període comprès entre l'1/3/98 al 31/12/98.

** Només s'inclouen aquells centres dels quals es disposa d'informació de l'any 1997 i 1998.

TAULA 2. Patró de dispensació d'agents antiretrovirals segons hospital i any (percentatge de la dispensació total).

Hospital	1997					1998							
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	F	G	H
NITI													
Didanosina	9,9	6,6	3,2	7,9	7,3	7,7	5,7	6,5	11,8	4,8	11,9	3,0	6,7
Estavudina	11,5	11,6	19,5	27,0	17,4	18,3	16,9	21,6	27,6	22,4	18,1	19,6	23,1
Lamivudina	24,8	18,9	29,2	27,4	30,4	23,8	24,2	24,7	23,2	28,1	16,8	29,6	24,2
Zalcitabina	7,7	8,6	2,6	1,1	2,3	4,0	2,4	1,9	0,5	1,0	4,5	3,2	1,4
Zidovudina	28,5	25,5	14,7	7,4	22,3	18,1	16,8	11,6	5,7	13,3	17,3	15,1	9,2
Lamiv.+Zidov	---	---	---	---	---	1,2	1,8	---	0,4	0,5	2,8	0,0	---
Total	82,4	71,2	69,2	70,8	79,7	73,0	67,8	66,3	69,2	70,1	71,4	70,5	64,6
NNITI													
Nevirapina	---	---	---	---	---	2,3	2,8	3,5	1,8	3,4	5,5	1,1	6,0
Total	---	---	---	---	---	2,3	2,8	3,5	1,8	3,4	5,5	1,1	6,0
IP													
Indinavir	4,2	15,7	21,8	17,2	14,7	7,4	14,6	17,6	17,2	13,4	10,3	13,9	13,4
Nelfinavir	---	---	---	---	---	2,1	4,7	3,8	4,6	6,3	3,8	2,3	7,8
Ritonavir	2,2	4,5	2,9	5,3	2,2	2,7	3,2	2,0	3,7	2,7	2,8	2,5	3,3
Saquinavir	11,2	8,6	6,1	6,7	3,4	12,4	6,9	6,8	3,5	4,1	6,2	9,8	4,7
Total	17,6	28,8	30,8	29,2	20,3	24,6	29,4	30,2	29,0	26,5	23,1	28,5	29,2

NITI: nucleòsid inhibidor de la transcriptasa inversa

IP: inhibidor de la proteasa

NNITI: no nucleòsid inhibidor de la transcriptasa inversa

* dades referents a finals de 98 i principis del 99

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Anis AH, Hogg RS, Yip B et al. Average annual cost and its determinants in a population based cohort of HIV-positive adult men and women. *Pharmacoeconomics* 1998;13:327-36.
- Beck EJ, Whitaker L, Kennelly J, McKevitt C, Wadsworth J, Miller DL, et al. Changing presentation and survival, service utilisation and costs for AIDS patients: insights from a London referral centre. *AIDS* 1994;8(3):379-84.
- Bonafont X et al. La evaluación del coste de los medicamentos antiretrovirales. *Atención Farmacéutica* 1999;1(6):524-5.
- Cabases JM. Aspectos económicos del SIDA. *Pub. Of. SEISIDA Vol 5* (5), Mayo 1994.
- Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 1998; 280: 78-86.
- Castilla J. Sida: ¿más y mejor vida? *Med Clin (Barc)* 1999;113(5):171-2.
- CEESCAT. Vigilancia epidemiológica de la sida a Catalunya. Situació fins al 31 de desembre de 1998. *BEC* 1999;20(1):1-6,12.
- CEESCATa. Sistema integral de vigilancia epidemiológica del HIV/Sida a Catalunya (SIVES) Informe Anual 1997. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 1998. 7. Doc. Tèc.
- CEESCATb. Monitoratge de la prevalença d'infecció per l'HIV i dels comportaments associats amb la seva transmissió entre les persones que s'injecten drogues il·legals. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 1998. 6. Doc. Tèc.
- Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia del Sida en España, situación a 31 de marzo de 1999. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 1999. 1. Informe trimestral.
- Chesney MA, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. *Social Science & Medicine* 2000; 50: 1599-605.
- De Graeve D, Lescauwat B, Nonneman W. Patient classification and cost analysis of AIDS and HIV: the case of Belgium. *Health Policy* 1997;39:93-106.
- Garcia de Olalla P, Cayla JA, Brugal MT, Galdos H, Jansa JM, Clos R. [In Process Citation]. *Med Clin (Barc)* 1999;113(5):169-70.
- Gebo KA, Chaisson RE, Folkemer JG, Barlett JG, Moore RD. Costs of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13(8):963-9.
- González M, Antón R, Borrás J, Ortiz V. Inadecuada presentación de las formas farmacéuticas de dosificación de la terapia antiretroviral. *Med Clin (Barc)* 1999 ; 556.
- Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13(13):1763-69.
- Haburchak DR. The economics of AIDS in America. *The AIDS Reader* 1997;7(5):155-160.
- Hirschel B, Francioli P. Progress and problems in the fight against AIDS [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1998;338(13):906-8.
- Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Gataric N, Yip B, Craib K, Schechter MT, et al. Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals [letter]. *Lancet* 1997; 349 (9061): 1294.
- Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997; 11: 1665-70.
- Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med* 1997; 17: 43-9.
- Morin M, Moatti JP. Observance et essais thérapeutiques: obstacles psychosociaux dans la recherche sur le traitement de l'infection par le HIV. *Nature, Science et Sociétés* 1996; 4 (3): 2-15.
- Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Sat-ten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 338 (13): 853-60.
- Secretaría del Plan Nacional sobre la Sida. Encuesta hospitalaria sobre la utilización de recursos y características de los pacientes HIV/sida. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1998.
- Serra Prat M, Espallargues M, Gallo P, Torné E. Prescripció d'antiretrovirals a Catalunya. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny de 2000.
- Simpson KN, LaVallee R. Antiretroviral drug cost offsets in seven developed countries: Saquinavir, Zalcitabine, and Zidovudine. *OP6.6. 3^o International Congress on Drug Therapy in HIV infection*, November 1996, Birmingham, UK.
- Youle M, Trueman P, Simpson K. Health economics in HIV disease: a review of the European literature. *Pharmacoeconomics*, 1999, 15 suppl 1:1-12.