



ORIGINAL

Análisis coste-efectividad de dos estrategias de tratamiento para la hepatitis C crónica: antes y después del acceso a los agentes antivirales de acción directa en España



Juan Turnes^{a,*}, Raquel Domínguez-Hernández^b y Miguel Ángel Casado^b

^a Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Pontevedra, España

^b Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España

Recibido el 3 de marzo de 2017; aceptado el 11 de mayo de 2017

Disponible en Internet el 21 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Antivirales de acción directa;
Hepatitis C crónica;
Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C;
Análisis coste-efectividad.

Resumen

Objetivo: Análisis coste-efectividad de una estrategia basada en antivirales de acción directa (AAD) a partir de la comercialización de simeprevir y sofosbuvir (post-AAD) frente a otra previa (pre-AAD), en pacientes con hepatitis C crónica, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

Métodos: Se realizó un árbol de decisión combinado con un modelo de Markov para estimar los costes directos sanitarios (€, 2016) y resultados en salud (años de vida ajustados por calidad, AVAC), a lo largo de toda la vida del paciente, con una tasa de descuento anual del 3%. La respuesta virológica sostenida, el porcentaje de pacientes tratados o no en cada estrategia, las características clínicas de los pacientes, las probabilidades anuales de transición, los costes del tratamiento y manejo de la enfermedad, y las utilidades se obtuvieron de la literatura. El análisis coste-efectividad se expresó como relación coste-efectividad incremental (coste incremental por AVAC ganado). Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilístico.

Resultados: La estrategia post-AAD mostró mayores costes sanitarios por paciente (30.944€ vs. 23.707€) que la estrategia pre-AAD. Sin embargo, se asoció con un aumento de la ganancia de AVAC (15,79 vs. 12,83), mostrando una relación coste-efectividad incremental de 2.439€ por AVAC. Los análisis de sensibilidad mostraron la consistencia de los resultados siendo la estrategia post-AAD, frente a pre-AAD, coste-efectiva en el 99% de los casos.

Conclusiones: La estrategia post-AAD, en comparación con la pre-AAD, es eficiente para el tratamiento de la hepatitis C crónica en España, obteniéndose un coste por AVAC muy inferior al umbral de eficiencia utilizado en España (30.000€ por AVAC).

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jturnesv@gmail.com (J. Turnes).

KEYWORDS

Direct-acting antiviral;
Chronic hepatitis C;
National Strategic Plan for Hepatitis C;
Cost-effectiveness analysis.

Cost-effectiveness analysis of two treatment strategies for chronic hepatitis C before and after access to direct-acting antivirals in Spain

Abstract

Objective: To evaluate the cost-effectiveness of a strategy based on direct-acting antivirals (DAAs) following the marketing of simeprevir and sofosbuvir (post-DAA) versus a pre-direct-acting antiviral strategy (pre-DAA) in patients with chronic hepatitis C, from the perspective of the Spanish National Health System.

Methods: A decision tree combined with a Markov model was used to estimate the direct health costs (€, 2016) and health outcomes (quality-adjusted life years, QALYs) throughout the patient's life, with an annual discount rate of 3%. The sustained virological response, percentage of patients treated or not treated in each strategy, clinical characteristics of the patients, annual likelihood of transition, costs of treating and managing the disease, and utilities were obtained from the literature. The cost-effectiveness analysis was expressed as an incremental cost-effectiveness ratio (incremental cost per QALY gained). A deterministic sensitivity analysis and a probabilistic sensitivity analysis were performed.

Results: The post-DAA strategy showed higher health costs per patient (€30,944 vs. €23,707) than the pre-DAA strategy. However, it was associated with an increase of QALYs gained (15.79 vs. 12.83), showing an incremental cost-effectiveness ratio of €2,439 per QALY. The deterministic sensitivity analysis and the probabilistic sensitivity analysis showed the robustness of the results, with the post-DAA strategy being cost-effective in 99% of cases compared to the pre-DAA strategy.

Conclusions: Compared to the pre-DAA strategy, the post-DAA strategy is efficient for the treatment of chronic hepatitis C in Spain, resulting in a much lower cost per QALY than the efficiency threshold used in Spain (€30,000 per QALY).

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se caracteriza por la dificultad del sistema inmune para eliminar el virus en la fase aguda, lo que conlleva el desarrollo de hepatitis C crónica (HCC) en un porcentaje mayor del 70% de los pacientes¹. Entre ellos, en función de diversos factores, el daño crónico del hígado puede desembocar en el desarrollo de cirrosis hepática en hasta un 25% de los pacientes². En la mayoría de los pacientes esta progresión es lenta y completamente asintomática, pero una vez desarrollada la cirrosis hepática, la probabilidad anual de desarrollar descompensaciones clínicas de la cirrosis es del 4% y de desarrollar hepatocarcinoma del 1,5%³, lo que eventualmente puede conducir a la necesidad de recibir un trasplante hepático (TH) o a causar la muerte del paciente.

La prevalencia real de la HCC en España no es bien conocida, pero se estima que en el año 2013 en España la HCC afectaba a 473.000 personas⁴. La magnitud de estas cifras revelan que la HCC es un problema sociosanitario de gran magnitud en España, que implica un importante consumo de recursos económicos para los sistemas de salud, tanto por las necesidades evidentes de tratamientos que curen la infección por el VHC como por los costes derivados del tratamiento de las complicaciones de la enfermedad hepática⁵.

La respuesta virológica sostenida (RVS) que permiten obtener los tratamientos para la infección por el VHC evita la progresión de la enfermedad, reduce la mortalidad hepática y la mortalidad por todas las causas y aumenta la calidad de

vida de los pacientes^{6,7}. El tratamiento de la enfermedad ha cambiado de forma radical en los últimos años debido a la disponibilidad de antivirales de acción directa (AAD) que, actuando de modo combinado sobre diferentes dianas terapéuticas claves para la replicación del virus, permiten obtener tasas de RVS superiores al 95% en la mayoría de los pacientes. Estos regímenes de tratamiento, en su mayoría libres de interferón, son administrados oralmente y tienen una menor duración que las alternativas utilizadas previamente, un mejor perfil de tolerabilidad y una mayor adherencia al tratamiento⁸⁻¹¹.

Como contrapartida, el uso de estos nuevos regímenes de AAD está asociado a un incremento del impacto económico en el presupuesto sobre los sistemas de salud a corto plazo. Dicho incremento está relacionado fundamentalmente con el aumento significativo del número de pacientes elegibles para recibir tratamiento debido a su excelente perfil de seguridad, y con el coste asociado de los propios fármacos.

Por este motivo, en España y otros países¹²⁻¹⁴ se han establecido políticas sanitarias, como el Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C (PEACH)¹⁵ que, basadas en la limitación de los recursos económicos disponibles y en la necesidad de establecer la adecuada estrategia terapéutica dando prioridad en una primera fase a los pacientes con un mayor grado de fibrosis y, por tanto, con mayor riesgo de evolución de la enfermedad, puedan conseguir beneficios a corto o largo plazo, en forma de curación de la enfermedad y de complicaciones clínicas evitadas derivadas de la

Tabla 1 Respuesta virológica sostenida de los tratamientos evaluados, en función del genotipo, tipo de pacientes y grado de fibrosis

Genotipo	Tipo de pacientes	Grado de fibrosis	Tratamientos	RVS, % (valor mínimo)	RVS, % (valor máximo)	Referencias
<i>Estrategia post-AAD</i>						
GT1	Naïve	F2-F3	LDV/SOF ± RBV; DCV + SOF ± RBV; Peg-IFN/RBV + SOF; OPRD ± RBV; Peg-IFN/RBV + SIM	68,46	100	28,38,40,44,47-50,54
		F4	LDV/SOF ± RBV; DCV + SOF ± RBV; Peg-IFN/RBV + SOF; OPRD ± RBV; Peg-IFN/RBV + SIM	60,41	100	28,44,50,52,54,56-58
	Previamente tratados	F2-F3	LDV/SOF ± RBV; DCV + SOF ± RBV; Peg-IFN/RBV + SOF; OPRD ± RBV; Peg-IFN/RBV + SIM	72	100	29,32,35,41,48,50,55,58,61
		F4	LDV/SOF ± RBV; DCV + SOF ± RBV; Peg-IFN/RBV + SOF; OPRD ± RBV; Peg-IFN/RBV + SIM	70	100	29,33,35,39,41,45,50,52,56-58
GT2	Naïve	F2-F3	DCV + SOF ± RBV; SOF + RBV; Peg-IFN/RBV + SOF	88,89	100	37,49,58,60
		F4	DCV + SOF ± RBV; SOF + RBV; Peg-IFN/RBV + SOF	83,33	100	37,49,58,60
	Previamente tratados	F2-F3	DCV + SOF ± RBV; SOF + RBV; Peg-IFN/RBV + SOF	88,89	100	43,51,58,60
		F4	DCV + SOF ± RBV; SOF + RBV; Peg-IFN/RBV + SOF	60	100	43,51,58,60
GT3	Naïve	F2-F3	LDV/SOV ± RBV; DCV + SOF ± RBV; SOF + RBV; Peg-IFN/RBV + SOF	61,38	100	37,42,49,53,58,60
		F4	LDV/SOV ± RBV; DCV + SOF ± RBV; SOF + RBV; Peg-IFN/RBV + SOF	64	100	31,37,42,53,60
	Previamente tratados	F2-F3	LDV/SOV ± RBV; DCV + SOF ± RBV; SOF + RBV; Peg-IFN/RBV + SOF	62,50	94,11	37,42,43,51,53,60
		F4	LDV/SOV ± RBV; DCV + SOF ± RBV; SOF + RBV; Peg-IFN/RBV + SOF	60,87	100	37,42,43,51,53,60
GT4	Naïve	F2-F3	LDV/SOF ± RBV; SOF + SMV ± RBV; Peg-IFN/RBV + SOF; OPRD ± RBV; Peg-IFN/RBV + SMV	77,78	100	28,34,36,46,49,55,59
		F4	LDV/SOF ± RBV; SOF + SMV ± RBV; Peg-IFN/RBV + SOF; OPRD ± RBV; Peg-IFN/RBV + SMV	50	100	28,34,36,46,49,55,59
	Previamente tratados	F2-F3	LDV/SOF ± RBV; SOF + SMV ± RBV; OPRD ± RBV; Peg-IFN/RBV + SMV	81,82	100	34,36,42,49,57,59
		F4	LDV/SOF ± RBV; SOF + SMV ± RBV; OPRD ± RBV; Peg-IFN/RBV + SMV	77,78	100	34,36,42,49,55,59
<i>Estrategia pre-AAD</i>						
GT1	Naïve	F2-F3	TVR + Peg-IFN + RBV, BOC + Peg-IFN + RBV, Peg-IFN + RBV	46,30	83	20,22,23,25
		F4	TVR + Peg-IFN + RBV, BOC + Peg-IFN + RBV, Peg-IFN + RBV	46,30	71,43	20,22,23
	Previamente tratados	F0-F3	TVR + Peg-IFN + RBV, BOC + Peg-IFN + RBV, Peg-IFN + RBV	30,56	96,43	20-22,27,28
		F4	TVR + Peg-IFN + RBV, BOC + Peg-IFN + RBV, Peg-IFN + RBV	19,23	96,43	20-22,27,28
GT2	Naïve	F2-F3	Peg-IFN + RBV	75,18	96	19
		F4	Peg-IFN + RBV	42,42	75,18	26
	Previamente tratados	F2-F3	Peg-IFN + RBV	75,18	96	19
		F4	Peg-IFN + RBV	42,42	75,18	26
GT 3	Naïve	F2-F3	Peg-IFN + RBV	62,50	88,06	19
		F4	Peg-IFN + RBV	29,73	69,31	26

Tabla 1 (continuación)

GT 4	Previamente tratados	F2-F3	Peg-IFN + RBV	62,50	88,06	19
		F4	Peg-IFN + RBV	29,73	69,31	26
	Naïve	F2-F3	Peg-IFN + RBV	55	76,92	24
		F4	Peg-IFN + RBV	55	76,92	24
	Previamente tratados	F2-F3	Peg-IFN + RBV	55	76,92	24
		F4	Peg-IFN + RBV	55%	76,92	24

AAD: agentes antivirales de acción directa; BOC: boceprevir; DCV: daclatasvir; GT: genotipo; LDV: ledipasvir; OPRD: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasbuvir; Peg-IFN: peginterferón; RBV: ribavirina; SIM: simeprevir; SMV: simeprevir; RVS: respuesta virológica sostenida; SOF: sofosbuvir; TVR: telaprevir.

enfermedad hepática o de manifestaciones extrahepáticas del VHC¹⁶.

Estas mejoras en salud también llevan asociados costes futuros relacionados con la enfermedad y su evolución, y es por ello que se hace necesario aportar evidencias clínico-económicas sobre los resultados a largo plazo que supone el cambio en el manejo de los pacientes con HCC en nuestro país, es decir, analizar cómo sería la evolución de la enfermedad con y sin la utilización de estos nuevos AAD. El objetivo del presente análisis farmacoeconómico es evaluar la relación coste-efectividad incremental de una estrategia terapéutica basada en la combinación de los nuevos agentes antivirales de acción directa (post-AAD) durante el primer año (2015) de aplicación del plan PEACH frente a los regímenes disponibles previamente basados en doble o triple terapia con peginterferón más ribavirina, con telaprevir o boceprevir (pre-AAD), en pacientes con HCC con diferentes grados de fibrosis.

Material y métodos

En el análisis se comparó una cohorte de 51.900 pacientes (población de pacientes candidatos a recibir tratamiento estimada por el PEACH) con una edad media de 52 años¹⁷, con fibrosis $\geq$ F2 (escala METAVIR), tratada con los nuevos regímenes de AAD de alta eficacia definidos en el PEACH (estrategia post-AAD, [tabla 1](#)) frente a una cohorte con las mismas características tratada con los regímenes basados en la doble o triple terapia con peginterferón más ribavirina y boceprevir o telaprevir (estrategia pre-AAD, [tabla 1](#)), desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Se aplicó una tasa de descuento del 3% a los costes y resultados en salud¹⁸.

Para la estimación de los costes y resultados en salud obtenidos a largo plazo con cada una de las estrategias evaluadas, se utilizó un árbol de decisión combinado con un modelo de Markov.

Árbol de decisión

Se realizó un árbol de decisión para estimar las tasas de RVS globales de las dos estrategias incluidas en el análisis (pre-AAD y post-AAD). Estas respuestas fueron el producto de la proporción de pacientes tratados o no tratados, genotipo, nivel de fibrosis, estado del tratamiento (naïve o tratados previamente), porcentaje de utilización de cada tratamiento y tasas de RVS asociadas a cada tipo de paciente ([fig. 1a](#))¹⁹⁻⁶¹.

En el caso base del análisis se consideró la administración del tratamiento a un 73,4% (38.067)⁶² de pacientes en la estrategia post-AAD frente a un 18,9% (9.800)⁴ de pacientes en la estrategia pre-AAD ([tabla 2](#)).

Las características clínicas sobre la distribución de los pacientes según genotipo, grado de fibrosis y estado de tratamiento (naïve o previamente tratados), fueron iguales en ambas estrategias, y se obtuvieron de estudios basados en población española ([tabla 2](#)).

Para establecer los fármacos incluidos en una u otra estrategia, se tuvo en cuenta la fecha de comercialización de simeprevir y sofosbuvir. De esta forma, las terapias incluidas en la estrategia pre-AAD se basan en telaprevir y boceprevir en triple terapia con interferón pegilado e interferón pegilado más ribavirina para genotipo 1, e interferón pegilado más ribavirina para el resto de genotipos. Las terapias incluidas en la estrategia post-AAD, en función de las recomendaciones de las guías clínicas actuales, se basan en el tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa con o sin ribavirina^{11,15,63}. La utilización de cada tratamiento en función de las características clínicas de los pacientes fue estimada a partir de datos de estudios de mercado⁶⁴. Estos parámetros se muestran en la [tabla 2](#).

Las tasas de RVS de los tratamientos incluidos en el estudio en cada una de las estrategias para los diferentes genotipos, grados de fibrosis, en base a si el paciente había recibido o no tratamiento previamente, se obtuvieron de los estudios clínicos con mayor relevancia para cada uno de ellos¹⁹⁻⁶¹. Además de la tasa de RVS global, el árbol de decisión permitió calcular los valores mínimos y máximos de RVS utilizados en los análisis de sensibilidad ([tabla 1](#)).

Modelo de Markov

Se diseñó un modelo de Markov *de novo* que simula la progresión de la enfermedad, a lo largo de toda la vida para 2 cohortes de pacientes, en función de las 2 estrategias de tratamiento descritas anteriormente ([fig. 1b](#)). La simulación se realizó en ciclos anuales y las probabilidades de transición para cada estado de salud se obtuvieron de la literatura⁶⁵⁻⁷¹ ([tabla 3](#)). Los pacientes se diferenciaron en tratados o no tratados. A partir de ese momento, empezaban a evolucionar en el modelo, en función de su estado de fibrosis. Los pacientes tratados transitaban a los estados de RVS en función de las tasas de respuesta global calculadas previamente en el árbol de decisión. Los pacientes en RVS F2 se consideraban pacientes curados, y permanecían en ese estado hasta la muerte por causas no hepáticas. Los pacientes en RVS F3, aunque obtenían una mejoría en la

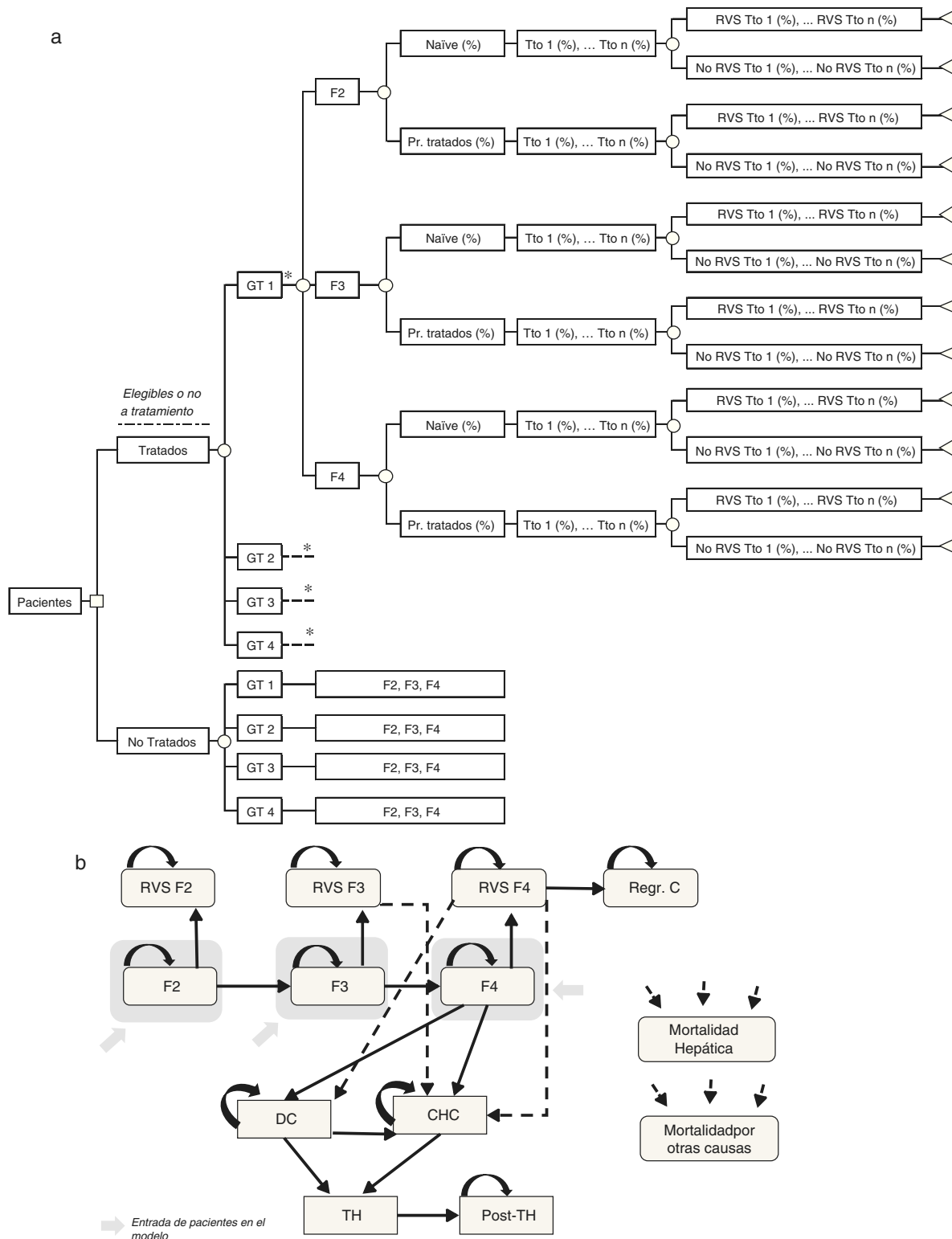


Figura 1 (a) Árbol de decisión de los pacientes tratados o no tratados en función de sus características clínicas, opciones de tratamiento y tasas de RVS. (b) Diagrama del modelo de Markov representado la progresión de la hepatitis C crónica. * Rama similar para GT2, GT 3 y GT4 diferenciando los tratamientos asociados a cada genotipo (tabla 1) y el porcentaje de utilización de cada uno de ellos en función de las características del paciente. CD: cirrosis descompensada; CHC: carcinoma hepatocelular; GT: genotipo; Pr. Tratados: previamente tratados; Post-TH: post-trasplante hepático; Regr. CH: regresión de la cirrosis; RVS: Respuesta Viroológica Sostenida; TH: trasplante hepático; Tto: tratamiento.

Tabla 2 Características de la cohorte de pacientes con HCC

Descripción	Caso base	Valor mínimo	Valor máximo	Distribución (para ASP)	Referencia
Edad media	52 años				17
<i>Distribución de genotipos (GT)</i>					
GT1, %	69,32	62,39	76,25	Dirichlet	15, estimación ($\pm 10\%$)
GT2, %	2,27	----	----	Dirichlet	15
GT3, %	15,91	----	----	Dirichlet	15
GT4, %	12,50	----	----	Dirichlet	15
<i>Estados de fibrosis (F)</i>					
F2, %	31,48	----	----	Dirichlet	15
F3, %	27,78	----	----	Dirichlet	15
F4, %	40,74			Dirichlet	15, estimación ($\pm 10\%$)
<i>Tipo de pacientes</i>					
Naïve, %	41,42	37,28	45,56	Beta	62, estimación ($\pm 10\%$)
Previamente tratados, %	58,58	----	----	Beta	63
<i>Pacientes en tratamiento con la estrategia post-AAD</i>					
Tratados, %	73,35	66,01	100	Beta	62, estimación ($\pm 10\%$)
No tratados, %	26,65	----	----	Beta	63
<i>Paciente en tratamiento con la estrategia pre-AAD</i>					
Tratados, %	18,88	16,99	100	Beta	62, estimación ($\pm 10\%$)
No Tratados, %	81,12	----	----	Beta	63

AAD: agentes antivirales de acción directa; ASP: análisis de sensibilidad probabilístico; HCC: hepatitis C crónica.

enfermedad, mantienen un riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC). Los pacientes en RVS F4 podían conseguir una estabilización o regresión de la cirrosis, o por el contrario, desarrollar complicaciones relacionadas con la cirrosis transitando a los estados de cirrosis descompensada (CD) o CHC. Los pacientes que no obtenían RVS permanecían en el estado de fibrosis o evolucionaban en su enfermedad hacia otros estados de salud de igual forma que los pacientes no tratados. Los pacientes en los estados de CD y CHC eran susceptibles de recibir un TH. Los pacientes receptores de un TH permanecían solo un ciclo en este estado y transitaban al estado de post-TH donde permanecían hasta la muerte (fig. 1b).

En el análisis se consideraron tres tipos de mortalidad en función de cada estado de salud. En aquellos pacientes que se encontraban en los estados de RVS, regresión de la cirrosis y los estados de fibrosis independientemente de su grado, se consideró la mortalidad por todas las causas según la edad⁷². A los pacientes en estados más avanzados de la enfermedad, tales como CD, CHC, TH y post-TH, se les asoció la tasa de mortalidad por causa hepática del propio estado y la mortalidad no hepática. Esta última fue calculada a partir de la tasa de la mortalidad por todas las causas menos la mortalidad hepática⁷³, todas ellas por rango de edad.

Costes

Todos los costes incluidos en el modelo son costes directos sanitarios y se expresaron en euros (€) del año 2016.

El coste farmacológico por paciente para la estrategia post-AAD (28.738€) se calculó a partir del coste global de todos los pacientes con HCC tratados con las nuevas terapias en el año 2015⁷⁴ dividido entre el número de pacientes tratados con las nuevas terapias en el mismo año⁶². En la

estrategia pre-AAD, el coste farmacológico promedio por paciente (15.003€) se calculó a partir del coste de los medicamentos para el Sistema Nacional Sanitario⁷⁵ utilizados en esta estrategia, ajustados según diferentes deducciones. Como premisas, se asumieron que el coste de ribavirina es 0€, que los pacientes son tratados una única vez y que todos finalizan la terapia, no existiendo discontinuación del tratamiento por ninguna causa.

Los costes de monitorización fueron calculados como un promedio de los costes asociados a la administración del tratamiento, en base a datos previamente publicados⁷⁶, según las diferentes duraciones, considerando 8-24 semanas para la estrategia post-AAD (1.257,52€) y 24-48 semanas para la estrategia pre-AAD (2.371,39€).

Los costes sanitarios asociados a cada estado de salud fueron obtenidos de diferentes estudios publicados y actualizados al año 2016^{70,76} (tabla 3). En los estados de RVS F2 y regresión de la cirrosis, se asume la curación de los pacientes después del primer año, por lo que no se generaría ningún consumo de recursos, y, por tanto, no se considera ningún coste del estado de salud en el segundo año y sucesivos. Por el contrario, se considera que los pacientes en estadios F3 y F4 con RVS y que permanecen en ella durante los siguientes años de la simulación, tienen un coste, debido al riesgo de progresión de la enfermedad (tabla 3).

Utilidades. Análisis coste-efectividad

El término utilidad se refiere a la calidad percibida por los pacientes en los diferentes estados de salud de una enfermedad. Las utilidades asociadas en este análisis para cada estado de salud del modelo de Markov se obtuvieron de la literatura⁶⁶ (tabla 3). El impacto de la toxicidad de los fármacos, diferenciando tratamientos que contienen

Tabla 3 Parámetros utilizados en el modelo: Probabilidades de transición, utilidades, costes unitarios

Descripción	Caso base	Valor mínimo	Valor máximo	Distribución (para ASP)	Referencia
<i>Probabilidades de transición (anuales)</i>					
F2 a F3	0,120	0,109	0,133	Beta	66
F3 a F4	0,116	0,104	0,129	Beta	66
F3 a CHC	0,011	0,009	0,013	Beta	71
RVS F3 a CHC	0,002	0,002	0,003	Beta	71
F4 a CD	0,040	0,016	0,085	Beta	70
F4 a CHC	0,015	0,0014	0,083	Beta	65
RVS F4 a CD	0,003	0,003	0,004	Beta	71
RVS F4 a CHC	0,006	0,005	0,007	Beta	71
RVS F4 a Regr. CH	0,055	0,010	0,062	Beta	68
CD a CHC	0,068	0,060	0,083	Beta	69,77
CD a TH	0,023	0,010	0,062	Beta	67
CD a muerte hepática	0,138	0,129	0,750	Beta	69,79
CHC a TH	0,040	0	0,140	Beta	69
CHC a muerte hepática	0,430	0,194	0,860	Beta	65,77
TH a post-TH	1	----	----	Beta	Asunción
TH a muerte hepática	0,210	0,100	0,210	Beta	65,77
Post-TH a Muerte hepática	0,057	0,05	0,057	Beta	65,77
<i>Costes de los estados de salud (anuales)</i>					
F2	305,81€	244,65€	366,97€	Gamma	76, estimados ($\pm 10\%$)
F3	305,81€	244,65€	366,97€	Gamma	76, estimados ($\pm 10\%$)
F4	556,36€	445,09€	667,63€	Gamma	76, estimados ($\pm 10\%$)
RVS F2 (primer año)	112,40€	89,92€	134,88€	Gamma	70, estimados ($\pm 10\%$)
RVS F2 (años sucesivos)	0€	----	----	----	Asunción
RVS F3 (primer año)	112,40€	89,92€	134,88€	Gamma	70, estimados ($\pm 10\%$)
RVS F3 (años sucesivos)	112,40€	89,92€	134,88€	Gamma	Asunción
RVS F4	161,70€	129,36€	194,04€	Gamma	70, estimados ($\pm 10\%$)
Regr. CH	112,40€	89,92€	134,88€	Gamma	70, estimados ($\pm 10\%$)
CD	2.265,61€	1.812,49€	2.718,73€	Gamma	76, estimados ($\pm 10\%$)
CHC	8.629,69€	6.903,75€	10.355,63€	Gamma	76, estimados ($\pm 10\%$)
TH	121.707,25€	97.365,80€	146.048,70€	Gamma	76, estimados ($\pm 10\%$)
Post-TH	35.574,51€	14.229,80€	21.344,70€	Gamma	76, estimados ($\pm 10\%$)
<i>Utilidades (anuales)</i>					
F2	0,92	0,72	1	Beta	66
F3	0,79	0,77	0,81	Beta	66
F4	0,76	0,70	0,79	Beta	66
RVS F0	1	0,98	1	Beta	66
RVS F1	1	0,98	1	Beta	66
RVS F2	0,93	0,92	1	Beta	66
RVS F3	0,86	0,82	0,90	Beta	66
RVS F4	0,83	0,79	0,87	Beta	66
Regr. CH	0,86	0,82	0,90	Beta	66
CD	0,69	0,44	0,69	Beta	66
CHC	0,67	0,60	0,72	Beta	66
TH	0,50	0,40	0,69	Beta	66
Post-TH	0,77	0,57	0,77	Beta	66
<i>Disutilidades durante el tratamiento</i>					
Tratamiento con IFN	-0,026	0,01	0,04	Beta	97, estimación ($\pm 10\%$)
Tratamiento sin IFN	-0,014	0,05	0,06	Beta	97, estimación ($\pm 10\%$)

ASP: análisis de sensibilidad probabilístico; CD: cirrosis descompensada; CHC: carcinoma hepatocelular; IFN: interferón; Regr. CH: regresión de la cirrosis; Post-TH: postrasplante hepático; RVS: respuesta virológica sostenida; TH: trasplante hepático.

o no peginterferón, se consideró como una disminución de la calidad de vida o desutilidad durante el tratamiento (tabla 3).

Los resultados en salud se midieron en términos de supervivencia media por paciente, medida como años de vida ganados al final de la simulación de la progresión de la enfermedad, a lo largo de toda la vida de los pacientes. Posteriormente, este valor se ajustó con los valores de utilidades correspondientes, y se expresaron como años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) ganados por paciente con cada una de las dos estrategias de tratamiento evaluadas.

La eficiencia o relación entre costes y resultados en salud se expresó como relación coste-efectividad incremental, es decir, coste incremental por paciente de la estrategia post-AAD versus la estrategia pre-AAD dividido por el número de AVAC incrementales por paciente, obtenidos con la estrategia post-AAD frente a la estrategia pre-AAD.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos (ASD) univariantes y un análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) para evaluar la solidez de los resultados variando los parámetros más relevantes en el análisis.

En el ASD las variables evaluadas fueron: las tasas de RVS entre el valor mínimo y máximo calculados previamente, la proporción de pacientes con GT1, pacientes en F4 y pacientes tratados o no tratados, las probabilidades de transitar desde RVS F3 o RVS F4 a CHC, la probabilidad desde RVS F4 a CD, y las probabilidades desde CD o CHC a TH y las utilidades asociadas a los estados de RVS (tablas 2 y 3).

En el ASP se realizaron 10.000 simulaciones de Monte Carlo. Se asignó una distribución beta para los parámetros asociados a la proporción de pacientes tratados y no tratados, las características de los pacientes (genotipos, estados de fibrosis, estado de tratamiento), las probabilidades de transición y las utilidades, y una distribución gamma para los costes. Los rangos de valores fueron estimados de los valores mínimos y máximos calculados y de la literatura⁷⁷ (tablas 2 y 3).

Resultados

Caso base

En los 50 años de simulación de la historia natural de la HCC, la estrategia post-AAD resultó ser más efectiva que la pre-AAD, consiguiendo un incremento de 2,45 años de vida ganados y 2,97 AVAC por paciente (18,58 frente 16,14 y 15,79 frente 12,83, respectivamente). El coste total promedio para conseguir estas ganancias en resultados en salud fue de 30.944€ y 23.707€ por paciente, con las estrategias post-AAD y pre-AAD, respectivamente. Las partidas de coste con mayor impacto en estos valores fueron el coste farmacológico (21.079€, 68% del coste total) en la estrategia post-AAD, y el coste del manejo de las complicaciones asociadas a la evolución de la enfermedad (20.426€, 86% del coste total) en la estrategia pre-AAD (tabla 4).

La relación coste-efectividad incremental de la estrategia post-AAD frente a la estrategia pre-AAD fue de 2.439€ por cada AVAC adicional (tabla 4).

Análisis de sensibilidad

En el ASD, los valores de la RCEI oscilaron entre 1.002€ y 3.860€ por cada AVAC adicional conseguido con la estrategia post-AAD frente a pre-AAD. La representación de este análisis se realizó mediante un diagrama de tornado, en el que los parámetros que producen una mayor variación en los resultados del análisis del caso base se sitúan en la parte superior y los de menor influencia en la parte inferior (fig. 2). Los parámetros con mayor relevancia en el análisis fueron el coste farmacológico y el porcentaje de pacientes tratados o no tratados en la estrategia post-AAD. Una disminución del coste farmacológico del tratamiento en la estrategia post-AAD provoca una disminución del RCEI a 1.019€; por el contrario, un aumento provoca un incremento del RCEI a valores de 3.860€. Las modificaciones en las probabilidades de transición desde CD o CHC a TH hacen que los resultados sean sensibles a este parámetro provocando una variación de 3.032€ a 1.250€ en el RCEI, lo que muestra que es un parámetro que influye en el resultado del análisis. Cuando se variaron las tasas de RVS con los valores mínimos o máximos, el RCEI varió entre 2.997€ y 2.193€. Cuando se consideró que el 100% de los pacientes son tratados en la estrategia post-AAD el RCEI no sufrió una gran variación debido a que el aumento en la diferencia incremental en los costes totales con respecto al caso base (de 7.237€ a 10.237€) fue compensada con el aumento en la diferencia incremental en los AVAC (2,97 a 4,25 AVAC).

Finalmente, variaciones en el resto de parámetros incluidos en el ASD no tienen una influencia en los resultados del análisis.

En el plano coste-efectividad (fig. 3) se muestran los resultados de los 10.000 remuestreos realizados en el ASP. En el 99% de los casos, los valores se sitúan en el cuadrante I, lo que muestra que la estrategia post-AAD es coste-efectiva, más efectiva, aunque con un mayor coste promedio por paciente que la estrategia pre-AAD; mientras que en el 1% se situó en el cuadrante II, en el que la estrategia post-AAD es coste-efectiva y además supone un menor coste, que la estrategia pre-AAD.

Discusión

El presente análisis coste-efectividad muestra que las nuevas alternativas terapéuticas basadas en AAD consiguen incrementar los resultados en salud y la calidad de vida de los pacientes con HCC de una forma eficiente. Es decir, la inversión adicional realizada para garantizar el acceso de los pacientes a estos nuevos fármacos, analizada a largo plazo, está muy por debajo de la disponibilidad a pagar o umbral de eficiencia del Sistema Nacional de Salud en España cuando se compara con las estrategias anteriores, basadas en doble o triple terapia con peginterferón, ribavirina, telaprevir o boceprevir.

La inclusión de nuevos tratamientos en el arsenal terapéutico mejora los resultados en salud para los pacientes, pero se acompaña generalmente de un aumento del gasto

Tabla 4 Resultados del análisis coste-efectividad. Caso base

	Costes (€, 2016)				Resultados en salud		RCEI (€/AVAC)
	Farmacológicos	Monitorización tratamiento	Manejo com- plicaciones	Totales	AVG	AVAC	
Estrategia post-AAD	21.079	922,35	8.943,40	30.944,75	18,58	15,79	
Estrategia pre-AAD	2.833,09	447,78	20.426,38	23.707,25	16,14	12,83	
Diferencia post-AAD vs. pre-AAD	18.245,91	474,57	11.482,98	7.237,51	2,45	2,97	2.439,60

AAD: agentes antivirales de acción directa; AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVG: años de vida ganados; RCEI: relación coste-efectividad incremental (coste incremental de la estrategia post-AAD vs. la estrategia pre-AAD dividido por el número de AVAC incrementales obtenidos con la estrategia post-AAD vs. la estrategia pre-AAD).

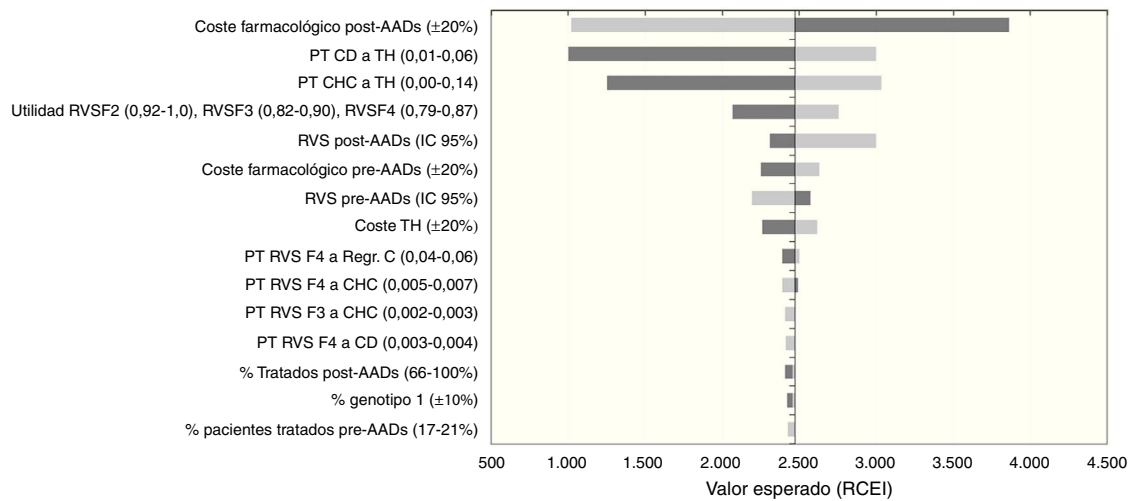


Figura 2 Resultados del análisis coste-efectividad. Análisis de sensibilidad determinístico (ASD). Diagrama tornado. AAD: antivirales de acción directa; CD: cirrosis descompensada; CHC: carcinoma hepatocelular; Regr. CH: regresión de la cirrosis; RVS: respuesta virológica sostenida; TH: trasplante hepático. En la [figura 2](#) el color gris oscuro representa una variación del RCEI con los valores máximos de cada parámetro y el color gris claro representa las variaciones del RCEI con los valores mínimos.

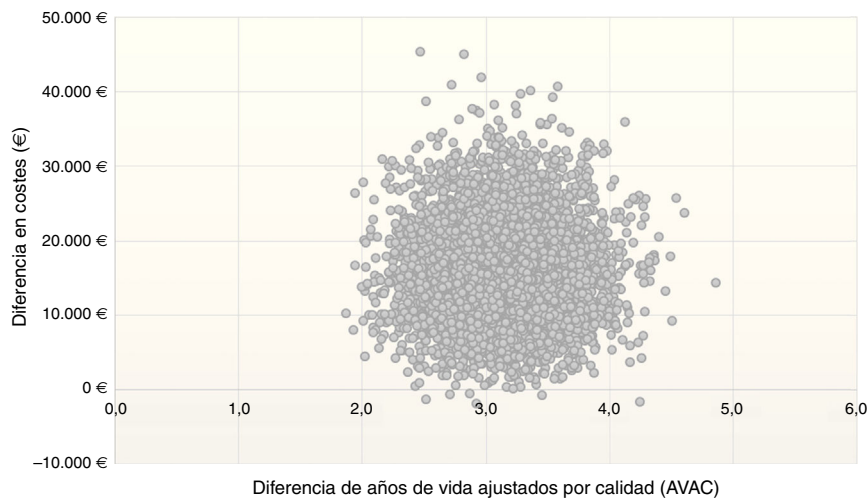


Figura 3 Resultados del análisis coste-efectividad. Análisis de sensibilidad probabilístico, representado como plano coste-efectividad.

farmacéutico directamente asociado al tratamiento. En el presente análisis, la estrategia post-AAD, en comparación con los tratamientos utilizados anteriormente, supone un incremento en el coste global asociado al manejo de la HCC. Dicho incremento se deriva de un mayor coste farmacológico así como por el importante incremento en el número de pacientes que han tenido acceso al tratamiento como consecuencia de la introducción de las nuevas estrategias terapéuticas con una mayor efectividad y tolerabilidad (el 19% de los pacientes tratados con la estrategia pre-AAD frente al 73% con la post-AAD)^{4,62}. Sin embargo, cualquier evaluación económica del tratamiento de una enfermedad basada únicamente en los costes farmacológicos es incompleta y cortoplacista. Los pacientes no tratados también generan costes sanitarios directos asociados al consumo de recursos sanitarios necesarios para el tratamiento de las complicaciones derivadas de la progresión de la enfermedad hepática⁷⁸. El coste promedio de un paciente no tratado en nuestro estudio, durante toda la simulación de la evolución de la HCC, representa aproximadamente 22.600€.

La relación coste-efectividad incremental de los AAD utilizados en el tratamiento de la HCC ha sido evaluada en numerosos estudios recientes, y la mayoría de ellos concluyen que los nuevos AAD son tratamientos coste-efectivos⁷⁹⁻⁸⁴. Sin embargo, son pocos los estudios publicados que analizan lo que supone la incorporación de los nuevos AAD desde un punto de vista de impacto económico y política sanitaria/salud pública⁸⁵⁻⁸⁷, y hasta la fecha no hay estudios publicados que se hayan realizado en el contexto español. Este análisis presenta una novedad respecto a los análisis coste-efectividad de AAD previamente publicados en nuestro país, ya que evalúa el impacto económico y clínico del primer año de implantación de la estrategia incluida en el PEACH para el tratamiento de los pacientes con HCC ($\geq F2$) y su viabilidad o proyección a largo plazo. Aunque no podamos comparar directamente nuestro estudio con otros previamente publicados debido a las diferencias en la metodología, y sobre todo por tratarse de estudios realizados en otros países donde los costes tanto farmacológicos como sanitarios son diferentes y no comparables, sí podemos establecer algunas similitudes con relación al impacto que suponen los nuevos AAD en lo referente a la carga de la enfermedad y al gasto sanitario (coste promedio por paciente). En este sentido, los resultados de nuestro estudio son acordes al resto de análisis reflejando la eficiencia de los AAD frente a las antiguas terapias.

Los nuevos regímenes de AAD se caracterizan por su elevada efectividad con tasas de RVS superiores al 95% en la mayoría de los pacientes, y un excelente perfil de seguridad que permite que, en la práctica, cualquier paciente sea candidato a recibir tratamiento antiviral para eliminar la infección por el VHC⁸⁸. Es evidente que la cuestión sobre qué pacientes deberían tener acceso a los nuevos AAD y cuándo es el momento idóneo para tratar a los pacientes con HCC genera controversia. El PEACH prioriza la administración del tratamiento en pacientes con fibrosis significativa ($\geq F2$), pero contempla el acceso a pacientes con fibrosis leve (F0 o F1) en diversas situaciones. Varios estudios que evalúan la efectividad de los nuevos fármacos administrados en estados iniciales de fibrosis frente a fibrosis avanzada concluyen que el tratamiento precoz es más coste-efectivo y tiene mayores beneficios en salud en comparación a tratar en estados

más avanzados de fibrosis^{66,83,85,86,89-91}. Garantizar el acceso a los nuevos AAD a un mayor número de pacientes permitiría reducir con mayor rapidez la prevalencia de la infección por VHC en nuestra población, con el beneficio adicional que supondría la reducción de la transmisión de la infección por VHC debido a una disminución de nuevos casos de contagio de la enfermedad a nivel poblacional demostrada en un estudio reciente^{92,93}.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, los parámetros utilizados en la modelización han sido extraídos de diferentes fuentes. Sin embargo, todas las variables están basadas en fuentes oficiales publicadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad o en publicaciones con un elevado nivel de evidencia clínica.

En segundo lugar, por falta de disponibilidad de datos, se consideró que todos los pacientes tratados finalizan su tratamiento y tampoco se incluyó la posibilidad de que los pacientes que fracasaran pudieran recibir un eventual retratamiento. En la práctica real, algunos de estos pacientes podrían no finalizar la terapia debido a la aplicación de reglas de parada basadas en una escasa respuesta virológica (escenario pre-AAD) o a la aparición de efectos adversos. Ambas situaciones son más frecuentes en el escenario pre-AAD en el que globalmente un 13-21%^{21,23,28,94,95} de los pacientes no completaban el tratamiento, en comparación con el 0-2% con las combinaciones actuales^{29,30,38,39,47,56}. Si esto se hubiera tenido en cuenta, el coste farmacológico podría haber disminuido pero, al ser pacientes con peor estado de salud, el coste del manejo de la enfermedad podría verse incrementado⁹⁶. Desde el punto de vista de las conclusiones del estudio, esta aproximación conservadora favorece a la estrategia pre-AAD e infraestima, en cierta medida la RCEI favorable a la estrategia post-AAD. Por otro lado, en el análisis no se han considerado directamente los acontecimientos adversos de las distintas estrategias terapéuticas evaluadas, aunque en el modelo se han incluido las desutilidades⁹⁷ para analizar los cambios en el estado de salud de los pacientes a causa de tener más o menos efectos adversos.

En tercer lugar, el estudio se ha realizado desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud y no de la perspectiva social, por tanto, no se ha considerado la pérdida de productividad en pacientes con HCC y los costes futuros no relacionados con la enfermedad. Estos pacientes, debido al manejo clínico de la enfermedad, se ausentan numerosas horas de sus puestos de trabajo. Diversos estudios manifiestan que el absentismo y el presentismo laboral de un paciente con HCC en España supondría un coste anual total⁹⁸ significativo de 2.395€. La mayor efectividad y seguridad de los nuevos AAD supone una mejoría en la productividad laboral de estos pacientes, reduciendo con ello los costes relacionados con la pérdida de productividad desde el punto de vista de la sociedad española^{98,99}. La inclusión de la perspectiva social en el modelo previsiblemente incrementaría el coste promedio por paciente de la estrategia pre-AAD, aunque sería necesario un estudio específicamente diseñado desde la perspectiva social para cuantificar las diferencias entre ambas estrategias de tratamiento.

En cuarto lugar, por falta de datos de eficacia en cohortes de vida real desglosados para todos los tratamientos, y para cada genotipo y estado de fibrosis, las tasas de RVS

asociadas al análisis provienen de ensayos clínicos. A pesar de ello, los resultados de las tasas de RVS globales obtenidos en el árbol de decisión para pacientes con fibrosis $\geq$ F2 son similares a los resultados de revisiones sistemáticas publicadas o metaanálisis que evalúan la respuesta en función de diferentes genotipos y grado de fibrosis^{8,88,100,101}.

En quinto lugar, en nuestro análisis, para el cálculo del coste del tratamiento se consideraron dos fuentes públicas con datos estimados del coste farmacológico global generado por los AAD en el año 2015 y el número de pacientes tratados en el mismo año. Para evaluar la sensibilidad del análisis a este parámetro, se realizó un ASD aumentando y disminuyendo el coste farmacológico de ambas estrategias. Los resultados mostraron que si el precio de los fármacos fuera menor se reduciría el RCEI, lo que supondría una reducción del coste global generado por el manejo de la enfermedad.

A pesar de las limitaciones descritas, los resultados de los análisis de sensibilidad confirmaron que la incertidumbre asociada a los parámetros utilizados en la modelización no supuso una desviación importante respecto a los resultados obtenidos en el caso base, siendo la estrategia post-AAD una opción coste-efectiva en todas las simulaciones con ratios por debajo del umbral de eficiencia^{102,103} utilizado entre 20.000-30.000€ en España, lo que avala la conclusión de que la estrategia basada en el tratamiento con AAD (post-AAD) es una opción muy eficiente en comparación con la estrategia pre-AAD en España. Estudios previos han demostrado que curar la HCC en etapas tempranas es más coste-efectiva y tiene mayores beneficios para la salud a nivel poblacional en comparación con las estrategias basadas en el tratar solo en fases más avanzadas. Junto con los resultados de este análisis, la evidencia indica que el acceso universal al tratamiento, independientemente del grado de fibrosis, podría ser una estrategia más eficiente que la práctica actual. Deberían hacerse estudios adicionales para confirmar esta teoría.

Conflicto de intereses

Juan Turnes ha recibido una financiación no condicionada a resultados de Gilead Sciences, para el desarrollo del proyecto.

Raquel Domínguez-Hernández y Miguel Ángel Casado son empleados de Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), una consultora especializada en Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias que ha recibido una financiación no condicionada a resultados de Gilead Sciences, para el desarrollo del proyecto.

Bibliografía

- Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3:47-52.
- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:74-81.
- Younossi ZM, Singer ME, Mir HM, Henry L, Hunt S. Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Hepatol*. 2014;60:530-7.
- Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat*. 2014;21 Suppl 1:34-59.
- Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: Findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388:1081-8.
- Butt AA, Wang X, Moore CG. Effect of hepatitis C virus and its treatment on survival. *Hepatology*. 2009;50:387-92.
- Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308:2584-93.
- Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakinkintian A, Teerawattananon Y. Efficacy of second generation direct-acting antiviral agents for treatment naïve hepatitis C genotype 1: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0145953.
- Pérez-Pitarch A, Guglieri-López B, Ferriols-Lisart R, Merino-Sanjuan M. A model-based meta-analysis of sofosbuvir-based treatments in chronic hepatitis C patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47:184-94.
- Zhang J, Nguyen D, Hu KQ. Chronic hepatitis C virus infection: A review of current direct-acting antiviral treatment strategies. *N Am J Med Sci (Boston)*. 2016;9:47-54.
- Asociación Española para el Estudio del Hígado. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. 2016 [citado 26 Ago 2016]. Disponible en: <http://aeeh.es/>
- Alves EC, Filipe HM, Martins JC, Rodrigues J, Andreozzi V, Vandewalle B, et al. Impact of the universal drug coverage program to eradicate the burden of hepatitis C in Portugal. 25th Conference of the APASL. Tokyo, 22 de febrero de 2016.
- Association Francaise pour l'Etude du Foie (AFEF). Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. Juin 2015; [citado 3 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.afef.asso.fr/>
- Australian Government Department of health. Fourth National Hepatitis C Strategy 2014-2017 [citado 3 Oct 2016]. Disponible en: <https://consultations.health.gov.au/>
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C [Internet] [citado 21 May 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es>
- Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extra-hepatic manifestations of hepatitis C: A meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology*. 2016;150:1599-608.
- Buti M, Franco A, Carmona I, Sánchez-Ruano JJ, Sansó A, Berenguer M, et al. Profiles and clinical management of hepatitis C patients in Spain: disHCovery study. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28:145-53.
- López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Health Econ*. 2010;11:513-20.
- Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Meta-analysis: The outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:397-404.
- Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: Systematic review of randomized trials. *Hepatology*. 2010;51:1176-84.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1207-17.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin

- for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975–82.
23. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2405–16.
 24. Khuroo MS, Khuroo MS, Dahab ST. Meta-analysis: A randomized trial of peginterferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:931–8. Fe de errores: *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20:1388.
 25. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195–206.
 26. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010;138:108–15.
 27. Vierling JM, Davis M, Flamm S, Gordon SC, Lawitz E, Yoshida EM, et al. Boceprevir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/ribavirin, including prior null response. *J Hepatol*. 2014;60:748–56.
 28. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417–28.
 29. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1483–93.
 30. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889–98.
 31. Alonso S, Riveiro-Barciela M, Fernandez I, Rincón D, Real Y, Llerena S, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir-based regimens plus an NS5A inhibitor for patients with HCV genotype 3 infection and cirrhosis Results of a multicenter real-life cohort. *J Viral Hepat*. 2017;24:304–11.
 32. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147:359–65.e1.
 33. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: A randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis*. 2015;15:397–404. Fe de errores: *Lancet Infect Dis*. 2015; 15:761.
 34. Buti M, Calleja JL, Lens S, Diago M, Ortega E, Crespo J, et al. Simeprevir in combination with sofosbuvir in treatment-naïve and -experienced patients with hepatitis C virus genotype 4 infection: a Phase III, open-label, single-arm study (PLUTO). *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:468–75.
 35. Tapper EB, Bacon BR, Curry MP, Dieterich DT, Flamm SL, Guest LE, et al. Real-world effectiveness for 12 weeks of ledipasvir-sofosbuvir for genotype 1 hepatitis C: The Trio Health study. *J Viral Hepat*. 2017;24:22–7.
 36. Doss W, Shiha G, Hassany M, Soliman R, Fouad R, Khairy M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treating Egyptian patients with hepatitis C genotype 4. *J Hepatol*. 2015;63:581–5.
 37. European Medicines Agency [Internet]. Sovaldi(Summary of Product Characteristics [citado 21 Dic 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
 38. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594–603.
 39. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016;64:301–7.
 40. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983–92.
 41. Fornis X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: A phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014;146:1669–79, e3.
 42. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149:1454–61.e1.
 43. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867–77.
 44. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:403–13. Fe de errores: *Lancet*. 2016; 387:1816.
 45. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: Real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014. The Liver Meeting, AASLD 6-11 Nov 2014. Oral 19.
 46. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen T, Osinusi A, et al. Treatment of hepatitis C genotype 4 with ledipasvir and sofosbuvir for 12 weeks: Results of the SYNERGY Trial. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2014 Nov 7-11. Boston, MA, 2014.
 47. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879–88.
 48. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology*. 2016;64:370–80.
 49. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878–87.
 50. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384:1756–65. Fe de errores: *Lancet*. 2014;384:1748.
 51. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61:769–75.
 52. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology*. 2016;64:360–9.
 53. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus

- genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016;63:1430–41.
54. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:414–26. Fe de errores: *Lancet*. 2016; 387:1816.
 55. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol*. 2015;62:1047–55.
 56. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1973–82.
 57. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology*. 2015;62:79–86. Fe de errores: *Hepatology*. 2015; 62:1646.
 58. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hasanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211–21. Fe de errores: *N Engl J Med*. 2014; 370:1469.
 59. Waked I, Shiha G, Qaqish RB, Esmat G, Yosry A, Hassany M, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): A multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:36–44.
 60. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993–2001.
 61. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1604–14.
 62. Spanish Ministry of Health, Social Policy and Equality. Institute for Health Information. Press releases, 2016 [Internet] [citado 23 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3909>
 63. European Association for the Study of Liver (EASL). Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Clinical practice guidelines [citado 21 Dic 2015]. Disponible en: <http://www.easl.eu/>. Published 2015.
 64. IPSOS HCV MONITOR Spain, Q4 2014 Report.
 65. Buti M, San Miguel R, Brosa M, Cabasés JM, Medina M, Casado MA, et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2005;42:639–45.
 66. Chahal HS, Marseille EA, Tice JA, Pearson SD, Ollendorf DA, Fox RK, et al. Cost-effectiveness of early treatment of hepatitis C virus genotype 1 by stage of liver fibrosis in a US treatment-naïve population. *JAMA Intern Med*. 2016;176:65–73.
 67. Ferrante SA, Chhatwal J, Brass CA, El Khoury AC, Poordad F, Bronowicki JP, et al. Boceprevir for previously untreated patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection: A US-based cost-effectiveness modeling study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:190.
 68. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;135:8219.
 69. Saab S, Hunt DR, Stone MA, McClune A, Tong MJ. Timing of hepatitis C antiviral therapy in patients with advanced liver disease: A decision analysis model. *Liver Transpl*. 2010;16:748–59.
 70. San Miguel R, Gimeno-Ballester G, Blázquez A, Mar J. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C. *Gut*. 2015;64:1277–88.
 71. Younossi ZM, Park H, Saab S, Ahmed A, Dieterich D, Gordon SC. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:544–63.
 72. Spanish Ministry of Health, Social Policy and Equality. Hepatic mortality by age in Spain [citado 23 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es>
 73. Spanish Ministry of Health, Social Policy and Equality. Institute for Health Information. All-causes mortality in Spain [citado 25 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es>
 74. Ministry of Finance and Public Administration. Update on the stability program 2016-2019 [internet] [citado 25 Feb 2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
 75. Spanish General Council of Official Colleges of Pharmacists-Bot PLUS 2.0 [citado 10 Nov 2015]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
 76. Buti M, Gros B, Oyagüez I, Andrade RJ, Serra MA, Turnes J, et al. Cost-utility analysis of triple therapy with telaprevir in treatment-naïve hepatitis C patients. *Farm Hosp*. 2014;38:418–29.
 77. Townsend R, McEwan P, Kim R, Yuan Y. Structural frameworks and key model parameters in cost-effectiveness analyses for current and future treatments of chronic hepatitis C. *Value Health*. 2011;14:1068–77.
 78. Kieran JA, Norris S, O'Leary A, Walsh C, Merriman R, Houlihan D, et al. Hepatitis C in the era of direct-acting antivirals: real-world costs of untreated chronic hepatitis C; a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:471.
 79. Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, Dunn MA. Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. *Ann Intern Med*. 2015;162:397–406.
 80. Chhatwal J, He T, Hur C, Lopez-Olivo MA. Direct-acting antiviral agents for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection are cost saving. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;16:30673–5, pii:S1542-3565.
 81. Chhatwal J, He T, Lopez-Olivo MA. Systemic review of modelling approaches for the cost effectiveness of hepatitis C treatment with direct-acting antivirals. *Pharmacoeconomics*. 2016;34:551–67.
 82. Gimeno-Ballester V, Mar J, O'Leary A, Adams R, San Miguel R. Cost-effectiveness analysis of therapeutic options for chronic hepatitis C genotype 3 infected patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;11:1–9.
 83. Gimeno-Ballester V, Mar J, San Miguel R. Cost-effectiveness analysis of simeprevir with daclatasvir for non-cirrhotic genotype-1b-naïve patients plus chronic hepatitis C. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16:285–94.
 84. Saab S, Parisé H, Virabhak S, Wang A, Marx SE, Sanchez Gonzalez Y, et al. Cost-effectiveness of currently recommended direct-acting antiviral treatments in patients infected with genotypes 1 or 4 hepatitis C virus in the US. *J Med Econ*. 2016;19:795–805.
 85. Calvaruso V, Craxi A. Why do I treat my patients with mild hepatitis C? *Liver Int*. 2016;36:7–12.
 86. Chidi AP, Bryce CL, Donohue JM, Fine MJ, Landsittel DP, Myaskovsky L, et al. Economics and public health impacts of policies restricting access to hepatitis C treatment for Medicaid patients. *Value Health*. 2016;19:326–34.
 87. Deuffic-Burban S, Obach D, Canva V, Pol S, Roudot-Thoraval F, Dhumeaux D, et al. Cost-effectiveness and budget impact of interferon-free direct-acting antiviral-based regimens for

- hepatitis C treatment: The French case. *J Viral Hepat.* 2016;23:767–79.
88. Ramos H, Linares P, Badia E, Martín I, Gómez J, Almohalla C, et al. Interferon-free treatments in patients with hepatitis C genotype 1-4 infections in a real-world setting. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8:137–46.
 89. Buti M, Domínguez-Hernández R, Oyagüez I, Casado MÁ. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir, peginterferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C: Early treatment in the initial stage of fibrosis vs. delayed treatment in advanced fibrosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39:449–57.
 90. Mar J, Mar-Barrutia L, Gimeno-Ballester V, San Miguel R. Análisis coste-efectividad del tratamiento de la hepatitis C crónica con sofosbuvir-simeprevir en pacientes con genotipo 1 y fibrosis avanzada. *Med Clin (Barc).* 2016;146:61–4.
 91. Marcellusi A, Viti R, Damele F, Cammà C, Taliani G, Mennini FS. Early treatment in HCV: Is it a cost-utility option from the Italian perspective? *Clin Drug Investig.* 2016;36:661–72.
 92. Adinolfi LE, Guerrera B. All-oral interferon-free treatments: The end of hepatitis C virus story, the dream and the reality. *World J Hepatol.* 2015;7:2363–8.
 93. Van Nuys K, Brookmeyer R, Chou JW, Dreyfus D, Dieterich D, Goldman DP. Broad hepatitis C treatment scenarios return substantial health gains but capacity is a concern. *Health Aff (Millwood).* 2015;34:1666–74.
 94. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1827–38. Fe de errores: *N Engl J Med.* 2009;361(15): 1516.
 95. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2010;362:1292–303. Fe de errores: *N Engl J Med.* 2010;362:1647.
 96. Backx M, Lewszuk A, White JR, Cole J, Sreedharan A, van Sanden S, et al. The cost of treatment failure: resource use and costs incurred by hepatitis C virus genotype 1-infected patients who do or do not achieve sustained virological response to therapy. *J Viral Hepat.* 2014;21:208–15.
 97. Martin NK, Vickerman P, Dore GJ, Grebely J, Miners A, Cairns J, et al. Priorization of HCV treatment in the direct-acting antiviral era: An economic evaluation. *J Hepatol.* 2016;65:17–25.
 98. Younossi Z, Brown A, Buti M, Fagioli S, Mauss S, Rosenberg W, et al. Impact of eradicating hepatitis C virus on the work productivity of chronic hepatitis C (CH-C) patients: An economic model from five European countries. *J Viral Hepat.* 2016;23:217–26.
 99. Oliva-Moreno J, Peña-Longobardo LM, Alonso S, Fernández-Bolaños A, Gutiérrez ML, Hidalgo-Vega Á, et al. Labour productivity losses caused by premature death associated with hepatitis C in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:631–7.
 100. Ampuero J, Reddy KR, Romero-Gómez M. Hepatitis C virus genotype 3: Meta-analysis on sustained virologic response rates with currently available treatment options. *World J Gastroenterol.* 2016;22:5285–92.
 101. Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials: Comparative effectiveness and safety of direct-acting antiviral agents for treatment-naïve hepatitis C genotype 1. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3004.
 102. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel C, García-Pérez L, Linertová R, et al. Valor monetario de un año de vida ajustado por calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias [consultado 25 Feb 2016]. Disponible en: <http://www3.gobiernodecanarias.org/>
 103. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit.* 2002;16:334–43.