

TESIS DOCTORAL
UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA

Programa Oficial de Doctorado
en Farmacia



**ANÁLISIS FÁRMACO-ECONÓMICO DEL
TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C
CRÓNICA CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN
DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN**

Vicente Gimeno Ballester

Granada, 2017

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Vicente Gimeno Ballester
ISBN: 978-84-9163-619-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/48607>

MEMORIA PRESENTADA POR

VICENTE GIMENO BALLESTER

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

DIRECTOR

DR. RAMÓN SAN MIGUEL ELCANO

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

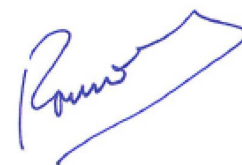
GRANADA, 2017

DR. RAMÓN SAN MIGUEL ELCANO, DOCTOR EN FARMACIA, PROFESOR COLABORADOR EXTERNO DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

QUE D. VICENTE GIMENO BALLESTER HA REALIZADO EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN TITULADO “ANÁLISIS FÁRMACO-ECONÓMICO DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN” BAJO MI DIRECCIÓN Y QUE LA PRESENTE MEMORIA CORRESPONDE FIELMENTE A LOS RESULTADOS OBTENIDOS. EN CUMPLIMIENTO DE LA NORMATIVA VIGENTE, ME COMPLACE INFORMAR QUE SE HA CONCLUIDO Y REÚNE LOS REQUISITOS OPORTUNOS, POR LO QUE SE PRESENTA PARA QUE PUEDA SER JUZGADO POR EL TRIBUNAL CORRESPONDIENTE.

GRANADA, 20 DICIEMBRE DE 2016

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ramón', enclosed within a rectangular box.

FDO. DR. RAMÓN SAN MIGUEL ELCANO

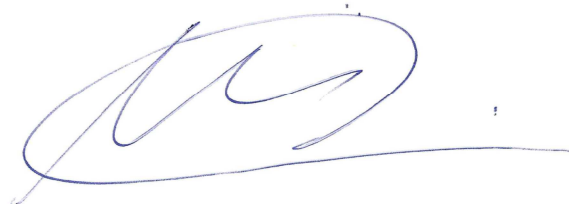
El doctorando Vicente Gimeno Ballester y el director de la tesis Ramón San Miguel Elcano garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección del director de la tesis y, hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 23 de diciembre 2016

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ramón', enclosed within a rectangular box.

Director de la Tesis

Fdo.: Dr. D. Ramón San Miguel Elcano

A large, stylized handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end.

Doctorando

Fdo.: D. Vicente Gimeno Ballester

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis ha sido un proyecto largo y no exento de dificultades, pero gracias a las siguientes personas he logrado finalizarlo con gran orgullo. Quisiera reconocerles la ayuda y el apoyo que me han dado, y que tanto he necesitado para realizar este trabajo:

A mi director de tesis, Ramón San Miguel, por el tiempo y la confianza que me ha dado. Sus consejos, paciencia, conocimientos, experiencia y carácter han sido indispensables. No tengo palabras para agradecerle todo lo que ha hecho por mí.

A Javier Mar, por brindarme el apoyo metodológico para poder llevar a cabo este proyecto. Sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Miguel Servet, por su paciencia y en especial a Reyes por confiar en mí y abrirme la puertas de la farmacoeconomía.

A mis padres Juan y Carmen, a mis hermanos Juan y Mari Carmen, por estar siempre cuando les he necesitado, por educarme dentro de una familia con valores donde se prima la cultura del esfuerzo y el trabajo bien hecho.

A mis tíos, Carmen, Ramón y Miguel y mis primas María, Ana e Inma, mi familia farmacéutica, por ir poco a poco contagiándome la vocación de farmacéutico y de servicio a los demás.

A mi novia Cristina, por su paciencia, su amor y por todo el tiempo que le he robado para poder realizar este proyecto. Por compartir siempre conmigo los éxitos y las dificultades, por animarme y empujarme siempre hacia adelante en los momentos difíciles.

A todos ellos, muchas gracias.

INDICE

CAPÍTULO 1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	HEPATITIS C.....	4
1.1.1	<i>Virus</i>	4
1.2	ENFERMEDAD	7
1.2.1	<i>Hepatitis C aguda.....</i>	8
1.2.2	<i>Hepatitis C crónica.....</i>	9
1.2.3	<i>Manifestaciones clínicas.....</i>	9
1.2.4	<i>Factores pronósticos</i>	12
1.3	TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C	13
1.3.1	<i>Interferón pegilado y ribavirina</i>	13
1.3.2	<i>Antivirales de acción directa de primera generación: Boceprevir y telaprevir</i>	15
1.3.3	<i>Antivirales de acción directa de segunda generación: terapias libres de interferón.</i>	20
1.4	FARMACOECONOMÍA.....	27
1.4.1	<i>Introducción</i>	27
1.4.2	<i>Tipos de estudios</i>	28
1.4.3	<i>Perspectiva del análisis</i>	30
1.4.4	<i>Modelos farmacoeconómicos.</i>	31
1.4.5	<i>Resultados en salud</i>	33
1.4.6	<i>Utilización de recursos.....</i>	35
1.4.7	<i>Horizonte temporal y tasa de descuento.....</i>	37
1.4.8	<i>Análisis de Sensibilidad – Incertidumbre</i>	38
CAPÍTULO 2	JUSTIFICACIÓN	45
CAPÍTULO 3	OBJETIVOS.....	49
3.1	OBJETIVO GENERAL	51
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51

CAPÍTULO 4	MATERIAL Y MÉTODOS	53
CAPÍTULO 5	RESULTADOS	59
	<i>5.1.1 Análisis coste-efectividad de los regímenes basados en sofosbuvir para la hepatitis C crónica</i>	<i>61</i>
	<i>5.1.2 Análisis coste-efectividad de simeprevir con daclatasvir en pacientes naïve genotipo 1b no cirróticos con Hepatitis C crónica.....</i>	<i>95</i>
	<i>5.1.3 Análisis coste-efectividad del tratamiento de la hepatitis C crónica con sofosbuvir-simeprevir en pacientes con genotipo 1 y fibrosis avanzada.....</i>	<i>121</i>
	<i>5.1.4 Análisis coste-efectividad de las opciones terapéuticas para el tratamiento de los pacientes con hepatitis C genotipo 3</i>	<i>141</i>
CAPÍTULO 6	DISCUSIÓN	175
CAPÍTULO 7	CONCLUSIONES.....	185
CAPÍTULO 8	BIBLIOGRAFÍA.....	189

ABREVIATURAS

ARN	ácido ribonucleico
AAD	antivirales de acción directa
ASP	análisis de sensibilidad probabilístico
AVAC	año de vida ajustado a calidad
BOC.....	boceprevir
DCV	daclatasvir
IPC	índice de precios al consumidor
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pegIFN.....	interferón pegilado
PVL	precio de venta del laboratorio
RBV.....	ribavirina
RCEI.....	ratio coste eficacia incremental
RVS.....	respuesta viral sostenida
SMV	simeprevir
SOF	sofosbuvir
TEL	telaprevir
VARs.....	variantes asociadas a resistencia
VHB	virus de la hepatitis B
VHC	virus de la hepatitis C
VIH.....	virus de la inmunodeficiencia humana

PREÁMBULO

Modificar el curso de una enfermedad crónica es un hito que en medicina ocurre con menos frecuencia de la deseada. La llegada de los antivirales de acción directa (AAD) de segunda generación ha permitido diseñar estrategias que aportan unos elevados porcentajes de curación, llevando a pensar en la erradicación del virus en determinados escenarios. Como profesional sanitario, tener la suerte de vivir un cambio tan radical del abordaje de una enfermedad supone una gran satisfacción, por la mejora de salud que lleva asociada para los pacientes.

El tratamiento de la hepatitis C crónica desde la identificación del virus causante en 1989, ha sufrido un continuo progreso, con periodos de estancamiento respecto a los avances acontecidos en otras patologías víricas. Entre los años 2000 y 2012, las opciones terapéuticas se limitaron a la combinación de interferón pegilado (pegIFN) y ribavirina (RBV) que conseguía cifras de eficacia modestas con importantes efectos secundarios. La llegada de los AAD de primera generación supuso una revolución terapéutica aunque su uso en la práctica clínica fue efímero por aspectos relativos a su seguridad y por la inminente llegada de nuevas moléculas.

La introducción de esta segunda generación de antivirales, supone frenar el curso de la enfermedad, con unos tratamientos que aportan porcentajes de respuesta viral sostenida (RVS) superiores al 90%, con escasos efectos secundarios y que se administran durante un periodo de tiempo considerablemente inferior a los tratamientos anteriores. Además, este avance se produce en una patología con una elevada carga de la enfermedad, junto con un alto impacto económico y social. Sin embargo, como sucede habitualmente con los fármacos innovadores, éstos tienen un elevado coste, y su incorporación a la práctica clínica supone un impacto presupuestario de difícil manejo.

Por todo ello, resulta conveniente la realización de estudios coste-efectividad que permitan evaluar la eficiencia relativa de las combinaciones de AAD de segunda generación disponibles para el tratamiento de la hepatitis C, con el objetivo de facilitar la toma de decisiones y su adecuado posicionamiento terapéutico.

Los trabajos que presentamos para la memoria de esta Tesis Doctoral, suponen una relevante serie de estudios de evaluación económica para el contexto sanitario español publicados en revistas de referencia.

XIV

El objetivo general de la presente tesis doctoral es analizar el coste-eficacia de los tratamientos libres de interferón para el tratamiento de la hepatitis C, con el objetivo de facilitar la toma de decisiones y su posicionamiento terapéutico.

La introducción de este trabajo presenta dos partes claramente definidas. La primera parte se centra en describir la patología y los tratamientos disponibles hasta la aparición de los esquemas libres de interferón. La segunda parte explica la realización de una evaluación económica, centrándose en el caso concreto de la hepatitis C. Para ello, se describen las técnicas utilizadas para comparar los resultados en salud y el consumo de recursos de las distintas alternativas que se quieren comparar.

En el cuerpo de la Tesis se exponen con detalle cuatro estudios coste-efectividad publicados, analizando distintos escenarios en los que el análisis farmacoeconómico posee una mayor relevancia dentro del tratamiento de la hepatitis C.

En el apartado de conclusiones se resumen brevemente los aspectos más relevantes tratados previamente.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica. Se estima que más de 120 millones de personas en el mundo presentan anticuerpos frente al virus (Gower et al. 2014). La infección puede presentarse de forma aguda, aunque lo más habitual es que cronifique en el tiempo. De hecho, esta elevada capacidad de cronificación alcanza al 80% de los pacientes infectados (Miller y Purcell 1990), provocando complicaciones graves a nivel hepático como cirrosis hepática o hepatocarcinoma, y también a nivel sistémico. La cirrosis hepática es actualmente la 14ª causa de muerte a nivel mundial, estando una cuarta parte de dichas muertes relacionadas con la progresión de la hepatitis C crónica. Además, la lenta progresión de la enfermedad, en la mayoría de los casos, provoca una elevada morbilidad (Tsochatzis et al. 2014). Se calcula que en el año 2015 más de 325.000 personas fallecieron como consecuencia del desarrollo de cirrosis y otras enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis C crónica (Christopher y Murray 2015).

A pesar de los avances en el tratamiento de la hepatitis C crónica, en muchas zonas geográficas se sitúa como la primera causa de enfermedad hepática crónica y de trasplante hepático. Además, según los modelos predictivos publicados, las previsiones a corto y medio plazo no son nada alentadoras, ya que aunque se espera una disminución en la tasa de infecciones, la prevalencia de la enfermedad hepática avanzada y los costes asociados al tratamiento continuarán incrementándose en los próximos años (Hajarizadeh et al. 2013).

En Estados Unidos, el pico de mortalidad asociado al incremento de la edad de la población infectada se espera para el año 2022, y el pico de mortalidad asociado a enfermedad hepática se calcula para el año 2019 (Razavi et al. 2013). Sin embargo, la morbilidad relacionada con la enfermedad seguirá incrementándose hasta el año 2030, en el que más del 40% de todos los pacientes infectados podrían presentar cirrosis hepática (Davis et al. 2010).

La elevada carga de la enfermedad y el elevado impacto presupuestario suponen un gran desafío para los sistemas sanitarios. Además, la hepatitis C se asocia con elevados costes a corto plazo derivados de la adquisición de los medicamentos, y con unos beneficios que se obtienen a largo plazo. En este contexto, los estudios coste-efectividad facilitan la toma de decisiones informadas al identificar la evidencia disponible de las alternativas analizadas y estimar sus efectos, tanto a corto como a largo plazo, permitiendo justificar los costes en los que incurren.

1.1 Hepatitis C

1.1.1 Virus

El VHC es un virus de ácido ribonucleico (ARN) perteneciente a la familia *Flaviviridae* dentro del género *Hepacivirus*. El descubrimiento del virus se realizó en 1989 en pacientes a los que se les había realizado transfusiones sanguíneas (Choo et al. 1989). Hasta entonces, se conocía de su existencia y se definía como hepatitis “no A no B”.

Los virus de la familia *Flaviviridae* comparten una serie de estructuras características. Todos ellos presentan una bicapa lipídica en la que se anclan las proteínas de la envoltura y que rodea la nucleocápside, la cual está compuesta por múltiples copias de una proteína llamada *core* o C. Dentro de la nucleocápside se encuentra el genoma viral.

El ARN del genoma posee aproximadamente 9,6 kilobases de longitud (Lindenbach y Rice 2001). La cadena de ARN es positiva, esférica y posee un único marco de lectura que codifica una poliproteína de 3.000 aminoácidos. Siguiendo el orden genético (5'-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-3'), los procesos de escisión proteolítica producen 10 proteínas: 4 proteínas estructurales (proteína C, p7, E1 y E2) y 6 proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B).

La proteína *core* es una proteína altamente conservada que forma la nucleocápside del virus y, además, es la primera proteína estructural codificada. En cuanto a su estructura, el extremo N-terminal contiene una elevada proporción de aminoácidos básicos que intervienen en la unión al ARN y en la formación de oligómeros. El extremo carboxi-terminal está compuesto por dos hélices anfipáticas separadas por un bucle hidrófobo, el cual es fundamental para dar estabilidad a la estructura lipídica (Boulant et al. 2006).

La proteína p7 es una pequeña proteína de 63 aminoácidos con dos segmentos transmembrana. Su actividad está relacionada con la maduración y liberación de las partículas virales (Jones et al. 2007). Además, actúa como canal iónico de cationes, permitiendo la pérdida de cationes intracelulares, necesaria para la replicación y la viabilidad de los nuevos virus (Pavlović et al. 2003).

Las glicoproteínas E1 y E2 forman parte de la envoltura del virus, y presentan un papel determinante en la unión del virus a los receptores de superficie de la célula diana, principalmente CD81 y SR-B1 (Pileri et al. 1998; Scarselli et al. 2002).

NS2 es una proteína transmembrana que presenta una masa molecular de 23 kDa, y que junto a la proteína NS3, actúan como proteasas en la zona carboxi-terminal de la poliproteína. La proteína NS2 se une al retículo endoplasmático y es fundamental para el correcto ensamblaje del virus (Howard et al. 2014).

La proteína NS3 es una proteína hidrofílica de 70 kDa, clave en la maquinaria de replicación del virus. Se localiza en la membrana, formando complejos con otras proteínas. Presenta dos dominios funcionales: el primer dominio tiene una estructura serina proteasa en la zona amino-terminal y el segundo una helicasa en la zona carboxi-terminal que actúa desenrollando las hebras de ARN formadas durante la replicación viral (Dumont et al. 2006).

La proteína NS4A es una pequeña proteína hidrofóbica que forma complejos con la proteína NS3 y facilita su traslado al retículo endoplasmático donde se unirán a la poliproteína viral. La proteína NS4A presenta varias funciones, actúa como cofactor y estabiliza la proteína NS3 y también interviene en la regulación de la proteína NS5A por fosforilación (Kim et al. 1996).

La proteína NS4B es otra proteína no estructural que se fija a la membrana del retículo endoplasmático y la altera para permitir la formación del complejo de replicación (Penin et al. 2004).

La proteína NS5A, como se ha mencionado arriba, se regula por fosforilación. Esta proteína actúa en la formación del complejo de replicación del VHC.

La proteína NS5B es una ARN polimerasa dependiente de ARN, altamente conservada por participar en el proceso de catálisis. Interactúa directamente con NS3 y NS4A, a la vez que forma complejos con NS4B y NS5A (Reed y Rice 2000).

Como es común en muchos virus de ARN, el VHC presenta elevadas tasas de replicación viral. Este hecho provoca un gran número de mutaciones, lo que implica que en un mismo paciente es posible encontrar virus que se diferencian por unos pocos nucleótidos formando quasiespecies. De esta forma el virus puede evitar la respuesta inmune humoral y celular del huésped. Sin embargo, hay zonas del virus altamente conservadas que cambian relativamente poco, aunque su lenta evolución en distintas zonas geográficas ha provocado la aparición de siete tipos filogenéticos distintos denominados genotipos.

Los diferentes genotipos presentan peculiaridades distintas que provocan que la evolución de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos no sea la misma en todos los pacientes. Por ejemplo, en los pacientes genotipo 3, la sobreexpresión de la proteína *core* provoca un incremento de la esteatosis que agrava el pronóstico de la enfermedad (Howard et al. 2014).

1.1.1.1 *Historia Natural del virus*

La infección por el VHC evoluciona rápidamente debido a la elevada tasa de replicación viral. Con una vida media de 2,7 horas, el virus es capaz de producir 10^{12} viriones en un solo día (Neumann et al. 1998). La gran velocidad de producción viral, junto con la alta cantidad de errores que se generan durante el procesamiento del ARN, dan lugar a la aparición de un número elevado de mutaciones.

Una vez producida la infección, el virus migra por la sangre del hospedador unido a las lipoproteínas o a las inmunoglobulinas, o de forma libre, teniendo tropismo hacia los hepatocitos. En primer lugar el virus se une al receptor de las lipoproteínas de baja densidad y al receptor SR-B1 del hepatocito (Pileri et al. 1998; Scarselli et al. 2002), lo que facilita los cambios conformacionales necesarios en el virus para entrar en la célula hepática por endocitosis. Una vez liberadas las partículas virales dentro del hepatocito del hospedador, el genoma viral puede ser traducido directamente al estar compuesto por ARN de sentido positivo. En el momento en el que el ARN es reconocido por los ribosomas, estos empiezan a producir la poliproteína viral que será escindida por proteasas virales y peptidasas del hospedador. La traslocación y la maduración de las proteínas virales se produce en la membrana del retículo endoplasmático. Una vez que se han generado suficientes proteínas virales, la NS5B polimerasa inicia la replicación viral mediante un mecanismo de *copy back* (Behrens et al. 1996), obteniéndose los viriones.

El ensamblaje de los viriones se produce cuando la proteína *core* recluta a las proteínas no estructurales y a los complejos de replicación. Este proceso es crítico para la producción de virus infecciosos. La proteína *core* está localizada dentro de gotas lipídicas, cuya formación es inducida por la misma proteína *core* y estaría relacionada con el metabolismo anormal de los lípidos (Miyanari et al. 2007). A continuación, la cápside vírica migra al lumen del retículo endoplasmático y adquiere la membrana viral por gemación. Para finalizar el proceso, el virus es liberado por exocitosis (Chevaliez y Pawlotsky 2006).

1.2 Enfermedad

La infección por el VHC afecta a más de 80 millones de personas en el mundo (Gower et al. 2014). Aproximadamente el 80% de los pacientes infectados acaban desarrollando una hepatitis crónica que sin tratamiento puede progresar a cirrosis hepática y/o hepatocarcinoma (Westbrook y Dusheiko 2014), siendo la primera causa de trasplante hepático (Adam et al. 2012).

La prevalencia de la infección por VHC es muy variable. En la región de Europa occidental la presencia de viremia positiva es del 0,6%, mientras que en la zona subsahariana occidental supera el 4%. Cuando se considera en términos absolutos, es cuando se observa la repercusión de la enfermedad a nivel mundial: mientras que en Europa occidental el número de infectados es de aproximadamente 2,6 millones, en el sudeste asiático el número de infectados supera los 25 millones. Solamente 30 países concentran el 80% de las infecciones, entre los que destacan China, Pakistán, Nigeria, Egipto, India y Rusia (Gower et al. 2014).

En la actualidad se han identificado 7 genotipos diferentes del VHC. A excepción del genotipo 5, todos presentan una elevada diversidad genética. La diferencia en la secuencia de nucleótidos entre los distintos genotipos puede alcanzar el 25% (Murphy et al. 2015). La distribución de los genotipos virales varía de unas zonas geográficas a otras. Globalmente, el genotipo 1 es el más común seguido del genotipo 3. El genotipo 1 predomina en América y Europa. El genotipo 3a es endémico de Asia, el cual, sin embargo, al ser el predominante en las transmisiones producidas en los adictos a drogas por vía parenteral, se ha propagado a nivel mundial (Howard et al. 2014). En el norte de África, el genotipo 4 está presente en el 71% de los casos, aunque, si se excluye Egipto, el genotipo 1 es el predominante (Gower et al. 2014).

La transmisión del virus se produjo con la generalización de los tratamientos parenterales en la práctica clínica habitual, como sucedió en Egipto a mediados del siglo pasado con las campañas de tratamiento parenteral para la esquistosomiasis (Frank et al. 2000). Durante años, las transfusiones sanguíneas fueron el factor de mayor riesgo de infección por el VHC, hasta que se generalizó la detección de anticuerpos anti-VHC en todas las donaciones. Como consecuencia de esto, actualmente el riesgo de infección después de una transfusión es de una infección entre 28 millones de unidades transfundidas (Bolton-Maggs y Cohen 2013).

Las vías de transmisión han cambiado con el tiempo. A día de hoy, en los países con programas de detección bien establecidos, la mayoría de infecciones ocurren principalmente en consumidores activos de drogas por vía parenteral. Sin embargo, en otras zonas geográficas, el

uso de material contaminado y las infecciones nosocomiales son las principales vías de infección.

Otros factores de riesgo adicionales son: la hemodiálisis a largo plazo, la transmisión vertical, estar en prisión, el consumo de drogas por vía intranasal y los tatuajes. La vía sexual se considera una vía de transmisión ineficiente para el VHC, y se podría confundir la práctica de relaciones sexuales de riesgo con otros mecanismos de transmisión, como por ejemplo el uso de drogas por vía parenteral. (Moyer 2013).

Muchas veces el diagnóstico de la hepatitis C se realiza de manera casual, ya que lo más habitual es que la infección cronifique, sin presentar sintomatología específica. Esta evolución silente de la enfermedad produce que muchos pacientes desconozcan su infección. Por ello, se debe sospechar de la presencia de hepatitis C en todos los pacientes con enfermedad hepática o elevación de las transaminasas sin causa aparente (Mauss et al. 2011).

El diagnóstico de la infección por el VHC se realiza inicialmente por una prueba de cribado, como por ejemplo, mediante la detección de anticuerpos anti-VHC por enzimoimmunoensayo. Posteriormente, es necesario confirmar la posible infección mediante técnicas serológicas de detección de anticuerpos específicos y técnicas moleculares para detectar, cuantificar y tipar el ARN viral.

El diagnóstico de la hepatitis C aguda se debe realizar mediante la detección del ARN del VHC por un método sensible*. Posteriormente, el diagnóstico de la hepatitis C aguda tiene que confirmarse cuando se produce la seroconversión. Una de las técnicas de diagnóstico más utilizadas es la determinación de anticuerpos anti-VHC por enzimoimmunoensayo. Esta prueba es positiva en la mayoría de los pacientes, excepto en aquellos gravemente inmunodeprimidos y en los pacientes de hepatitis C aguda muy reciente. Por lo que respecta al diagnóstico de la hepatitis C crónica, éste se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC y en la determinación de la carga viral junto con la presencia de signos de hepatitis crónica (elevación de las transaminasas o cambios histológicos) (European Association for Study of Liver 2015).

1.2.1 Hepatitis C aguda

La Hepatitis C aguda produce una sintomatología extremadamente variable, cursando de manera asintomática la mayor parte de las veces. En los pacientes que presentan síntomas, se suele

* Límite detección por debajo de 15 UI/ml.

observar elevación de las transaminasas, ictericia y fatiga, aunque generalmente de carácter leve.

Una vez producida la exposición, el ARN viral empezará a ser detectable después de la primera semana, mientras que la seroconversión se producirá después de un mes desde la infección (Villano et al. 1999). En los pacientes que presentan eliminación espontánea del virus, ésta se produce en los primeros meses después de la exposición y depende tanto de factores víricos como de factores propios del hospedador. Entre los más importantes se encuentran los factores genéticos, el sexo femenino y el VHC genotipo 1 (Grebely et al. 2014).

1.2.2 Hepatitis C crónica

La hepatitis C crónica se define como la persistencia del ARN del VHC en plasma durante más de 6 meses. Como se ha comentado al principio, el 80% de los pacientes desarrollarán una hepatitis crónica. En algunos casos la progresión de la enfermedad es lenta, no observándose lesiones hepáticas hasta los 30 años desde que se produjo la infección. No obstante, algunos pacientes presentan una evolución mucho más rápida progresando a cirrosis hepática en menos de diez años (Ghany et al. 2003).

La progresión de la enfermedad se relaciona con una disminución de la calidad de vida de los pacientes junto con un incremento de la mortalidad (Ly et al. 2012; Spiegel et al. 2005). En los estadios más graves, cuando aparece ascitis, la mortalidad anual asciende al 15% (Sangiovanni et al. 2006). La evolución se ve influenciada, además, por diversos factores, siendo más agresiva en los individuos de raza negra, sexo masculino, mayores de 40 años y alcohólicos.

1.2.3 Manifestaciones clínicas

La infección por el virus produce inflamación del hígado, que mantenida de forma crónica genera la aparición de una matriz extracelular fibrótica seguida de una lesión hepática que acaba degenerando en cirrosis, produciendo una distorsión del parénquima hepático y de la arquitectura vascular. La expresión de proteínas virales induce la transformación de las células mesenquimales estrelladas, ubicadas en el espacio perisinusoidal, en fibroblastos (Hernandez-Gea y Friedman 2011).

Las alteraciones del canalículo biliar son muy frecuentes en los pacientes con hepatitis C crónica, observándose un incremento de la inflamación a nivel epitelial y la formación de agregados linfoides (Mihm et al. 1997). La aparición de obstrucción biliar no es muy habitual, por lo que en caso de que aparezca se deberán descartar otras causas (Foster y Goldin 2002).

La presencia de hígado graso aparece frecuentemente en multitud de enfermedades hepáticas, como son la hepatitis C y el alcoholismo, lo que dificulta determinar cuál es la causa principal del daño hepático. En estos casos, donde coexisten la hepatitis C y el alcoholismo, es recomendable la realización de una biopsia hepática. En la lesión hepática producida por el alcohol aparecen cuerpos de Mallory y fibrosis pericelular, ambas características ausentes en los pacientes con hepatitis C no alcohólicos.

La aparición de esteatosis está relacionada con factores propios del hospedador, como por ejemplo el consumo de alcohol y la raza negra, así como por factores relacionados con el virus. En este último grupo, el genotipo 3 causaría directamente un incremento de la esteatosis, aunque también puede aparecer de manera indirecta como consecuencia de la resistencia a la insulina generada por el virus (Hui et al. 2003).

Durante la progresión de la hepatitis C, es frecuente la resistencia a la insulina y la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que presentan factores de riesgo, lo que provoca un incremento del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y un incremento de la progresión de la fibrosis (Younossi et al. 2013). Según los datos publicados, los pacientes con hepatitis C presentan un riesgo relativo 11 veces superior de diabetes que los pacientes no infectados (Mehta et al. 2003). También se ha observado que la erradicación de la hepatitis C reduce la incidencia de diabetes a la mitad (Romero-Gómez et al. 2008).

Los mecanismos por los que la hepatitis C induce la resistencia a la insulina no se han identificado completamente. Son varios los mecanismos que pueden estar implicados: la vía de la diana de la rapamicina en células de mamífero (mTOR), el receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas, la proteína supresora de la señalización por citocinas-7, etc.

El grado de fibrosis es un factor de enorme importancia en el manejo de la enfermedad. La evolución de la fibrosis sin tratamiento puede terminar desarrollando cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Lograr la eliminación del virus antes de alcanzar el estado de cirrosis puede producir la disminución de la fibrosis y, con ello, la curación de la enfermedad. Sin embargo, una vez alcanzado el estado irreversible de cirrosis hepática, la enfermedad puede seguir progresando aunque a una velocidad más lenta (Shiratori et al. 2000). Por otro lado, hay que señalar que los costes derivados de la atención sanitaria están relacionados con el grado de fibrosis, alcanzando los valores más altos en los pacientes con cirrosis descompensada (Gordon et al. 2012).

Una elevada replicación viral es el factor más importante de progresión de la fibrosis, aunque también hay otros factores que aceleran la evolución, como el consumo de alcohol, la

coinfección virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-VHC o virus de la hepatitis B (VHB)-VHC (Carmona et al. 2016).

Los pacientes con hepatitis C crónica presentan un riesgo de hepatocarcinoma entre 15 y 20 veces superior al de la población no infectada. Además, se ha observado que la aparición de cirrosis hepática representa un punto de inflexión en el riesgo de hepatocarcinoma. En estos pacientes, la incidencia anual alcanza tasas que oscilan entre el 1% y el 4%. Determinados factores como la elevada carga viral, el genotipo 1b, la coinfección VIH-VHC, el consumo de alcohol, el sexo masculino y una edad avanzada pueden acelerar la progresión (El-Serag 2012).

Durante la evolución de la hepatitis C pueden aparecer una serie de síntomas extrahepáticos no relacionados con la progresión de la enfermedad a nivel hepático, siendo el sistema renal, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso y la piel las principales áreas afectadas. Aproximadamente el 40% de todos los pacientes con hepatitis C presentan como mínimo una manifestación extrahepática (Cacoub et al. 2000). Una de las más específicas y graves es la aparición de crioglobulinemia mixta. De todos los casos diagnosticados de crioglobulinemia, el 90% se deben a la hepatitis C (Latt et al. 2012). Esta vasculitis sistémica se caracteriza por la formación de inmunocomplejos que precipitan a temperaturas inferiores a 37°C, afectando a vasos de pequeño calibre. Se cree que la hiperestimulación de los linfocitos por la presencia continuada de antígenos sería la causante de la aparición de crioglobulinemia mixta (Charles y Dustin 2009). También se ha visto, a largo plazo, que la progresión de la crioglobulinemia mixta puede derivar en la aparición de neoplasias linfáticas (Zignego et al. 2007). Otra complicación derivada de la precipitación de inmunoglobulinas a nivel periférico es la aparición de polineuropatía sensitiva o mixta (Cacoub et al. 2016).

Además, en los pacientes que presentan crioglobulinemia mixta, la supresión viral se relaciona con una disminución de los niveles de inmunoglobulinas, lo que permite disminuir los niveles de inmunosupresión necesarios para el tratamiento de esta patología (Sise et al. 2016).

El deterioro a nivel cognitivo que sufren los pacientes con hepatitis C no se debe solamente a la progresión de la enfermedad hepática, sino que el propio virus influye en las alteraciones del sistema nervioso central. Por ello, los pacientes con hepatitis C presentan un incremento de la prevalencia de depresión y fatiga no relacionado con el tratamiento farmacológico (Schaefer et al. 2012).

La hepatitis C crónica se ha asociado con una mayor morbi-mortalidad a nivel cardiovascular al producir un incremento de la insuficiencia renal y de la diabetes mellitus tipo II, junto con alteraciones en el metabolismo lipídico (Goossens y Negro 2014).

1.2.4 Factores pronósticos

La diferente progresión de la enfermedad entre pacientes se debe tanto a factores propios del virus como a factores del hospedador. Entre los factores propios del virus, el factor principal es el genotipo. Los pacientes infectados con el VHC genotipo 3 presentan una evolución de la fibrosis más rápida (Kanwal et al. 2014) y un mayor grado de esteatosis (Goossens y Negro 2014). Por otro lado, en los pacientes infectados por el VHC genotipo 3 también se ha observado una mayor tasa de replicación, que junto con la cirrosis hepática son dos factores que influyen independientemente en la aparición de hepatocarcinoma (Nkontchou et al. 2011).

Entre los factores propios del paciente que tienen una mayor influencia en la evolución de la enfermedad se encuentran la edad, el sexo, la etnia y el síndrome metabólico. Los pacientes más jóvenes presentan una mayor respuesta al tratamiento en comparación a los pacientes más ancianos (Buti y Esteban 2015). Además, estos últimos muestran una mayor propensión a la aparición de reacciones adversas. Por lo que respecta al sexo, los hombres presentan una mayor progresión de la fibrosis con independencia de la edad y la duración de la enfermedad (Poynard et al. 1997).

La coinfección VIH-VHC es frecuente debido a que ambos virus comparten mecanismos de transmisión. El porcentaje de pacientes VIH positivos coinfectados con el VHC es de aproximadamente el 15% (Konerman et al. 2014). La infección por el VIH es un factor de progresión de la fibrosis hepática independiente. De hecho, se ha observado que el control de la infección por el VIH reduce la progresión hepática (Verma et al. 2006).

Los pacientes coinfectados VIH-VHC presentan un mayor grado de fibrosis en comparación con los pacientes VIH negativos, observándose además una progresión más rápida de la enfermedad hepática (Benhamou et al. 1999). La erradicación del VHC en este subgrupo de pacientes no sólo se relaciona con una disminución de la morbi-mortalidad a nivel hepático, si no que presenta beneficios a nivel extrahepático al reducir la tasa de cánceres no relacionados con el VIH, el número de eventos cardiovasculares y la tasa de infecciones bacterianas (Berenguer et al. 2012).

1.3 Tratamiento de la Hepatitis C

El objetivo del tratamiento antiviral es erradicar la infección crónica para frenar el avance de la fibrosis a cirrosis. De este modo, se evitan las complicaciones derivadas de la progresión, se incrementa la calidad de vida de los pacientes y se disminuye la mortalidad (Ng y Saab 2011).

La variable más utilizada para valorar la eficacia del tratamiento es la RVS, definida como la eliminación de la carga viral plasmática* a las 12 o 24 semanas una vez finalizado el tratamiento. El VHC, a diferencia del VIH, no se integra dentro del genoma del paciente por lo que no existe ninguna célula que actúe como reservorio después de la eliminación de la carga viral. Este hecho permite considerar a los pacientes que alcanzan la RVS como virológicamente curados. Además, se ha podido confirmar en estudios a largo plazo la persistencia de la negativización de la carga viral durante toda la vida del paciente (Swain et al. 2010).

En los pacientes que no alcanzan la RVS se diferencian tres situaciones distintas: 1) se considera que los pacientes presentan una recidiva cuando el rebrote viral se produce una vez finalizado el tratamiento, 2) cuando el descenso de la carga viral es mayor de 2 log₁₀ pero no negativizan la viremia se considera que la respuesta es parcial y 3) en los pacientes que no se obtiene ningún tipo de respuesta al tratamiento se considera que la respuesta es nula.

Alcanzar la RVS se asocia con una disminución del grado de fibrosis. Este beneficio se ha observado incluso en los pacientes con un grado de enfermedad más avanzado, donde la RVS reduce la aparición de fallo hepático y la progresión a hepatocarcinoma. Concretamente, un metaanálisis que comparó la mortalidad en los pacientes que presentaban RVS, mostró un riesgo relativo de 0,23 en comparación con los pacientes que no la lograron, con independencia del estadio de fibrosis. Cuando se comparó solamente a los pacientes con fibrosis avanzada, el riesgo relativo descendió a 0,19. Resultados similares se obtuvieron también cuando se evaluó la descompensación hepática y la progresión a carcinoma hepatocelular (Singal et al. 2010).

1.3.1 Interferón pegilado y ribavirina

El tratamiento de elección se ha basado en la combinación pegIFN y RBV. Existen comercializados dos pegIFN distintos: el pegIFN α -2a, administrado a dosis fija de 180 μ g vía subcutánea semanalmente, y el pegIFN α -2b administrado también una vez por semana en

* Se considera carga viral indetectable cuando los niveles están por debajo de 10-15 UI/ml

función del peso a una dosis de 1,5 µg/kg. La RBV se administra diariamente con una dosis que oscila entre 800 mg y 1200 mg en función del peso y del genotipo viral.

Las principales limitaciones de este tratamiento son la aparición de reacciones adversas, las altas cifras de abandono del tratamiento y el fracaso terapéutico.

Una reacción secundaria característica de la administración de interferones es la aparición del síndrome pseudogripal, generalmente de carácter leve, que produce fiebre, cefaleas y dolores musculares. Normalmente, la administración de un antipirético de manera profiláctica puede reducir su aparición.

La administración de pegIFN se ha asociado con un efecto mielosupresor que generalmente produce neutropenia, trombocitopenia y anemia (European Medicines Agency 2016a). La alteración de los parámetros hematológicos comienza a producirse a partir de la segunda semana de tratamiento. En algunos casos, es necesaria la reducción de dosis o incluso la suspensión del tratamiento. Se trata de una reacción adversa de carácter reversible y los pacientes alcanzan valores normales aproximadamente después de 16 semanas.

A nivel del sistema nervioso central la administración del pegIFN puede producir depresión e ideaciones suicidas. Los trastornos psiquiátricos pueden continuar incluso después de la suspensión del tratamiento, por lo que se recomienda un período de seguimiento de seis meses tras la interrupción del mismo. En los pacientes que presentan depresión, el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina puede evitar la interrupción del tratamiento (Fried 2002). La aparición de este tipo de trastornos puede agravar el consumo de drogas de abuso y de alcohol.

Teniendo en cuenta el perfil de reacciones adversas de pegIFN, se recomienda iniciar el tratamiento solamente en aquellos pacientes en los que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 1.500/\text{mm}^3$, el recuento de plaquetas $\geq 90.000/\text{mm}^3$ y la función tiroidea esté adecuadamente controlada.

La administración de RBV se asocia frecuentemente con la aparición de anemia, que se agrava con la administración conjunta con pegIFN (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Hasta un 15% de los pacientes presentan valores de hemoglobina por debajo de 10 g/dl cuando se administra la biterapia (pegINF y RBV) durante 48 semanas. La anemia provoca cansancio y una disminución de la calidad de vida, que se relacionan con una disminución de la adherencia. Para corregir la anemia se debe disminuir la dosis de RBV o incluso suspender el tratamiento. Otra opción terapéutica disponible consiste en la administración de eritropoyetina.

Durante la infección con el VHC, se ha observado que la respuesta inmunológica presenta una influencia crucial en la eliminación espontánea del virus y en la terapia basada en interferón.

La existencia de dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el codón que inicia la traducción del gen de la IL28B que codifica el IFN- λ 3 se ha asociado fuertemente con la RVS (Thomas et al. 2009). El IFN- λ 3 está relacionado estructuralmente con la IL-10, pero funcionalmente con los interferones tipo I (IFN- α e IFN- β). Estas citoquinas presentan un papel muy importante en la modulación del sistema inmune innato y adaptativo frente a la infección por virus (Sheppard et al. 2003). En los pacientes tratados con pegIFN y RBV durante 48 semanas que presentan el polimorfismo CC, la respuesta al tratamiento fue el doble en comparación con los pacientes que presentaban el genotipo TT, con independencia de la raza. En el caso concreto de los americanos de origen europeo, el riesgo relativo de alcanzar la RVS en los pacientes con polimorfismo CC fue de 2,0 (1,8 a 2,3), en comparación con los pacientes con polimorfismo TT. Las diferencias en la prevalencia del genotipo CC entre los americanos de origen europeo y los americanos de origen africano pueden explicar hasta la mitad de las diferencias en cuanto a RVS entre ambas poblaciones (Ge et al. 2009).

1.3.2 Antivirales de acción directa de primera generación: Boceprevir y telaprevir

A partir del año 2011 el estándar del tratamiento en los pacientes genotipo 1 se basó en la administración de la triple terapia con pegIFN, RBV y boceprevir (BOC) o telaprevir (TEL), ambos inhibidores de la proteasa NS3-4A. Tanto BOC como TEL se caracterizaban por presentar una elevada potencia frente al VHC genotipo 1, sin embargo, su eficacia frente al resto de genotipos era muy escasa. Por ello, en el resto de genotipos, el estándar de tratamiento siguió basándose en la biterapia con pegIFN y RBV, a pesar de ser mal tolerado o contraindicado en un número elevado de pacientes.

1.3.2.1 Boceprevir

El estudio pivotal SPRINT-2 fue el principal ensayo clínico que permitió la aprobación de BOC en pacientes genotipo 1 naïve (Poordad et al. 2011a). Se incluyeron 1097 pacientes que se distribuyeron en tres grupos. La dosis utilizada de BOC fue de 800 mg tres veces al día con comidas, siendo necesaria la administración de cuatro cápsulas de 200 mg en cada una de las tomas.

Todos los pacientes recibieron pegIFN/RBV durante cuatro semanas, denominada fase de *lead-in*, previa a la administración de BOC. Posteriormente, el grupo control siguió tomando pegIFN/RBV hasta completar las 48 semanas de tratamiento, el brazo con BOC recibió la triple terapia con BOC/pegIFN/RBV también hasta la semana 48. Al tercer brazo se le administró la

triple terapia durante 24 semanas guiada por respuesta: si los niveles de carga viral eran indetectables en la semana 8 y 24 se les suspendió el tratamiento y continuaron en fase de seguimiento; en cambio, si presentaban niveles detectables, continuaron tratamiento con pegINF/RBV y placebo hasta la semana 48.

Para evitar la aparición de resistencias al fármaco y que la administración de BOC fuera ineficaz, se incluyeron reglas de parada, suspendiendo el tratamiento a todos aquellos pacientes con niveles de carga viral detectables en la semana 24.

La eficacia fue similar en ambos brazos del tratamiento con BOC, alcanzando una RVS del 67% y del 68% en los tratados según respuesta y en los tratados durante 44 semanas con la triple terapia, respectivamente. En el brazo control la RVS fue del 40%. La tasa de recaídas en los tratados con BOC fue el 9% frente al 22% en los tratados con pegINF/RBV.

En el estudio RESPOND-2 se analizó la administración de BOC en los pacientes genotipo 1 previamente tratados (Bacon et al. 2011). Solamente se incluyeron los pacientes que habían presentado respuesta a un tratamiento previo o habían recaído, y se excluyeron los pacientes que habían presentado respuesta nula.

Como en el estudio anterior, se realizó un periodo de *lead-in* y se dividieron los pacientes en tres grupos: el grupo control recibió pegINF/RBV hasta la semana 48 y un brazo recibió BOC/pegINF/RBV también hasta la semana 48. Al tercer brazo se le ajustó la duración del tratamiento según la respuesta: los pacientes con niveles de carga viral indetectables en la semana 12 se les administró la triple terapia durante 32 semanas y luego continuaron en la fase de seguimiento. En cambio, los pacientes que presentaron niveles detectables se les suspendió la triple terapia en la semana 36 y continuaron durante 12 semanas más con pegINF/RBV y placebo.

Globalmente, la RVS fue del 59% en el grupo con tratamiento guiado por respuesta y del 66% en el brazo que fue tratado con la triple terapia durante 44 semanas. En cambio, en el brazo control la respuesta fue solamente del 21%. Aunque el número de pacientes cirróticos incluidos fue bajo, se pudo observar en éstos una respuesta muy superior en los tratados con BOC durante 44 semanas frente a los tratados según respuesta (66% vs. 35%).

1.3.2.2 *Telaprevir*

La aprobación de TEL en pacientes naïve genotipo 1 se basó en los datos publicados en el estudio ADVANCE (Jacobson et al. 2011). Este ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo incluyó 1088 pacientes. Se incluyeron dos grupos con tratamiento activo a los que se les administró 750 mg de TEL tres veces al día durante 8 o 12 semanas en

combinación con pegIFN α -2a y RBV ajustada según peso durante 24 o 48 semanas. Los pacientes con carga viral indetectable en la semana 4 y 12 recibieron pegIFN/RBV hasta la semana 24. En cambio, a los pacientes con niveles detectables se les prolongó el tratamiento hasta la semana 48. El brazo control recibió tratamiento con pegIFN/RBV durante 48 semanas.

De igual modo como sucedía con BOC, se incluyeron reglas de parada en las semanas 4 y 12. Si la carga viral era superior a 1.000 UI/mL en la semana 4, se suspendía la administración de TEL y se continuaba con pegIFN/RBV, y si la carga viral no era menor a $2 \log_{10}$ UI/mL en la semana 12 se suspendía todo el tratamiento.

Globalmente, la RVS medida a las 12 semanas una vez finalizado el tratamiento, fue del 75% (271/363) en los pacientes que recibieron TEL durante 12 semanas y del 69% (250/364) en los pacientes que recibieron TEL durante 8 semanas. Por el contrario, solamente el 44% de los pacientes del grupo control alcanzaron la RVS.

El ensayo clínico REALIZE (Zeuzem et al. 2011) fue el principal estudio realizado con TEL en pacientes previamente tratados. Este estudio presenta un diseño fase III, aleatorizado (2:2:1) en el que se distribuyeron los 663 pacientes reclutados en dos grupos con el fármaco de estudio y un brazo control. Los dos grupos a los que se les administró TEL recibieron TEL/pegIFN/RBV durante 12 semanas y pegIFN/RBV durante 36 semanas adicionales; un grupo recibió la triple terapia desde el momento inicial y el otro grupo después de un periodo de *lead-in* de 4 semanas. Los pacientes del grupo control recibieron pegIFN/RBV durante 48 semanas.

En el diseño del estudio se incluyeron reglas de parada: si los niveles de carga viral eran superiores a 100 UI/ml en las semanas 4, 6 y 8 después del inicio de TEL podían continuar con el tratamiento con pegIFN/RBV. Todo el tratamiento se suspendía definitivamente si el descenso en los niveles de carga viral era menor a $2 \log_{10}$ UI/mL.

En los pacientes que habían presentado recaída previa, la RVS fue del 88%, 83% y 24% en los grupos con y sin *lead-in* y en el brazo control, respectivamente. En los pacientes que presentaron respuesta parcial al tratamiento previo, los resultados fueron significativamente inferiores (RVS del 54%, 59% y 15%, respectivamente) y en los pacientes con respuesta previa nula, la RVS alcanzó el 33%, 29% y 5%, respectivamente.

1.3.2.3 Reacciones adversas a Boceprevir y Telaprevir

La aparición de anemia es frecuente en los pacientes tratados con BOC y TEL al agravar la anemia que produce de por sí la administración de RBV. Concretamente, en el estudio RESPOND-2 (Bacon et al. 2011) casi el 50% de los pacientes tratados con BOC presentó anemia, frente al 20% de los pacientes del grupo control, siendo necesaria la administración de

eritropoyetina en más del 40% de los pacientes. Solamente el 3% de los pacientes abandonaron el tratamiento por este motivo.

Más de la mitad de los pacientes tratados con TEL presentaron reacciones adversas dermatológicas en forma de exantema o prurito, aunque la mayoría de los casos fueron de gravedad leve o moderada. Un 5% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por este motivo, e incluso se llegaron a notificar casos mortales en pacientes que continuaron con el tratamiento a pesar de la progresión de la toxicidad dermatológica (Cacoub et al. 2012).

El estudio realizado en la cohorte CUPIC (Hézode et al. 2013) fue uno de los principales estudios observacionales que analizaron la triple terapia en pacientes pretratados y cirróticos. Se incluyeron 674 pacientes de los cuales 398 fueron tratados con TEL y 260 con BOC. Este trabajo puso de manifiesto la elevada tasa de reacciones adversas, superando el 40% de los pacientes, lo que provocó que más del 10% abandonaran el tratamiento por este motivo.

En base a los resultados obtenidos en este estudio, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una nota informativa alertando sobre el incremento de las reacciones adversas en pacientes con cirrosis, plaquetopenia y niveles de albúmina por debajo de 3,5 g/dl (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014a).

1.3.2.4 Interacciones

Tanto BOC como TEL comparten metabolismo a través del CYP3A4, por lo que la administración conjunta con fármacos inductores del CYP3A4, como carbamacepina y fenitoína puede reducir notablemente las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la proteasa. BOC y TEL son inhibidores del CYP3A4, provocando el aumento de niveles de los fármacos que se metabolizan por esta vía como por ejemplo amiodarona, atorvastatina, quetiapina, midazolam y sildenafil. Esta característica limita su uso en pacientes trasplantados debido a que las concentraciones de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) y de sirolimus se ven incrementadas en gran medida, provocando un aumento de la toxicidad y de la necesidad de monitorización (Kiser et al. 2012).

También se han observado interacciones a nivel de la glicoproteína P. Ambos fármacos inhiben este transportador a nivel intestinal, incrementando las concentraciones de fármacos digoxina o dabigatrán. En el caso de TEL, además inhibe los transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP2B1, lo que produce un aumento en la exposición a estatinas cuando se administran de forma concomitante. Otros fármacos que también ven aumentados sus niveles son bosentán y repaglinida (European Medicines Agency 2016b; European Medicines Agency 2012).

1.3.2.5 Resistencias

A pesar de que tanto BOC como TEL son potentes agentes antivirales, deben administrarse junto con pegIFN y RBV debido a su baja barrera genética. Es decir, se necesitan pocas mutaciones para que el virus se convierta en resistente al tratamiento. Se observó que la eficacia del tratamiento se veía gravemente comprometida en los casos en los que era necesaria la retirada de la RBV, por lo que se recomendó tomarlos siempre en asociación.

El perfil de resistencias de ambos fármacos no es exactamente el mismo. En los ensayos fenotípicos la mutación V170A confería mayor resistencia a BOC que a TEL. Por el contrario, la mutación A156S aumentaba la resistencia a TEL (Susser et al. 2009). Otro tipo de mutaciones, como las situadas en las posiciones 155 o 168, confieren una elevada resistencia a todos los inhibidores de la proteasa NS3/4A (Halfon y Locarnini 2011).

1.3.2.6 Guías de tratamiento

El uso de BOC o TEL incrementó de manera sustancial la efectividad de los tratamientos para la hepatitis C en pacientes genotipo 1. Sin embargo, el uso de estos dos inhibidores de la proteasa estuvo asociado a un aumento considerable de las reacciones adversas, lo que produjo una disminución de la adherencia y un incremento de las tasas de abandono del tratamiento.

Con el objetivo de incrementar la eficiencia y la seguridad de los tratamientos, junto con la modulación del impacto asistencial y del coste asociado al tratamiento, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboró unos criterios para el inicio de los tratamientos con BOC o TEL (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014b; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014c).

En base a estos criterios, se recomendaba previo al inicio del tratamiento determinar el genotipo y la carga viral, establecer el grado de fibrosis, determinar el polimorfismo IL28B y clasificar a los pacientes en función de la respuesta al tratamiento previo en el caso de que lo hubieran recibido.

A los pacientes naïve y pretratados con un grado de fibrosis F0-F1, se les recomendó esperar a la disponibilidad de nuevos tratamientos.

A los pacientes naïve con un grado de fibrosis \geq F2 y polimorfismo CC para la IL28B que obtuvieron respuesta viral rápida durante una fase de lead-in con pegIFN/RBV, se les recomendó continuar con la doble terapia. Sin embargo, a los pacientes que no alcanzaron la respuesta viral rápida se les recomendó continuar con la triple terapia con BOC o TEL. En los pacientes con genotipo TT o TC se le recomendó iniciar tratamiento directamente con la triple terapia.

A los pacientes recaedores o respondedores parciales al tratamiento con pegIFN/RBV con un grado de fibrosis \geq F2, se les recomendó iniciar tratamiento con la triple terapia siguiendo las indicaciones de la ficha técnica. A los pacientes con respuesta nula al tratamiento previo con un grado de fibrosis \geq F2, se le recomendó realizar una fase de lead-in, y decidir en función de la respuesta la continuación con la triple terapia o la suspensión del tratamiento a la espera de nuevas alternativas terapéuticas.

1.3.3 Antivirales de acción directa de segunda generación: terapias libres de interferón

La aparición de los AAD de segunda generación incrementó considerablemente las tasas de RVS, y disminuyó considerablemente la gravedad de las reacciones adversas asociadas al tratamiento. Sin embargo, no todos los subgrupos de pacientes se beneficiaron por igual de los nuevos tratamientos.

1.3.3.1 Simeprevir

Los primeros inhibidores de la proteasa comercializados fueron BOC y TEL, sin embargo gracias al progreso y a la evolución de los tratamientos, emergieron nuevos fármacos frente al VHC. Las diferentes líneas de investigación llevadas a cabo generaron tres clases diferentes de fármacos, los inhibidores de la proteína NS5A, los inhibidores de la polimerasa NS5B y los ya comentados inhibidores de la proteasa NS3/4A.

Fruto del desarrollo de los inhibidores de la proteasa NS3/4A surgió simeprevir (SMV). Este fármaco presenta una estructura macrocíclica que actúa como péptido mimético. La actividad de SMV se restringe al VHC genotipo 1. La dosis recomendada de SMV es de 150 mg una vez al día, administrada junto con comidas.

Los estudios QUEST-1 (Jacobson et al. 2014), QUEST-2 (Manns et al. 2014) y PROMISE (Forns et al. 2014) fueron los principales ensayos clínicos fase 3 que evaluaron la eficacia de SMV junto con pegIFN y RBV frente a pegIFN/RBV en pacientes mono infectados genotipo 1. Posteriormente, se llevó a cabo el estudio ATTAIN (Reddy et al. 2015) para comparar la triple terapia con SMV frente al tratamiento con TEL en pacientes cirróticos que habían presentado respuesta parcial o nula al tratamiento previo con pegIFN/RBV.

Los dos estudios QUEST evaluaron la triple terapia con SMV frente a placebo en pacientes naïve, sin embargo lo que diferenció ambos estudios fue la distribución geográfica de los pacientes. Todos los pacientes recibieron tratamiento con SMV/pegIFN/RBV durante 12

semanas, y en función de la respuesta se trataron durante 12 o 36 semanas más con pegIFN/RBV.

Globalmente, la RVS obtenida por SMV en los estudios QUEST fue del 80% en comparación con el 50% obtenido en el grupo pegIFN/RBV. La RVS estuvo influenciada en gran medida por el grado de fibrosis. En los pacientes con un grado de fibrosis F0-2, la RVS alcanzó el 84%, sin embargo en los pacientes cirróticos la RVS descendió al 60%. La presencia del polimorfismo IL28B también afectó enormemente la respuesta, en los pacientes con genotipo CC la RVS fue del 95% y en los pacientes TT el 61%. A nivel viral, la presencia del VHC genotipo 1a y mutación Q80K redujo la RVS al 58%, en cambio en los pacientes infectados por el VHC genotipo 1b la RVS fue del 85%.

El ensayo clínico PROMISE (Forns et al. 2014) analizó la eficacia de la triple terapia SMV en pacientes con VHC genotipo 1 que habían recaído previamente. Al igual que en los pacientes naïve, todos los pacientes fueron tratados con SMV/pegIFN/RBV durante 12 semanas y posteriormente recibieron pegIFN/RBV durante 12 o 36 semanas adicionales en función de la respuesta. Globalmente la RVS fue del 79%, siendo superior en los pacientes con un grado de fibrosis F0-2 que en los pacientes cirróticos (82% vs. 74%). Del mismo modo que en los pacientes naïve, el polimorfismo IL28B fue un factor determinante en la respuesta, en los pacientes con genotipo CC la RVS fue del 89%, en cambio en los pacientes genotipo TT la RVS fue del 65%. La respuesta a SMV/pegIFN/RBV varió enormemente en función del polimorfismo Q80K. La RVS en los pacientes infectados por el VHC genotipo 1a con la mutación Q80K apenas alcanzó el 47%, en cambio en los pacientes genotipo 1b obtuvieron una RVS del 86%.

En el ensayo clínico ATTAIN todos los pacientes recibieron la triple terapia durante 12 semanas y posteriormente continuaron con la doble terapia con pegIFN y RBV durante 36 semanas adicionales. Este estudio presentó un diseño de no inferioridad frente al tratamiento con TEL, siendo las tasas de eficacia similares en ambos brazos de tratamiento. Sin embargo, el número y la gravedad de las reacciones adversas fue inferior en los pacientes tratados con SMV.

El perfil de las reacciones adversas de SMV en comparación con BOC y TEL es más seguro. Durante la realización de los ensayos clínicos, el riesgo de aparición de fototoxicidad y de exantema cutáneo fue superior al observado en el grupo placebo, sin embargo en la mayoría de los casos fue de carácter leve. Solamente el 20% de los pacientes tratados con SMV/pegIFN/RBV presentaron una disminución de los niveles de hemoglobina (<10.5 g/dL). Estos resultados contrastan con los obtenidos con BOC, donde más de la mitad de los pacientes presentaron una disminución de los niveles de hemoglobina. El incremento de las

concentraciones plasmáticas de bilirrubina fue una de las reacciones adversas más características de SMV. Generalmente, esta reacción adversa es de carácter transitorio y no lleva implícito un incremento de los niveles de las transaminasas.

SMV se une altamente a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, y SMV se metaboliza a nivel de CYP3A4, eliminándose por excreción biliar. La administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 como por ejemplo fluconazol incrementa considerablemente las concentraciones de SMV. Del mismo modo, la administración con inductores del CYP3A4, como rifampicina, reduce las concentraciones plasmáticas de SMV y puede conllevar una pérdida de eficacia. La eliminación renal de SMV es prácticamente despreciable, por lo que en pacientes con insuficiencia renal no es necesaria la realización de ningún ajuste posológico, lo que supone una gran ventaja.

SMV inhibe el CYP1A2 a nivel hepático y el CYP3A4 a nivel intestinal, por lo que los fármacos que se metaboliza a estos niveles pueden sufrir un incremento de las concentraciones plasmáticas. Además, SMV inhibe también varias proteínas transportadoras como la glicoproteína P y el transportador de aniones OATP1B1, lo que obliga la monitorización de fármacos como la digoxina.

SMV no presenta una barrera genética elevada. Las resistencias a SMV se producen a distintos niveles y dependiendo del subtipo viral. Las mutaciones localizadas en las posiciones 80 y 155 son exclusivas del genotipo 1a, en cambio la mutación D168V se relaciona con mayor frecuencia con el genotipo 1b.

Uno de los factores que más influyen en la aparición de resistencias a SMV es la prevalencia del polimorfismo Q80K. La distribución geográfica de esta mutación no es homogénea, mientras que en España la prevalencia se sitúa alrededor del 2,7% en el Reino Unido supera el 18% (Sarrazin et al. 2015). Esta mutación facilita la estabilización de la mutación R155K, ambas mutaciones reducen de manera importante de la actividad de SMV. En más del 80% de los pacientes en los que se identificó la mutación Q80K, se localizó también la mutación R155K (Lenz et al. 2015).

En base a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, la Agencia Española del Medicamento recomendó el uso de SMV en pacientes naïve y en pacientes que habían presentado una recaída previa al tratamiento con pegIFN/ RBV. Excepto en los pacientes infectados con el VHC genotipo 1a con el polimorfismo basal Q80K, debido a la baja eficacia mostrada por SMV en los ensayos clínicos en este subgrupo de pacientes (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014d).

1.3.3.2 Sofosbuvir

Sofosbuvir (SOF) fue el primer inhibidor de la polimerasa NS5B en llegar al mercado. La autorización de por parte de la FDA se produjo en diciembre de 2013 (US Foods and Drug Administration 2013) y un mes después, en enero de 2014, fue la Unión Europea quien aprobó el fármaco (European Medicines Agency 2014).

En comparación con los inhibidores de la proteasa de primera generación, SOF presenta ventajas a diferentes niveles. A diferencia de la proteasa NS3/4, la polimerasa NS5B está muy conservada genéticamente, llevando asociadas pocas variaciones entre los distintos genotipos. Por este motivo SOF mantiene su actividad frente a todos los genotipos virales, en comparación con BOC y TEL que solo presentaban actividad destacable frente al VHC genotipo 1.

Otra diferencia relevante de SOF está relacionada con las pautas de administración. Con los inhibidores de la proteasa de primera generación era necesaria la toma de dos o tres comprimidos, tres veces al día con comidas, en cambio SOF se puede administrar en una dosis única de 400 mg con independencia de las comidas (European Medicines Agency 2015).

Estructuralmente SOF es un profármaco análogo de la pirimidina que se metaboliza intracelularmente por fosforilación convirtiéndose en el análogo trifosfato activo. SOF se une al centro catalítico de la NS5B y bloquea la replicación viral. La especificidad de SOF es muy elevada, siendo capaz de inhibir las polimerasas virales sin inhibir las polimerasas del hospedador (Committee for Medicinal Products for Human Use 2013).

La toma de alimentos no afecta significativamente a la concentración plasmática de SOF, recomendándose la administración de 400 mg de SOF con independencia de las comidas. La principal vía de eliminación de SOF es la vía renal, por lo que la exposición a la SOF se va incrementando conforme disminuye el aclaramiento de creatinina.

Como posteriormente se describirán, los ensayos clínicos realizados con SOF contemplaban distintas pautas de tratamiento en función del genotipo viral y del grado de fibrosis. El principal ensayo clínico fase III realizado en pacientes naïve infectados por el VHC genotipo 1, 4, 5 o 6 fue el estudio NEUTRINO (Lawitz et al. 2013). Con independencia del genotipo viral se trataron con SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas alcanzando una RVS del 90%.

Para evaluar la eficacia de SOF en pacientes naïve genotipo 2 y 3, se diseñó el estudio FISSION (Lawitz et al. 2013). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir SOF/RBV durante 12 semanas o pegIFN/RBV durante 24 semanas. Globalmente la RVS fue del 67%, sin embargo los pacientes genotipo 2 alcanzaron una RVS del 97% y en cambio, los pacientes genotipo 3 apenas alcanzaron una RVS del 56%. Adicionalmente se realizó el ensayo POSITRON

(Jacobson et al. 2013) para valorar la eficacia de SOF/RBV durante 12 semanas en pacientes no candidatos al tratamiento con pegIFN. Los resultados fueron similares, los pacientes genotipo 2 alcanzaron una RVS del 93% y los pacientes genotipo 3 del 61%.

El ensayo clínico FUSION (Jacobson et al. 2013) analizó la eficacia de SOF en pacientes pretratados con infección por el VHC genotipo 2 o 3. En este estudio se analizaron las pautas de tratamiento de SOF/RBV durante 12 y 16 semanas. En pacientes genotipo 2, la RVS fue del 86% y 94% en los pacientes tratados durante 12 y 16 semanas, respectivamente. En cambio, en los pacientes genotipo 3, la RVS fue del 30% y 62%, respectivamente. Ante la baja eficacia obtenida por la combinación SOF/RBV durante 12 semanas en los pacientes genotipo 3, el estudio VALENCE (Zeuzem et al. 2014a) analizó el tratamiento durante 24 semanas, alcanzando una RVS del 85%.

La tolerancia a SOF fue óptima, presentando la triple terapia con SOF/pegIFN/RBV un perfil de reacciones adversas similar a la doble terapia con pegIFN/RBV. Durante la realización de los ensayos clínicos fase 3, las principales reacciones adversas fueron fatiga, cefaleas y náuseas. La buena tolerancia mostrada por SOF se tradujo en un porcentaje de interrupciones del tratamiento por reacciones adversas menor al 2%.

SOF es sustrato de la glicoproteína P. Esto significa que los fármacos que inducen la glicoproteína P, como por ejemplo rifampicina, incrementan la expulsión a nivel intestinal de SOF, reduciendo las concentraciones plasmáticas del fármaco. El metabolismo de SOF es independiente de la vía del citocromo P450, por lo que su metabolismo no se ve afectado por fármacos que inhiban o induzcan esta vía. En el tratamiento de la hepatitis C la ausencia de interacciones a nivel del metabolismo hepático es importante, debido a que muchos pacientes además del tratamiento antiviral, están en tratamiento con fármacos como por ejemplo ciclosporina, tacrolimus, metadona, etc.

SOF presenta una elevada barrera genética, precisando la acumulación de un mínimo de tres mutaciones para que aparezca la resistencia al fármaco. La mutación S282T, reduce la susceptibilidad a SOF, sin embargo también lleva implícito una disminución en la velocidad de replicación viral. Durante la realización de los ensayos clínicos, sólo se detectó en un paciente del estudio ELECTRON que presentó recaída al tratamiento (Svarovskaia et al. 2014).

Según el Informe de Posicionamiento Terapéutico, el tratamiento con SOF se consideró una opción terapéutica en aquellas situaciones en las que debido a la progresión de la enfermedad, era necesario iniciar el tratamiento no habiendo más opciones disponibles. Dentro de este grupo se incluyeron los pacientes en espera de trasplante hepático, los pacientes cirróticos, los pacientes que tenían contraindicado el tratamiento con interferón y los pacientes que habían

fracasado al tratamiento previo con inhibidores de la proteasa. Por otro lado también se consideró el tratamiento con SOF en aquellos pacientes con un grado de fibrosis F2-3, considerando que SOF aportaba valor añadido frente a las alternativas disponibles (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2014e).

1.3.3.3 *Daclatasvir*

Daclatasvir (DCV) fue el primer inhibidor específico de la proteína viral NS5A en comercializarse. DCV presenta una actividad pangotípica. Además, proporciona una actividad sinérgica cuando se utiliza en combinación con otros AAD. DCV se administra una vez al día con o sin alimentos, no siendo necesario el ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal, ni en pacientes con insuficiencia hepática independientemente de la gravedad.

Dos ensayos clínicos fase III valoraron la eficacia de DCV en combinación con pegIFN/RBV, el estudio COMMAND-3 (Jacobson et al. 2016) en pacientes con VHC genotipo 1 y el estudio COMMAND-4 (Hézode et al. 2015) en pacientes con VHC genotipo 4. En ambos estudios los pacientes recibieron 60 mg de DCV junto con pegIFN/RBV durante 24 semanas, y en función de la respuesta continuaron el tratamiento solamente con pegIFN/RBV durante 24 semanas adicionales. En el ensayo clínico COMMAND-3 donde se utilizó como comparador TEL, la triple terapia con DCV alcanzó una RVS del 64,9% en comparación con el 69,7% obtenido con TEL. En el ensayo clínico COMMAND-4, el comparador utilizado fue pegIFN/RBV. En los pacientes tratados con DCV/pegIFN/RBV se alcanzó una RVS del 82%, mientras que en el brazo control fue del 43%.

Como posteriormente se comentará, el estudio ALLY-3 (Nelson et al. 2015) fue el principal ensayo clínico que valoró la eficacia de DCV junto con SOF. En este estudio se incluyeron pacientes naïve y pacientes pretratados infectados por el VHC genotipo 3. En los resultados obtenidos en este ensayo clínico se pudieron observar grandes diferencias de eficacia entre los pacientes no cirróticos y los pacientes cirróticos. La RVS fue del 96% en los pacientes no cirróticos frente al 63% obtenido en cirróticos.

El tratamiento con SOF/DCV puede considerarse un tratamiento seguro, ya que menos del 1% de los pacientes notificaron reacciones adversas grado 3 (European Medicines Agency 2013). Las principales reacciones adversas notificadas fueron cansancio, cefalea y náuseas. El porcentaje de las reacciones adversas graves aumenta cuando se administra DCV en combinación con pegIFN/RBV, siendo las reacciones hematológicas los principales efectos secundarios.

A diferencia de SOF, DCV presenta un elevado número de interacciones a nivel hepático. DCV se metaboliza a través del CYP3A4, lo que contraindica la administración conjunta con

inductores potentes del CYP3A4, ya que pueden producir un descenso de las concentraciones plasmáticas de DCV y una pérdida de eficacia del fármaco. Por el mismo motivo, cuando se administra con inhibidores potentes del CYP3A4, es necesario el ajuste de la dosis de DCV.

DCV es sustrato e inhibidor de la glicoproteína P. Como sucede con SOF, por lo que fármacos que induzcan la glicoproteína P pueden producir un descenso de los niveles plasmáticos de DCV. Del mismo modo, DCV produce un incremento en las concentraciones de fármacos que se transportan por esta vía.

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardíaco en pacientes en tratamiento con SOF/DCV y tratamiento concomitante con amiodarona. Por tanto, se debe realizar una vigilancia estrecha en aquellos pacientes en los que es necesaria la administración conjunta.

A pesar de la potente eficacia antiviral de DCV, este fármaco presenta una baja barrera genética para la aparición de resistencias. Las mutaciones L31V y Y93H son las principales mutaciones identificadas *in vitro* que confieren resistencia a DCV asociadas al VHC genotipo 1b. Por lo que respecta al genotipo 1a, existen muchas más posiciones implicadas en la aparición de resistencias. En el caso del genotipo 2 y 3, la resistencia al tratamiento con DCV puede producirse únicamente con la sustitución de un solo aminoácido.

Según el Informe de Posicionamiento Terapéutico, en pacientes con VHC genotipo 1 o 4, DCV en combinación con SOF±RBV durante 12 semanas, podía considerarse una alternativa terapéutica libre de interferón más a las ya comercializadas. Sin embargo, habría que valorar una prolongación del tratamiento hasta las 24 semanas en pacientes difíciles de tratar, como por ejemplo los pacientes cirróticos previamente tratados.

En pacientes genotipo 3, el tratamiento con SOF/DCV durante 12 semanas podría ser una alternativa libre de interferón válida en pacientes no cirróticos, valorando la prolongación del tratamiento o la adición de RBV en los pacientes cirróticos. En pacientes genotipo 2 el tratamiento con DCV no estaba recomendado.

1.4 Farmacoeconomía

1.4.1 Introducción

La evaluación económica de intervenciones sanitarias se define como la comparación de diferentes opciones alternativas, teniendo en cuenta sus costes y sus consecuencias. El objetivo de toda evaluación económica es informar a todas las partes implicadas sobre las alternativas existentes para recomendar o financiar en grupos específicos de pacientes (Drummond et al. 2015).

Este tipo de estudios proporcionan el apoyo metodológico necesario para la toma de decisiones en el ámbito sanitario, y ofrecen un análisis racional y estructurado que sirve para mejorar el uso de los recursos disponibles. El concepto de evaluación económica lleva implícito la necesidad de tomar una decisión, analizando en conjunto los costes y los beneficios de las distintas intervenciones. La limitación de recursos y la toma de decisiones están ligados al concepto de coste oportunidad, debido a que la selección de una intervención implica irremediamente sacrificar el empleo de esos recursos en otra alternativa disponible (Edlin et al. 2015). En un hipotético contexto donde no hubiera escasez de recursos, la evaluación económica no tendría sentido.

En el contexto actual, la capacidad de medir los beneficios en términos de cuidado de la salud y transformarlos en valores monetarios, se ha convertido en un importante desafío, que permite medir el valor de un medicamento cuando éste es capaz de curar una enfermedad o de aliviar unos síntomas. La evaluación económica se basa en la teoría de las preferencias, por la cual un individuo debe elegir entre dos opciones comparables mutuamente excluyentes A o B. Según esta teoría, la elección de una alternativa se realiza ponderando la percepción del mayor nivel de bienestar que produce con el coste económico que supone (Johannesson 1996).

En el caso concreto de la hepatitis C, al comparar varios fármacos entre sí, la evaluación económica permite maximizar los beneficios (pacientes curados, trasplantes evitados, o años de vida ganados) obtenidos con un presupuesto limitado.

El primer paso en la realización de una evaluación económica es la definición del problema, teniendo en cuenta que para poder llevar a cabo el análisis se ha de disponer como mínimo de dos alternativas comparables. Siempre que sea posible se debe elegir como comparador el estándar de tratamiento, definido como la mejor opción terapéutica en el momento de realizar el análisis. En algunos casos, podrá suceder que el fármaco sea tan innovador que no exista

ninguna otra opción terapéutica disponible, por lo que el análisis se podrá realizar frente al no tratamiento (López Bastida et al. 2010).

El siguiente a abordar, es la identificación del grupo de pacientes a los que se les aplicará la intervención, concretando si ésta se aplicará globalmente a todos los individuos enfermos o solamente a unos subgrupos específicos con unas determinadas características.

1.4.2 Tipos de estudios

Existen cuatro análisis principales utilizados en la realización de evaluaciones económicas: la minimización de costes, el análisis coste-efectividad, el análisis coste-utilidad y el análisis coste-beneficio. Actualmente, los análisis farmacoeconómicos más utilizados son el análisis coste-efectividad y el análisis coste-utilidad. Aunque en la mayoría de publicaciones se utilizan estos dos conceptos como sinónimos, se consideran evaluaciones económicas distintas.

1.4.2.1 Minimización de costes

El análisis de minimización de costes se considera una evaluación económica completa, que se caracteriza porque las alternativas que se analizan muestran una eficacia similar, pero los recursos empleados son diferentes. Para poder realizar el análisis, es necesario demostrar previamente la equivalencia terapéutica entre las distintas alternativas, lo que limita muchas veces la aplicación de este tipo de análisis (López Bastida et al. 2010). Una vez demostrada la equivalencia, serán los costes en los que incurran cada una de las alternativas comparadas los que determinen cual es la opción más coste efectiva. En este punto, hay que tener en cuenta que la ausencia de evidencia no es lo mismo que la evidencia de ausencia. Por lo tanto, no se debería realizar un análisis de minimización de costes a partir de un ensayo clínico de superioridad donde los resultados del estudio no han sido significativos (Briggs y O'Brien 2001).

1.4.2.2 Análisis coste-efectividad

La definición de análisis coste-efectividad engloba un concepto más general, en el que se comparan los costes en valor monetario y la efectividad en las mismas variables clínicas (Weinstein y Stason 1977). Un aspecto muy importante en el diseño de un análisis coste-efectividad, es la adecuada selección de la variable de eficacia clínica que queremos comparar, diferenciando entre variables finales (mortalidad, años de vida ganados) y variables subrogadas (RVS, supervivencia libre de progresión, etc.); sin olvidar que cuanto más factible sea su recogida en la práctica clínica habitual, más sencilla será la medición del impacto de las intervenciones realizadas.

El resultado de un análisis coste-efectividad se puede expresar de diferentes formas, como por ejemplo, coste por año de vida ganado, coste por paciente curado, coste por trasplante evitado, etc. Los requisitos para llevar a cabo este análisis son muy estrictos, al necesitar que todos los tratamientos hayan sido evaluados utilizando la misma variable.

El ratio coste-eficacia incremental (RCEI) es un concepto que relaciona la diferencia de costes con el beneficio obtenido entre las dos alternativas comparadas (Ecuación 1). Este coeficiente nos informa de la cantidad de recursos necesarios para obtener una unidad de eficacia adicional.

$$\text{Ratio Coste - Eficacia Incremental} = \frac{(\text{Coste}_B - \text{Coste}_A)}{(\text{Eficacia}_B - \text{Eficacia}_A)} = \frac{\Delta \text{Costes}}{\Delta \text{Efectos}}$$

Ecuación 1. Ratio Coste-Eficacia Incremental

En función de los resultados obtenidos al calcular el RCEI, se puede considerar que una intervención es dominante cuando es menos costosa y más efectiva que el comparador. Por el contrario, se considera que una intervención es dominada cuando es más costosa y menos efectiva. En la mayoría de las ocasiones, cuando se comercializa un nuevo fármaco, éste suele presentar una eficacia y un coste más elevado que las alternativas disponibles. En estos casos, la eficiencia del nuevo tratamiento se definirá en función del valor asignado al umbral del ratio coste-efectividad incremental.

También puede suceder que el nuevo fármaco sea menos costoso y menos efectivo que el comparador. En este caso, la inclusión del nuevo tratamiento, aunque sea eficiente puede no ser éticamente aceptable.

La clasificación de las distintas alternativas según su RCEI, permite priorizar aquellas intervenciones que son abordables desde un punto de vista farmacoeconómico, dependiendo del presupuesto del que se disponga.

1.4.2.3 Análisis coste-utilidad

Cuando se pretende medir en un solo parámetro dos de las características más importantes para valorar una intervención sanitaria, como son la calidad y la cantidad de vida, se considera que se está realizando un análisis coste-utilidad. Entre las variables de eficacia más utilizadas en este tipo de análisis, se hallan el año de vida ajustado a calidad (AVAC) y el año de vida ajustado a discapacidad (AVAD). Los AVACs se definirían como el promedio de años que se espera vivir con un estado de salud perfecta (Drummond et al. 2015).

La posibilidad de transformar los datos obtenidos de eficacia en AVACs, permite generalizar los resultados y poder comparar intervenciones que se destinen al tratamiento de enfermedades

distintas. De este modo, se facilita la toma de decisiones y la priorización en la asignación de recursos. Esta característica ha generado que muchas agencias sanitarias utilicen este parámetro para calcular la eficiencia de los diferentes tratamientos (Linley y Hughes 2012; Svensson et al. 2015). Según los estudios realizados, en el caso concreto del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), una tecnología sanitaria con un coste por AVAC de 40.000£ tendría una probabilidad del 50% de ser considerada coste-efectiva según el modelo publicado por Dakin et al. (Dakin et al. 2014).

1.4.2.4 *Análisis coste-beneficio*

El análisis coste-beneficio se basa en la transformación tanto de los recursos como de los resultados en salud en términos monetarios, para la realización de las comparaciones entre las distintas alternativas. La aplicación del análisis coste-beneficio en las evaluaciones sanitarias ha sido un tema controvertido, porque implica medir el valor de conceptos intangibles en términos monetarios, como por ejemplo los años de vida. La gran ventaja que ofrece el análisis coste-beneficio, se basa en la posibilidad de comparar intervenciones sanitarias con otro tipo de intervenciones, sanitarias o no sanitarias, que puedan tener valor para la sociedad. El desarrollo de conceptos como la disponibilidad a pagar y el incremento de los estudios relacionados con las preferencias de los pacientes sobre los diferentes estados de salud, están influenciando la aparición de un mayor número de estudios coste-beneficio en el ámbito sanitario (Lewandowski et al. 2015).

1.4.3 **Perspectiva del análisis**

La perspectiva desde la que se realiza la evaluación económica es otro aspecto importante a tener en cuenta. Las variables incluidas en el estudio no serán las mismas si la decisión se circunscribe al propio sistema sanitario, o si se realiza desde una perspectiva social o desde el punto de vista de la industria farmacéutica (Hay et al. 2010). Una adecuada selección de la perspectiva permitirá comparar nuestro trabajo frente a los estudios realizados por otros autores.

La perspectiva social es considerada la más amplia, por lo que se recomienda su inclusión en todas las evaluaciones económicas (Garrison et al. 2010). En este contexto, se deben incluir todos los costes (costes sanitarios, servicios sociales, productividad laboral, etc.) con independencia de quién pague por ellos. La realización de un análisis desde una perspectiva social, posibilita el debate sobre la financiación de los tratamientos y el acceso a los pacientes. Por otro lado, esta perspectiva facilita el correcto análisis de patologías altamente incapacitantes, donde el descenso de la productividad laboral, y el aumento de los cuidados informales producen un incremento de los costes para la comunidad. Otro aspecto importante

surge cuando se realiza un análisis coste-utilidad, puesto que la inclusión de los costes indirectos podría producir un doble conteo, al considerarse que ya están incluidos en la medida de los AVACs. Sin embargo, sin la inclusión de los efectos sobre la productividad, no se podría realizar una determinación correcta de los AVACs (Jönsson 2009).

1.4.4 Modelos farmacoeconómicos.

Los modelos farmacoeconómicos se podrían definir como la realización de un enfoque sistemático para la toma de decisiones en condiciones de incertidumbre, indicando explícitamente las probabilidades de cada evento y sus consecuencias (Kielhorn y Schulenburg 2000). En otras palabras, los modelos se utilizan para resumir en un mismo sistema matemático toda la evidencia disponible referente a la evolución de la enfermedad, junto con las alternativas terapéuticas disponibles, teniendo en cuenta datos de eficacia y consumo de recursos.

Todos los modelos son simplificaciones en la realidad, ya que no permiten incluir todos los factores que influyen en la evolución de una enfermedad y en el resultado del tratamiento. Por tanto, cuando se realiza una modelización se intenta responder a la pregunta cuestión con los datos disponibles en ese determinado momento, con el objetivo de ayudar a la toma de decisiones. La realización de modelos válidos que sean lo más sencillos posible, aumenta la transparencia y facilita la comprensión por parte de aquellas personas que requieran de su utilización. Para lograr este objetivo, es necesario, antes de nada, identificar con claridad la cuestión que queremos responder con la realización del análisis.

En las evaluaciones económicas, cuando se quiere analizar a individuos independientes, se utilizan tres tipos de modelos farmacoeconómicos principalmente: los árboles de decisión, los modelos de Markov y los modelos de microsimulación, aunque cada vez con mayor frecuencia se están utilizando otros tipos de modelos como son los basados en la simulación de eventos discretos.

Los árboles de decisión son el modelo analítico de decisión más sencillo de construir. Aunque son bastante flexibles, generalmente se recurre a ellos cuando no es necesario modelizar períodos largos de tiempo y los eventos recurrentes no son importantes (Barton et al. 2004). En el nodo inicial de un árbol de decisión se sitúan las diferentes alternativas que se quieren comparar y, a partir de cada una de ellas, surgen diferentes ramas que representan distintas evoluciones de la enfermedad. La probabilidad de que aparezca un evento, como puede ser la curación de la enfermedad o la muerte, dependerá de la probabilidad acumulada que se le asigne a la rama. Aplicando el mismo proceso a los costes y a los beneficios, se puede calcular el valor esperado de cada una de las alternativas incluidas en el análisis. Una de las principales

limitaciones de este modelo, deriva de la necesidad de definir explícitamente los períodos de tiempo para cada uno de los eventos, debido a que la estructura en sí de un árbol de decisión no lleva implícita ninguna variable de tiempo.

Un modelo de Markov se compone de un conjunto finito de estados de salud, mutuamente excluyentes, por los que transitan los individuos y que simulan la evolución de una enfermedad a lo largo del tiempo. Todos los eventos se representan como transiciones entre los distintos estados de salud, denominándose la probabilidad de transición como la probabilidad neta de pasar de un estado a otro. Una de las características más importantes de los modelos de Markov, es que las transiciones entre estados se producen en períodos uniformes de tiempo (ciclos de Markov), siendo la duración de los períodos de tiempo arbitraria dependiendo de la enfermedad que se quiera modelizar (Briggs y Sculpher 1998).

El supuesto fundamental de los modelos de Markov se basa en asumir que la probabilidad de cambiar de un estado a otro no depende de los estados por los que haya transitado previamente el paciente, es decir, este tipo de modelos carece de memoria. Dentro de un modelo de Markov se distingue entre los estados absorbentes, donde una vez alcanzados ya no se puede salir, siendo el ejemplo más característico la muerte y los estados no absorbentes, desde los cuales los individuos pueden moverse a otro estado diferente (Sonnenberg y Beck 1993). La ejecución de un modelo finaliza cuando todos los sujetos llegan a un estado absorbente del cual no pueden salir o cuando se han alcanzado un número de ciclos concreto previamente especificado.

Las principales ventajas de este tipo de modelos son la capacidad de incorporar eventos repetitivos, y la posibilidad de incluir variables dependientes del tiempo. Además, los modelos de Markov no sólo permiten calcular el número de muertes evitadas, sino que también permiten calcular las diferencias en cuanto a calidad y cantidad de vida que se obtienen al encontrarse los individuos en diferentes estados de salud (fibrosis leve, cirrosis compensada, cirrosis descompensada).

Las probabilidades de transición determinan la velocidad y la manera en que los pacientes se mueven por los diferentes estados del modelo, reflejando la evolución de la enfermedad que se quiere modelizar (Sonnenberg y Beck 1993).

Normalmente, las probabilidades de transición se obtienen de ensayos clínicos y de estudios observacionales publicados, pero también se pueden adquirir a partir de datos administrativos y de organismos oficiales. De especial relevancia son las tasas de mortalidad y de esperanza de vida publicadas por el Instituto Nacional de Estadística.

Un error muy común consiste en considerar indistintamente las tasas y las probabilidades. Sin embargo, hay que distinguir entre ambos conceptos. Las tasas informan sobre la posibilidad de

que suceda un evento a lo largo del tiempo, son instantáneas y pueden variar entre cero e infinito. La principal ventaja que poseen es la capacidad de poder sumar o restar varias tasas en un intervalo de tiempo predefinido. Por el contrario, las probabilidades representan la posibilidad de que suceda un evento en un período de tiempo dado, con valores que oscilan entre cero y uno. La principal limitación se debe a que no se pueden dividir o multiplicar, ya que la relación con el tiempo no está implícita en el cálculo de la probabilidad.

Las probabilidades se pueden transformar en tasas instantáneas si se asume que las tasas son constantes a lo largo del tiempo, utilizando la Ecuación 2, donde la “ P ” representa la probabilidad, “ r ” la tasa y “ t ” el tiempo. De igual modo, las probabilidades se pueden transformar en tasas instantáneas (Ecuación 3). La posibilidad de transformar probabilidades en tasas y viceversa permite ajustar las probabilidades publicadas a la duración de los ciclos de Markov en nuestro modelo.

$$P = 1 - e^{-rt}$$

Ecuación 2. Transformación de probabilidades en tasas

$$r = \frac{-\ln(1 - P)}{t}$$

Ecuación 3. Transformación de tasas en probabilidades

1.4.5 Resultados en salud

Cuando las diferencias entre fármacos se miden bajo las condiciones controladas de un ensayo clínico, la medida del efecto se obtiene en términos de eficacia. Por otro lado, cuando los resultados como la descompensación de la cirrosis se miden en condiciones de práctica clínica real, la media del efecto se expresa en términos de efectividad. Generalmente, los resultados obtenidos en estudios observacionales presentan diferencias con los obtenidos en el contexto de un ensayo clínico. Uno de los aspectos que más destaca es el reclutamiento de los pacientes, siendo los criterios de inclusión en un ensayo clínico mucho más restrictivos que en un estudio observacional. La gravedad de la enfermedad también es otro factor a tener en cuenta, ya que en los estudios observacionales, normalmente se incluyen pacientes más graves y con comorbilidades que en un ensayo clínico se excluirían.

Como se ha mencionado anteriormente, para poder medir calidad y cantidad de vida en un solo parámetro se utiliza la variable AVAC. El cálculo de los AVACs requiere la asignación de pesos (niveles de calidad) para los distintos estados de salud (Torrance y Feeny 1989). El peso

dado a la calidad de vida se llama utilidad, que se definiría como la proporción de tiempo vivida con una salud perfecta. Un valor utilidad de 1 se relaciona con un estado de salud perfecta. Sin embargo, un valor de 0 se corresponde con un estado de salud equivalente a la muerte, si bien es cierto que en algunas patologías podrían existir estados de salud peores que la muerte, que se representarían por valores de utilidad negativos. Teniendo en cuenta estos conceptos, un año de vida con un estado de salud perfecta equivaldría a dos años de vida con un estado de salud que presentara una utilidad de 0,5.

El concepto de utilidad lleva implícito la preferencia por un estado de salud frente al resto de los estados de salud. Para calcular la utilidad se utilizan tres tipos de métodos directos: la escala de categorías, el juego estándar y la equivalencia temporal. El cálculo de los AVACs utilizando métodos distintos no proporciona el mismo resultado. Por ello, para determinar las equivalencias entre los diferentes métodos se deben realizar ponderaciones, que serán diferentes dependiendo de la enfermedad que se esté analizando (Drummond et al. 2009).

El procedimiento más simple para la medición de la calidad de vida es la escala de categorías. Este método consiste en mostrar al paciente una hoja con una línea dibujada, situando en los extremos el mejor y el peor estado de salud. El paciente señala en esa línea el resto de estados de salud, según sus preferencias.

En el juego estándar se pregunta al paciente por la probabilidad que sería capaz de asumir si cierto tratamiento fuera capaz de curar completamente o de causar la muerte. La gran ventaja que presenta este método, es la posibilidad de realizar mediciones en condiciones de incertidumbre. Para poder aplicar este método, los pacientes tienen que ser sinceros y deben ser capaces de percibir el riesgo de manera neutral.

Por último, el tercer método directo para la medición de la calidad de vida es la equivalencia temporal. Esta técnica se lleva a cabo mediante una entrevista, en la que se pregunta al paciente por el período de tiempo de salud perfecta que sería equivalente a un período de tiempo con un determinado estado de salud. La principal ventaja de este método es que tiene en cuenta la cantidad y calidad de vida.

Para la estimación de las utilidades por métodos indirectos, se utilizan cuestionarios, donde se les pregunta a los pacientes acerca de las distintas dimensiones que se engloban dentro de la calidad de vida. Entre los cuestionarios más utilizados se encuentra el EuroQol-5D (EQ-5D) que posee cinco dimensiones* (Brooks et al. 2013), el SF-36 con 8 dimensiones* (Ware Jr 2000) y el

* Las cinco dimensiones de EQ-5D son: *movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión.*

SF-6D[†] (Brazier et al. 2002). El cuestionario EQ-5D y el SF-6D presentan una gran ventaja al permitir la transformación de los resultados obtenidos en utilidades, y de este modo poder ser utilizados para el cálculo de los AVACs.

La hepatitis C es una enfermedad que afecta tanto a la cantidad como a la calidad de vida. Se ha observado que el impacto de la enfermedad no es sólo a nivel hepático, ya que la aparición de alteraciones a nivel del sistema nervioso central es común en este tipo de enfermos y puede afectar a todos los ámbitos de la vida del paciente (Foster 2009).

Diferentes estudios han evaluado la calidad de vida en pacientes con hepatitis C. Uno de los más importantes fue realizado por Wright et al. en una cohorte de pacientes del Reino Unido (Wright et al. 2006). En este estudio se incluyeron un total de 296 pacientes con hepatitis C, donde se observó un mayor empeoramiento de todas las dimensiones valoradas en el cuestionario EQ-5D, según avanzaba la progresión de la enfermedad.

Por otro lado, se ha visto que alcanzar la RVS también afecta a la calidad de vida de los pacientes. En un estudio llevado a cabo en Canadá donde se incluyeron 103 pacientes que lograron la RVS y 133 pacientes que fracasaron al tratamiento, se observó que obtener la RVS mejoraba la calidad de vida y la productividad de los pacientes, en comparación con los que fracasaban al tratamiento (John-Baptiste et al. 2009). La calidad de vida se determinó de cuatro formas diferentes, incluyendo una entrevista sistematizada para el cálculo de la equivalencia temporal y tres cuestionarios distintos. En todos se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de los pacientes que lograban la RVS.

1.4.6 Utilización de recursos

Un paso importante en toda evaluación económica es identificar, cuantificar y valorar todos los recursos relevantes para el tratamiento de la enfermedad. Los recursos se pueden dividir en costes directos, indirectos e intangibles. La selección entre unos u otros se realizará en función de la perspectiva desde la que se realice la evaluación económica.

Por costes directos se entienden aquellos recursos destinados al pago por bienes o servicios generados en la asistencia sanitaria, así como los costes en los que incurre la familia y la

* Las ocho dimensiones del cuestionario SF-36 son: *Función física, desempeño físico, dolor físico, salud general, vitalidad, función social, desempeño emocional, salud mental y cambio de salud.*

† Las seis dimensiones del cuestionario SF-6D son: *funcionamiento físico, limitaciones del rol, dolor, vitalidad, salud mental y funcionamiento social.*

sociedad durante el tratamiento de la enfermedad. Entre los costes que se derivan de la asistencia sanitaria, se incluyen los costes de: adquisición de los medicamentos, hospitalización, las visitas médicas, etc. En el contexto de la hepatitis C, y en la mayoría de los casos, son los costes cuantitativamente más importantes, por lo que en cualquier evaluación económica deberían de ser recopilados minuciosamente. En los costes directos no sanitarios se incluyen los costes sufragados directamente por la familia o la sociedad. Dentro de este grupo se pueden citar los costes de: desplazamiento al hospital, los generados por el cuidado del enfermo, el copago, etc. Los costes directos no sanitarios tienden a aumentar cuanto más crónica e incapacitante es una enfermedad.

Los costes de adquisición de los medicamentos forman parte de un grupo característico dentro los costes directos. La compra de medicamentos dentro de los hospitales se realiza en función del precio de venta del laboratorio (PVL) y de los descuentos oficiales obtenidos en base a la aplicación del Real Decreto-ley 8/2010 (2010) y del Real Decreto-ley 9/2011 (2011). Otro punto a tener en cuenta es que, tanto a nivel de los Servicios de Farmacia como a nivel de las gerencias de los distintos servicios sanitarios autonómicos, se realizan negociaciones que pueden disminuir sustancialmente el precio de los medicamentos. A nivel ambulatorio, el coste de adquisición de los medicamentos se establece en función del precio de venta al público y del copago según la renta que se establece en base al Real Decreto ley 16/2012. Actualmente, al precio de los medicamentos se le aplica un tipo de IVA superreducido del 4%.

Los costes indirectos se refirieren a aquellos costes que son medibles pero que no implican el pago por bienes o servicios. Por ejemplo, la pérdida de la productividad del paciente y de sus familiares.

Los costes intangibles se refieren a aquellos costes que no se pueden medir, como pueden ser el dolor, el sufrimiento generado por las reacciones adversas o la ansiedad. Debido a la dificultad que implica cuantificarlos no se suelen incluir en las evaluaciones económicas.

La procedencia y la medición de los costes es uno de los aspectos más importantes a la hora de seleccionar los recursos a incluir en la evaluación económica. Por ejemplo, los costes generados por un trasplante hepático durante la hospitalización se pueden obtener de forma agregada a partir del grupo relacionado de diagnóstico 480* (Yetano Laguna y López Arbeloa 2010) o a partir de los datos de microcostes obtenidos por el departamento de contabilidad analítica. Otras fuentes de costes, a veces disponibles, son las tarifas sanitarias publicadas por algunas autonomías (Consejería de Sanidad y Política Social 2013). Probablemente, algunos de los

* GRD 480: Es un grupo relacionado de diagnóstico (GRD) quirúrgico que agrupa a pacientes a los que se les ha practicado un trasplante hepático o un trasplante intestinal en el ingreso actual.

costes disponibles no estén actualizados al año en curso. Por este motivo, es necesario realizar un ajuste según el Índice de Precios al Consumidor (IPC). Esto implica que, si una determinada intervención sanitaria en enero de 2010 costaba 100 euros, en enero de 2016 su valor era de 106,60 € (sistema IPC base 2011). La selección de los recursos que se quieran incluir en el modelo dependerá, por un lado, de su disponibilidad y, por otro, de la importancia que tenga para nuestra evaluación económica.

1.4.7 Horizonte temporal y tasa de descuento

En un modelo de Markov el horizonte temporal se divide en períodos iguales de tiempo llamados ciclos de Markov. La duración de los ciclos debe ser la conveniente/precisa para permitir recoger adecuadamente los resultados en salud, el consumo de recursos y la evolución de la enfermedad (Caro et al. 2012).

En el contexto de la hepatitis C, la mayoría de estudios coste-efectividad utilizan un horizonte temporal que cubre toda la vida del paciente, tal y como muestra la revisión sistemática realizada por San Miguel et al. (2014), en la que se evaluó el coste-efectividad de BOC y TEL. Si bien es cierto que algunos autores han utilizado horizontes temporales menores (Cammà et al. 2012).

En cuanto a la duración de los ciclos de Markov, la mayoría de autores prefieren utilizar períodos anuales (San Miguel et al. 2014). Sin embargo, un período de tiempo trimestral se adapta mejor a la duración de los nuevos tratamientos frente a la hepatitis C, donde la mayoría presentan una duración de 12 o 24 semanas y refleja mejor fases agudas de la enfermedad como la descompensación de la cirrosis (AASLD/IDSA HCV Guidance Panel 2015; Blázquez-Pérez et al. 2013; European Association for the Study of the Liver. 2017).

En la vida real, los pacientes pueden cambiar de un estado de salud a otro en cualquier momento. Sin embargo, en los modelos de Markov las transiciones se producen durante períodos fijos de tiempo. Por tanto, para poder asumir que los pacientes pueden moverse en cualquier momento, hay que aplicar la corrección de medio ciclo, según las recomendaciones publicadas por la *International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (Siebert et al. 2012). Para ello, se le asigna la mitad del valor al primer y al último ciclo de cada estado de salud. La corrección de medio ciclo se debe aplicar tanto a los costes como a los beneficios en salud.

Muchas de las intervenciones aplicadas actualmente presentarán un coste mucho menor en el futuro. Además, la mayoría de personas prefieren obtener los beneficios a corto plazo y diferir el pago el máximo tiempo posible. Por este motivo, en las evaluaciones económicas es necesaria

la aplicación de una tasa de descuento (Ecuación 4) que permita ajustar las diferencias temporales que se producen entre los costes y beneficios futuros y su valor actual. La tasa de descuento recomendada por el NICE es del 3,5% (NICE Citizens Council 2011). En España se suele aplicar una tasa de descuento del 3% (López Bastida et al. 2010).

$$\frac{1}{(1 + \textit{tasa de descuento})^{\textit{años}}}$$

Ecuación 4. Tasa descuento

1.4.8 Análisis de Sensibilidad – Incertidumbre

La selección de una alternativa terapéutica frente a otra siempre conlleva una incertidumbre de la decisión. Esta incertidumbre es necesario cuantificarla en la medida de lo posible. Por este motivo, cuando se realiza un modelo farmacoeconómico, se recomienda realizar un análisis de sensibilidad (Briggs et al. 2012).

En cualquier intervención sanitaria, la obtención de unos resultados u otros depende, por un lado, de la variabilidad entre los pacientes reclutados considerados presuntamente homogéneos, y de la heterogeneidad que se obtiene cuando se analizan subgrupos distintos. Además, la mayor parte de las veces, cuando se evalúan nuevos fármacos es necesaria la realización de ciertas asunciones ante la ausencia de evidencia clínica. Por tanto, cuando se alude a la cuantificación de la incertidumbre en un modelo farmacoeconómico, se trata de la incertidumbre que rodea a cada uno de los parámetros incluidos y de la incertidumbre estructural propia del modelo (Bojke et al. 2009).

Se distinguen dos tipos de análisis de sensibilidad, el determinístico o univariante, y el probabilístico. Ambos son necesarios y aportan información complementaria para el análisis de los resultados obtenidos en toda evaluación económica.

El análisis de sensibilidad univariante mide el impacto de la variación de un parámetro en el ratio coste-efectividad obtenido. Este análisis identifica aquellos parámetros que presentan una mayor influencia en los resultados del modelo. Además, permite la depuración de errores cometidos durante la construcción del modelo. Se obtendrá un modelo robusto cuando no haya ninguna variable que tenga un efecto impacto crítico sobre los resultados y pueda afectar a la toma de decisiones.

La mayor limitación de este análisis es asumir que todos los parámetros de los modelos son independientes. Por ejemplo, un fármaco que produzca una mayor tasa de reacciones adversas puede presentar unos costes de tratamiento más bajos debido a un mayor número de abandonos.

El análisis de sensibilidad univariante no puede facilitar toda la información que se necesita para la toma de decisiones. Por ello, siempre que se realiza una evaluación económica es necesaria la realización de un análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) (Claxton et al. 2005). Durante la realización de un ASP, todas las variables se ponen a prueba a la vez mediante simulaciones de Montecarlo.

Existen dos tipos de ASP totalmente diferentes. Por un lado, se distingue la simulación del primer orden que evalúa la variabilidad dentro de la población estudiada mediante técnicas de remuestreo y, por otro lado, la simulación de segundo orden, donde se analiza la incertidumbre que rodea a múltiples parámetros, utilizando distribuciones de probabilidad. En este segundo caso, las variables incluidas en el modelo asumen un valor aleatorio en cada una de las simulaciones que se realizan. La selección de las distribuciones debe ser consistente con los datos observados.

En el caso de variables binomiales como puede ser la RVS, la distribución probabilidad beta (Ecuación 5) es la que presenta un mejor ajuste (Briggs et al. 2016). Esta distribución está definida por tres parámetros α , β y escala. Cuando la escala es 1 los valores que puede adquirir están acotados entre 0 y 1. Se trata de una distribución muy flexible generalmente simétrica o positivamente sesgada.

$$E[\theta] = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}$$

Ecuación 5. Distribución beta

Por lo que respecta a la distribución de los costes, hay que tener en cuenta que nunca puede tomar valores negativos, y que generalmente se obtiene por ponderación de los costes unitarios que se distribuyen de forma discreta. Normalmente, para este tipo de datos se suele utilizar una distribución gamma (Ecuación 6), aunque también se puede utilizar alternativamente una distribución lognormal. La distribución gamma se define por dos parámetros α y β , y puede tomar cualquier valor positivo de 0 a ∞ . Como en el caso anterior, puede adquirir una forma simétrica o positivamente sesgada.

$$E[\theta] = \alpha\beta$$

Ecuación 6. Distribución gamma

La distribución lognormal (Ecuación 7) es el logaritmo natural de una distribución normal que se especifica por dos parámetros (media y desviación estándar). Se trata de una distribución

continua que puede tomar cualquier valor positivo y presenta una forma sesgada positivamente. Una vez que se tienen los datos de costes recogidos a nivel del paciente, el primer paso consiste en transformarlos en logaritmos naturales y, posteriormente, obtener los parámetros necesarios en la distribución lognormal. En los casos en los que se dispone de un número elevado de pacientes, no habrá mucha diferencia entre una distribución lognormal y una distribución gamma. Sin embargo, cuando el número de pacientes es pequeño, la distribución gamma presenta un rango más amplio y la distribución lognormal tiende a ser más elevada y estrecha.

$$E[\theta] = e^{\mu + \frac{1}{2}\sigma^2}$$

Ecuación 7. Distribución lognormal

Los valores de utilidad relacionados con estados de salud presentan unas características específicas que hacen difícil su modelización. En primer lugar, el valor máximo que puede alcanzar la distribución es 1, y aunque la mayoría de casos los valores oscilan entre 0 y 1, pueden existir estados de salud con valores de utilidad menores de 0. Teniendo en cuenta estas características, las utilidades se suelen ajustar utilizando una distribución beta, lognormal o gamma, en función de la que presente un mejor ajuste para cada caso concreto. Otra opción disponible consiste en transformar las utilidades en disutilidades. De este modo, la distribución resultante está acotada en 0 y podrá alcanzar valores superiores a 1, lo que permitirá su ajuste a una distribución gamma o lognormal.

Los resultados obtenidos a partir de la realización de un análisis de sensibilidad probabilístico se pueden presentar utilizando una curva de aceptabilidad y mediante la realización de un plano coste efectividad.

La realización de un análisis coste-efectividad permite construir un plano cartesiano, representando en el eje de abscisas el incremento de los AVACs y en el eje de ordenadas el incremento de los costes (Black 1990) (Figura 1). En ausencia de un umbral coste-efectividad definido, el plano coste-efectividad permite comparar una o varias alternativas frente a un comparador común que se situará en el origen de coordenadas.

El gráfico se puede dividir en cuatro cuadrantes. El primer cuadrante, también llamado cuadrante noreste, se sitúa en la región superior derecha en la que se localizan las intervenciones con un mayor coste y más efectivas que el comparador utilizado. El segundo cuadrante se localiza en la región inferior derecha, región sureste, donde se encuentran las opciones dominantes. El tercer cuadrante se sitúa en la región inferior izquierda, región suroeste, en este se representan las opciones menos costosas pero también menos efectivas. Por último, en la

región superior izquierda se localiza el cuarto cuadrante, región noroeste, zona en la que se sitúan las opciones dominadas.

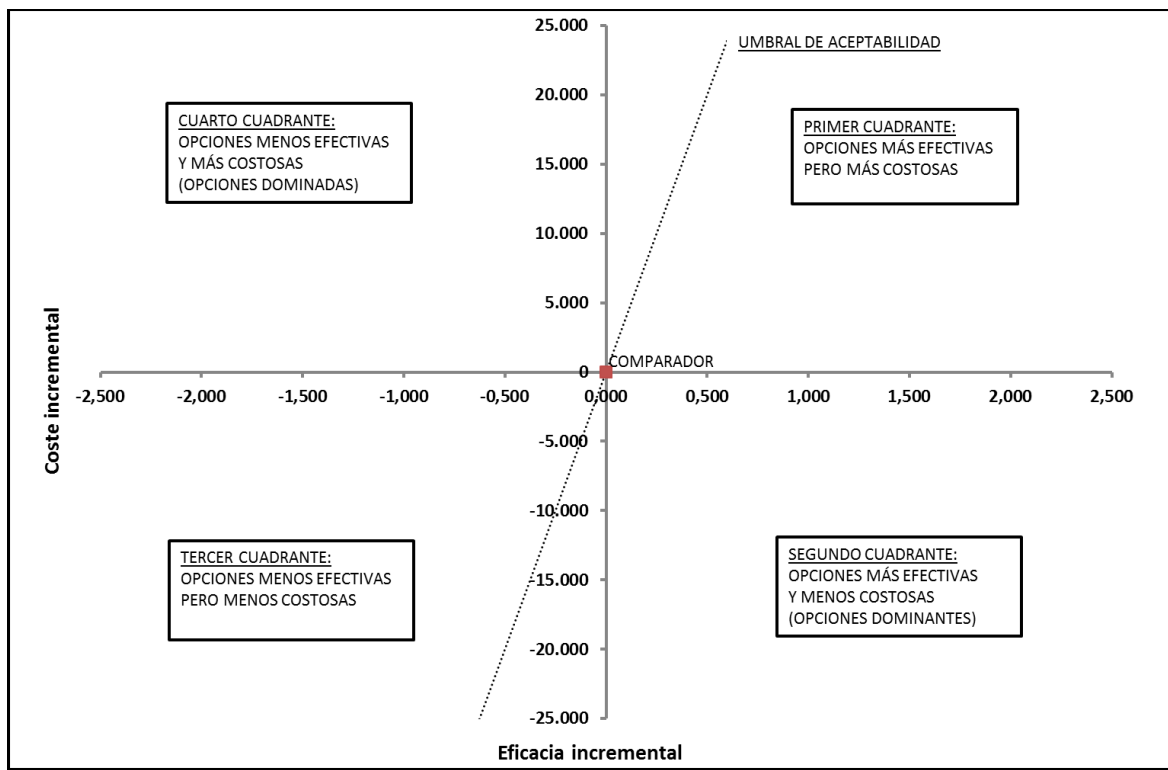


Figura 1. Plano Coste-efectividad

El plano coste-efectividad también se puede utilizar para mostrar el resultado de un análisis de sensibilidad probabilístico (Figura 2) mediante la inclusión de un gráfico de dispersión que muestre todas las simulaciones ejecutadas. En un gráfico con un bajo grado de incertidumbre todos los puntos estarán agrupados. Sin embargo, el incremento de la incertidumbre provoca que los puntos se dispersen.

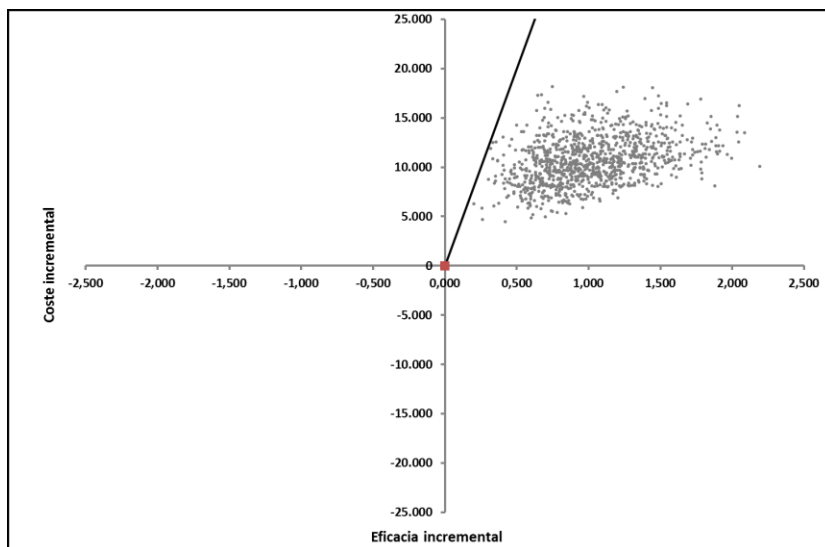


Figura 2. Plano Coste-efectividad probalístico

La curva de aceptabilidad (Figura 3) es una transformación gráfica del plano coste-efectividad, que relaciona el ratio coste-eficacia incremental con la rentabilidad de una intervención para un rango de valores predefinido, permitiendo unir en un mismo gráfico la incertidumbre que rodea al análisis con la toma de decisiones (Fenwick et al. 2004). En el eje de abscisas se representa el umbral coste-efectividad y en el eje de ordenadas la probabilidad de que un fármaco sea coste efectivo frente al comparador dependiendo del umbral establecido. Las dos técnicas más utilizadas para la construcción de la curva de aceptabilidad son las técnicas de remuestreo y las simulaciones de Montecarlo.

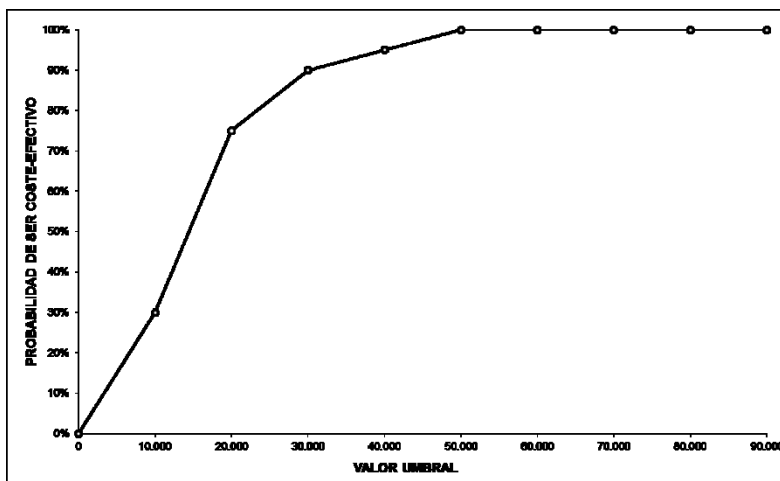


Figura 3. Curva de aceptabilidad

Cuando un fármaco es más efectivo y más costoso que el comparador, la curva de aceptabilidad corta el eje de abscisas en el punto 0, ya que se considera que la inclusión del nuevo fármaco no supone un ahorro de costes. Conforme se incrementa la disponibilidad, aumenta la probabilidad de que el nuevo fármaco suponga un ahorro de costes creando una asíntota que tiende a uno.

CAPÍTULO 2

JUSTIFICACIÓN

La evolución de la farmacoterapia durante los últimos 50 años ha sido constante y ha permitido abordar enfermedades desde el punto de vista terapéutico que hasta el momento no disponían de alternativas. La disponibilidad de la penicilina en el manejo de la infección bacteriana o la síntesis de insulina para el tratamiento de la diabetes insulino dependiente son ejemplos acontecidos en lo que podemos considerar historia de la medicina. De forma más reciente, la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) permitió evitar las infecciones oportunistas con los ingresos hospitalarios asociados, normalizando la vida de dichos pacientes.

El tratamiento y la curación de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) ha supuesto uno de los grandes avances de la medicina reciente. La identificación del virus se produjo a finales de los años 80, aunque previamente ya se tenía indicios de su existencia. Los primeros tratamientos presentaban una eficacia muy baja, sobre todo en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C genotipo 1. Dos décadas después, con la aparición de los AAD de primera generación, la eficacia se incrementó considerablemente en los pacientes genotipo 1. Sin embargo estos fármacos carecían de eficacia frente al resto de genotipos y presentaban una elevada toxicidad y un alto impacto presupuestario.

La aparición de los AAD de segunda generación ha permitido disponer de fármacos con una elevada eficacia (tasas de respuesta viral sostenida cercanas al 100% en muchos subgrupos de pacientes), siendo a su vez bien tolerados con ciclos de tratamiento muy breves. Este hecho, sin duda va a permitir modificar el curso de la enfermedad, empezando a vislumbrarse un futuro próximo donde la erradicación de la enfermedad sea posible.

Como muchos otros avances en el ámbito sanitario, la incorporación de nuevas terapias ha llevado implícito un incremento del consumo de recursos sanitarios. En un contexto como el actual donde los recursos son limitados, la medición y el análisis tanto de los costes como de los resultados obtenidos resulta más que pertinente, necesario.

En la presente Tesis, se ha estudiado la eficiencia de las primeras combinaciones de AAD de segunda generación en diferentes poblaciones de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C, presentando los resultados de los mismos en forma de publicaciones.

CAPÍTULO 3

OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Teniendo en cuenta las consideraciones y antecedentes expuestos en las secciones anteriores, el objetivo general de la tesis doctoral es realizar un análisis de la eficiencia de los AAD de segunda generación para el tratamiento de la infección crónica por el VHC.

3.2 Objetivos específicos

Para lograr el objetivo general descrito, es necesario llevar a cabo una serie de objetivos específicos que se detallan a continuación.

- Identificar las principales fuentes de información para la obtención de los datos de eficacia, calidad de vida y consumo de recursos necesarios para la realización de los estudios coste-efectividad.
- Implementar un modelo de Markov que describa la progresión de la hepatitis C crónica desde sus estadios iniciales y que abarque toda la vida del paciente.
- Transformar variables intermedias (RVS) en resultados en salud (AVAC) mediante el uso de un modelo de Markov para la hepatitis C crónica, como base para la realización de los análisis coste-utilidad.
- Identificar las variables que presenten un mayor impacto en el ratio coste-eficacia incremental, y valorar su efecto mediante la realización de un análisis de sensibilidad univariante.
- Identificar la incertidumbre asociada a cada uno de los parámetros incluidos en el modelo y realizar un análisis de sensibilidad probabilístico que permita construir un plano coste-efectividad y una curva de aceptabilidad para cada uno de los análisis llevados a cabo.

CAPÍTULO 4

MATERIAL Y MÉTODOS

Modelo de Markov

Para la realización de los estudios farmacoeconómicos se implementó un modelo de Markov en el que se modelizó una cohorte de pacientes con hepatitis C. El modelo simulaba toda la vida de los pacientes desde el inicio del tratamiento, incluyendo nueve estados de salud diferentes. Los pacientes podían iniciar el tratamiento desde tres estados de salud diferentes: hepatitis C leve, moderada o grave.

Si los pacientes que iniciaban el tratamiento con una hepatitis C leve o moderada alcanzaban la RVS, se consideraba que la enfermedad estaba curada y su progresión era comparable a la de la población general. Por el contrario, alcanzar la RVS en pacientes que inician tratamiento desde un estado de cirrosis avanzada, contempla la progresión a cirrosis descompensada o hepatocarcinoma, pero con una tasa de progresión inferior que para aquellos pacientes que no consiguen alcanzar la RVS. Dichas tasas se basan en el estudio de Veldt et al. (2007) donde se realizó el seguimiento después del tratamiento de 479 pacientes con hepatitis C con un estado de fibrosis avanzado o cirrosis. Aproximadamente el 30% de los pacientes alcanzó la RVS. Los pacientes que alcanzaron la RVS presentaron una incidencia de hepatocarcinoma de 107 casos/10.000 pacientes-año frente a los 277 casos/10.000 pacientes-año obtenida en los pacientes que no lograron la RVS.

En nuestro modelo, los pacientes que no alcanzaban la RVS iban transitando por los distintos estados de salud hasta alcanzar la muerte. Las tasas de transición para modelizar la evolución de los pacientes cirróticos se obtuvieron a partir de los estudios de Fattovich et al. (1997) y Townsend et al (2011). El riesgo de descompensación hepática y de hepatocarcinoma observado a los cinco años fue del 18% y del 7%, respectivamente.

Cuando se habla de cirrosis descompensada incluimos dentro de este estado de salud distintas complicaciones, entre las que se encuentran la ascitis, la encefalopatía hepática, las complicaciones hemorrágicas debidas a la hipertensión portal y las infecciones bacterianas. Las probabilidades de aparición de cada una de las complicaciones y las probabilidades de transición de cirrosis descompensada a hepatocarcinoma se obtuvieron del trabajo realizado por Planas et al. (2004). En este trabajo se siguieron de forma prospectiva 200 pacientes cirróticos con hepatitis C que fueron hospitalizados al sufrir la primera descompensación hepática. Durante el periodo de seguimiento, 33 pacientes desarrollaron hepatocarcinoma, con una probabilidad acumulada a los cinco años cercana al 30%.

Ante la ausencia de un umbral claramente establecido para determinar la eficiencia en los estudios coste-efectividad realizados en España, se seleccionó un umbral de 40.000 €/AVAC. Estudios farmacoeconómicos previamente publicados habían utilizado un umbral de 30.000 €

por año de vida ganado. Este valor procedía de un trabajo publicado por Sacristán et al. (2002), donde a partir del análisis de 100 evaluaciones económicas completas publicadas en España, estimaron un umbral de eficiencia de 30.000 € por año de vida ganado. El valor estimado por Sacristán et al. ha sido utilizado indistintamente tanto en estudios que han calculado el coste por año de vida ganado como en estudios que han calculado el coste por AVAC. Sin embargo, al tratarse de un valor relativamente antiguo se decidió realizar un ajuste según el IPC, dando como resultado un valor aproximado de 40.000 € /AVAC.

Opciones de tratamiento

En cada uno de los estudios farmacoeconómicos realizados, la cohorte inicial de pacientes se definió en función de las características basales de los pacientes incluidos en los estudios pivotaes. Como tratamiento comparador se seleccionó el estándar de tratamiento en el momento de la realización de cada uno de los trabajos.

Estimación de los costes

El cálculo de los costes de adquisición de los medicamentos se realizó en función del PVL y de los descuentos oficiales correspondientes. La comercialización de los medicamentos genéricos de RBV hizo que se aplicaran descuentos comerciales muy importantes; por este motivo, y para poder realizar un análisis lo más fiel posible, se le aplicó un descuento comercial del 90% (Osakidetza 2010).

El cálculo del consumo de recursos relacionados con la atención sanitaria se realizó a partir de los datos obtenidos por el sistema de contabilidad analítica del Servicio Vasco de Salud – Osakidetza. Para el cálculo de los costes generados durante los ingresos de los pacientes se utilizó el coste por Grupo Relacionado de Diagnóstico, y para los costes de monitorización y seguimiento se realizó un estudio de microcostes ex profeso.

Estimación de la calidad de vida

Ante la ausencia de datos de calidad de vida de pacientes con hepatitis C publicados en España, se utilizaron los obtenidos por Grieve et al. (2006) en población británica. Este autor realizó un estudio coste-efectividad comparando la utilización de interferón alfa o pegIFN alfa junto con RBV. Los valores de utilidad se obtuvieron a partir de 196 pacientes incluidos en los ensayos clínicos, aplicando el cuestionario EQ-5D.

Para calcular el valor utilidad en función del tratamiento administrado, se tuvo en cuenta que aumentar el número de fármacos y el número de comprimidos reduce la tolerancia a los tratamientos y provoca una disminución de la calidad de vida. Por este motivo, cuando el tratamiento estaba compuesto por un AAD y pegIFN/RBV se incrementó la disutilidad en un

25%. Esta aproximación ha sido utilizada en estudios previamente publicados (Blázquez-Pérez et al. 2013). Por otro lado, debido a la mala tolerancia que presenta la administración de pegIFN, se decidió reducir la disutilidad asociada al tratamiento en un 50% en los tratamientos libres de interferón.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

Publicación 1

San Miguel, R., Gimeno-Ballester, V., Blázquez, A., & Mar, J. (2015). **Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C.** *Gut*, 64(8), 1277–88.

Este artículo obtuvo el primer premio en la XI Edición del premio al mejor artículo de economía de la salud publicado durante el año 2015. Asociación de Economía de la Salud. 2016

5.1.1 Análisis coste-efectividad de los regímenes basados en sofosbuvir para la hepatitis C crónica

La autorización de SOF abrió la puerta a los tratamientos libres de interferón, que presentan mejor tolerancia al mismo. Sin embargo, los elevados costes de adquisición del fármaco hacían pertinente la realización de un estudio coste-efectividad, previo a la incorporación en el arsenal terapéutico. El principal objetivo de este trabajo fue evaluar el coste-efectividad de los diferentes esquemas de SOF en los subgrupos de pacientes más representativos, recogidos en la ficha técnica.

Genotipo 1

La cohorte inicial de pacientes se definió en función de las características basales de los pacientes incluidos en ensayos clínicos pivotaes de SOF (Jacobson et al. 2013; Lawitz et al. 2013).

Por lo que respecta a la utilización de SOF en pacientes genotipo 1, la ficha técnica del fármaco incluía dos posibles opciones terapéuticas. Por un lado, la administración de SOF junto con pegINF y RBV durante 12 semanas y, por otro, el uso con RBV durante 24 semanas. En nuestro trabajo, las dos combinaciones basadas en SOF se compararon frente a pegINF/RBV y a la triple terapia con inhibidores de la proteasa de primera generación, considerado el tratamiento estándar en ese momento.

El ensayo clínico NEUTRINO (Lawitz et al. 2013) fue el principal estudio que valoró la utilización de SOF junto con pegINF y RBV en pacientes sin tratamiento previo. Este estudio presentó un diseño abierto, de un solo brazo, en el que se incluyeron 456 pacientes que presentaban los genotipos 1, 4, 5 o 6. Todos los pacientes recibieron triple terapia durante 12 semanas. El pegINF utilizado en este estudio fue el alfa-2a en una dosis semanal de 180 µg por

vía subcutánea. La dosis diaria de RBV se ajustó en función del peso (1000 mg de RBV si peso ≤ 75 kg o 1200 mg de RBV si peso > 75 kg), dividiendo la administración en dos tomas. SOF se administró a dosis fija de 400 mg diarios.

De los 327 pacientes analizados, 295 (90%) alcanzaron la RVS. Los resultados obtenidos en función del genotipo fueron 92%, 82% y 96% para los genotipos 1a, 1b y 4, respectivamente. Los pacientes sin cirrosis alcanzaron una RVS del 92% frente al 80% que se obtuvo en los pacientes cirróticos. Aproximadamente el 95% de los pacientes presentaron reacciones adversas durante el tratamiento, pero solamente un 5% abandonaron el tratamiento por este motivo.

La combinación de SOF/RBV fue la primera combinación libre de interferón autorizada. La valoración de la eficacia de este esquema terapéutico se basó en los datos obtenidos de los ensayos clínicos QUANTUM (Lalezari et al. 2013) y 11-I-0258 (Osinusi et al. 2013). El estudio QUANTUM fue un ensayo clínico fase 2b, en el que se incluyeron dos brazos de tratamiento con SOF/RBV, diferenciados por la duración del mismo. A un brazo se administró la combinación durante 12 semanas, y al otro brazo se le administró tratamiento durante 24 semanas. La RVS en los pacientes genotipo 1a y 1b tratados durante 12 semanas fue del 53% y del 50%, respectivamente. En los pacientes tratados durante 24 semanas la RVS fue del 47% y del 50%, respectivamente. Solamente un paciente del brazo tratado durante 12 semanas abandonó el tratamiento por reacciones adversas a los fármacos. El ensayo clínico 11-I-0258 presentó un diseño fase 2, abierto en el que se aleatorizaron 50 pacientes equitativamente a recibir 400 mg SOF junto con RBV ajustada según peso. Los 25 pacientes tratados con 400 mg de SOF y RBV con dosis ajustada según peso alcanzaron una RVS del 68%.

Los dos esquemas de tratamientos basados en SOF se compararon frente BOC/pegIFN/RBV, TEL/pegIFN/RBV y pegIFN/RBV. En principio, el objetivo de nuestro artículo fue analizar el tratamiento con SOF frente a BOC y TEL de forma independiente. Sin embargo, en base a las recomendaciones realizadas por los revisores, se realizó la comparación frente a BOC y TEL de manera conjunta.

Los datos de eficacia de la combinación BOC/pegIFN/RBV se obtuvieron del ensayo clínico SPRINT-2 (Poordad et al. 2011b). En este estudio doble ciego se aleatorizaron en tres grupos 1.246 pacientes genotipo 1 previamente no tratados. Los tres brazos de tratamiento recibieron un periodo de *lead-in* con pegIFN/RBV durante cuatro semanas. Posteriormente, al primer brazo (brazo control) se le añadió placebo oral y se continuó el tratamiento hasta la semana 48. Al segundo brazo se le administró BOC/pegIFN/RBV desde la semana 4 a la semana 28. A partir de esa semana, los pacientes que presentaron niveles de RNA del VHC detectables durante la semana 8 y 24 se les administró placebo junto con pegIFN/RBV. En cambio a los

pacientes con niveles indetectables se les suspendió el tratamiento y pasaron a la fase de seguimiento. El tercer brazo continuó el tratamiento durante 44 semanas con BOC/pegIFN/RBV. La variable principal de eficacia fue la RVS a las 24 semanas una vez finalizado el tratamiento. La adición de BOC al tratamiento proporcionó un aumento considerable de la eficacia, mientras que en el brazo control la RVS fue del 38%. En el segundo y en el tercer brazo la RVS fue del 63% y del 66%, respectivamente. La principal reacción adversa fue la aparición de anemia, con un 29% para el grupo control frente a un 49% de los pacientes tratados con BOC.

El ensayo clínico fase III ADVANCE (Jacobson et al. 2011) es el principal estudio realizado en pacientes naïve genotipo 1 con TEL. El estudio presentó un diseño doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en el que se incluyeron 1088 pacientes que se distribuyeron equitativamente en tres brazos. Al brazo control se le administró pegIFN/RBV durante 48 semanas, a los brazos con tratamiento activo se añadió a la doble terapia con pegIFN/RBV TEL durante 8 semanas, y al tercer brazo TEL durante 12 semanas. La dosis de RBV se ajustó en función del peso. Los pacientes asignados al brazo control obtuvieron una RVS del 44%, mientras que en los tratados con TEL durante 8 y 12 semanas la RVS fue del 69% y 75%, respectivamente. Las reacciones adversas más características para TEL fueron la aparición de exantema y prurito.

Los datos de eficacia de la combinación pegIFN/RBV se obtuvieron del estudio de Fried et al. (Fried et al. 2002). En este ensayo clínico, los 1121 pacientes aleatorizados se distribuyeron en tres grupos (2:2:1), a los que se les administró pegIFN alfa-2a con RBV, INF alfa-2b con RBV y pegIFN alfa-2a con placebo. Aproximadamente el 63% de los pacientes incluidos presentaban genotipo 1. La RVS fue del 56%, 44% y el 29%, respectivamente. Las tasas de abandono del tratamiento superaron el 25%, siendo los principales motivos la insuficiente respuesta al mismo y la aparición de reacciones adversas.

Genotipo 2

Los resultados de eficacia en pacientes genotipo 2 sin tratamiento previo se obtuvieron del ensayo clínico FISSION (Lawitz et al. 2013). Este estudio presentó un diseño aleatorizado (1:1), abierto, de no inferioridad donde se comparó SOF/RBV durante 12 semanas frente a pegIFN/RBV durante 24 semanas en pacientes naïve genotipo 2 y 3. En total se incluyeron 55 pacientes genotipo 2, donde la RVS a las 12 semanas fue del 97% para los tratados con SOF/RBV y del 76% con el pegIFN/RBV. Solamente el 1% de los pacientes tratados con SOF/RBV abandonaron el tratamiento por reacciones adversas, aumentando este porcentaje al 11% en los tratados con pegIFN/RBV.

Los datos de eficacia de la combinación SOF/RBV en pacientes pretratados se obtuvieron del ensayo clínico doble ciego FUSION (Jacobson et al. 2013). El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de SOF/RBV en pacientes sin respuesta previa a un régimen de tratamiento basado en interferón. Para ello, los pacientes se aleatorizaron en dos grupos dependiendo de la duración del tratamiento: 103 pacientes fueron tratados durante 12 semanas y 98 pacientes durante 16 semanas. La RVS obtenida en el brazo tratado durante 12 y 16 semanas fue del 86% y del 94%, respectivamente. Ante la ausencia de un brazo control en el ensayo FUSION, se recurrió a los datos obtenidos con pegIFN/RBV en el estudio EPIC (Poynard et al. 2009). Todos los pacientes incluidos en este ensayo clínico habían fracasado previamente a un régimen basado en interferón y alcanzaron una RVS del 59,3%.

Genotipo 3

Para el tratamiento de los pacientes naïve genotipo 3 se disponía de dos esquemas terapéuticos diferentes. Por un lado, la triple terapia con SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas y, por otro, la doble terapia con SOF/RBV durante 24 semanas.

Los datos de eficacia de la triple terapia se obtuvieron de los ensayos clínicos ELECTRON (Gane et al. 2013) y PROTON (Lalezari et al. 2011). Ambos estudios presentaron un solo brazo de tratamiento en el que se incluyeron 29 y 10 pacientes, respectivamente. Todos los pacientes recibieron SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas. Globalmente, la RVS fue del 97%.

Los datos de la doble terapia proceden del ensayo clínico fase III VALENCE (Zeuzem et al. 2014a). Este estudio evaluó la utilización de SOF/RBV durante 12 o 24 semanas. Sin embargo, en base a los datos obtenidos en el ensayo FUSION (Jacobson et al. 2013), que puso de manifiesto la superioridad de la pauta SOF/RBV durante 16 semanas frente a la pauta de 12 semanas, a todos los pacientes con tratamiento activo del grupo de tratamiento de 12 semanas se les prolongó el tratamiento hasta las 24 semanas. En total se incluyeron 105 pacientes genotipo 3 sin tratamiento previo. La RVS alcanzada fue del 93%.

Los datos de eficacia de la combinación pegIFN/RBV se obtuvieron del brazo control del ensayo FISSION (Lawitz et al. 2013). Concretamente, en los pacientes genotipo 3 se alcanzó una RVS del 62,5%.

Para el tratamiento de pacientes genotipo 3 previamente tratados, la ficha técnica de SOF incluía dos posibles opciones terapéuticas. Por un lado, la triple terapia con SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas y, por el otro, la doble terapia libre de interferón administrada durante 24 semanas. Los datos de eficacia de la triple terapia se obtuvieron del ensayo clínico LONESTAR-2 (Lawitz et al. 2014a). En este estudio se incluyeron 47 pacientes previamente tratados, aproximadamente la mitad de los cuales presentaban el genotipo 3. La RVS obtenida fue del

83%. Los datos de eficacia de la doble terapia se obtuvieron del ensayo clínico VALENCE (Zeuzem et al. 2014a). En este estudio se incluyeron 145 pacientes genotipo 3 previamente tratados, en los que se alcanzó una RVS del 77%.

Ante la ausencia de un brazo comparador, y del mismo modo que en los pacientes genotipo 2, los datos de eficacia en pacientes pretratados se obtuvieron del subgrupo de pacientes genotipo 3 incluidos en el estudio EPIC (Poynard et al. 2009). En este caso, la RVS fue del 54%.

Estimación de los costes

A la fecha de realización de este trabajo, SOF todavía no estaba comercializado en España. Sin embargo, se podía obtener como medicamento en situación especial, realizando la tramitación a través de la Agencia Española del Medicamento. Por este motivo, el coste de adquisición de SOF utilizado en el estudio fue superior al precio de financiación por el Sistema Nacional de Salud. Teniendo en cuenta esta limitación y los descuentos comerciales habitualmente aplicados a los medicamentos a nivel hospitalario, se realizó un análisis de sensibilidad disminuyendo los costes de adquisición de SOF un 20% y un 40%.

El hecho de que SOF no tuviera reglas de parada simplificó el cálculo del coste del tratamiento completo. Sin embargo, para BOC y TEL hubo que calcular el coste del tratamiento aplicando las reglas de parada, basándonos en los ensayos clínicos pivotaes (Jacobson et al. 2011; Poordad et al. 2011b).

Si bien es cierto que la aparición de reacciones adversas puede incrementar el uso de recursos asociados al tratamiento, se decidió no incluir este tipo de costes en base a los resultados del ensayo clínico FISSION (Lawitz et al. 2013). En este estudio, la tasa de aparición de reacciones adversas graves alcanzó el 2,7% en los pacientes tratados con SOF/RBV durante 12 semanas y 1,2% en los pacientes tratados con pegIFN/RBV durante 24 semanas.

Resultados

En el tratamiento de pacientes naïve genotipo 1, la triple terapia basada en SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas obtuvo un RCEI de 26.281 €/AVAC, y la combinación libre de interferón de SOF/RBV administrada durante 24 semanas alcanzó un RCEI de 138.070 €/AVAC, en comparación con pegIFN/RBV durante 48 semanas. Al comparar con la triple terapia basada en inhibidores de la proteasa de primera generación, el tratamiento con SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas proporcionó un RCEI de 24.135 €/AVAC. Sin embargo, SOF/RBV durante 24 semanas se convirtió en una opción dominada al obtener una menor eficacia con un coste más elevado.

En pacientes naïve genotipo 2 el tratamiento con SOF/RBV durante 12 semanas alcanzó un RCEI de 71.865 €/AVAC frente a pegIFN/RBV administrados durante 24 semanas.

Para el tratamiento de los pacientes naïve genotipo 3 la combinación de SOF/RBV durante 24 semanas, y el tratamiento con SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas obtuvieron un RCEI frente a pegIFN/RBV administrado durante 24 semanas de 83.679 €/AVAC y 35.341 €/AVAC, respectivamente.

Ante la ausencia de datos de SOF en pacientes pretratados genotipo 1, se analizaron solamente los pacientes pretratados genotipo 2 y 3, siendo ésta una importante limitación del desarrollo clínico de SOF. El tratamiento con SOF/RBV durante 12 semanas obtuvo un RCEI de 46.636 €/AVAC frente a la combinación de pegIFN/RBV durante 48 semanas en pacientes genotipo 2. En pacientes genotipo 3, SOF/RBV durante 24 semanas y SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas alcanzaron un RCEI de 108.258 €/AVAC y 39.387 €/AVAC, respectivamente.

Discusión

Las diferencias de eficacia dependiendo del genotipo viral junto con la distinta duración de los tratamientos en función del subgrupo de pacientes analizado, provocaron una amplia variabilidad en los resultados obtenidos en nuestro análisis coste-efectividad. En general, el tratamiento con SOF/pegIFN/RBV podía considerarse una alternativa coste-efectiva. En cambio, aunque el tratamiento libre de interferón con SOF/RBV era una opción terapéutica clínicamente atractiva, no se podía considerar una opción eficiente ya que en la mayoría de los supuestos superaba el umbral de los 40.000 €/AVAC. Este hecho se debía no sólo al elevado incremento del coste de SOF/RBV durante 24 semanas frente a su comparador, sino también a un discreto incremento marginal del beneficio, respecto al comparador.

En base a los resultados obtenidos en el análisis de sensibilidad, se pudo observar que limitar el tratamiento a los pacientes con un grado de fibrosis moderado o considerar una velocidad de transición a cirrosis más elevada, incrementaba la eficiencia del tratamiento con SOF. Por el contrario, el incremento en la edad al inicio del tratamiento disminuía la eficiencia de los tratamientos. Teniendo en cuenta la posible aplicación de descuentos comerciales, se realizó un análisis de sensibilidad disminuyendo los costes de adquisición de SOF un 20% y un 40%. Aplicando un descuento comercial del 40% a la triple terapia con SOF era coste-efectiva en la mayoría de los supuestos analizados. Sin embargo, el tratamiento con SOF/RBV sólo podía considerarse coste-efectivo en los pacientes genotipo 2.

ORIGINAL ARTICLE

Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C

Ramón San Miguel,¹ Vicente Gimeno-Ballester,² Antonio Blázquez,³ Javier Mar⁴

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307772>).

¹Department of Pharmacy, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

²Department of Pharmacy, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

³Department of Medicines for Human Use, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, Spain

⁴Clinical Management Service, Hospital Alto Deba, Mondragon, Spain

Correspondence to

Dr Ramón San Miguel, Department of Pharmacy, Complejo Hospitalario de Navarra, C/ Irunlarrea 3, Pamplona 31008, Spain; rsanmige@navarra.es

Received 3 June 2014

Revised 17 September 2014

Accepted 18 September 2014

Published Online First

13 October 2014

ABSTRACT

Background A new scenario of therapy for chronic hepatitis C (CHC) is being established with the approval of sofosbuvir (SOF).

Objective To estimate the cost-effectiveness of SOF-based regimens approved in the Summary of Product Characteristics (SmPC) versus the standard of care for different genotypes and patient populations (naive or pretreated).

Methods A Markov model simulating CHC progression was used to estimate disease treatment costs and effects over patients' lifetimes, from the Spanish National Public Healthcare System perspective. Different therapeutic options were analysed for genotypes 1, 2 and 3 in naive population and for genotype 2 and 3 pretreated patients, according to data obtained from clinical trials. A one-way sensitivity analysis was performed to evaluate the uncertainty of certain parameters: treatment starting age, transition probabilities, drug costs and discount rate. A probabilistic sensitivity analysis was also carried out.

Results For the naive population, the option SOF+pegylated-interferon- α (pIFN)+ribavirin (RBV) for 12 weeks recorded in SmPC for genotype 1 and 3 versus pIFN+RBV for 24 weeks estimated an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) below the €40 000/quality-adjusted life-year (QALY) benchmark. For the pretreated population, SOF triple therapy reached an ICER on the threshold limit for genotype 3. Other options included in SmPC for different genotypes exceeded the accepted efficiency limit in our setting.

Conclusions The options that included SOF+RBV+pIFN in a 12-week course regimen fell below the efficiency threshold considered in our setting. IFN-free regimens administered for 24 weeks reached figures over the benchmark of €40 000/QALY.

INTRODUCTION

Chronic hepatitis C (CHC) is the leading cause of chronic liver disease and liver transplantation in Western Europe and the USA. The prevalence ranged from 0.4% to 3.5% by country in Europe, making CHC an important public health issue.^{1–5}

Pegylated-interferon- α (pIFN) plus ribavirin (RBV) has been the standard of care (SoC) for the last decade, until the approval of the protease inhibitors (PIs) boceprevir and telaprevir in 2011. These new drugs added to pIFN and RBV have led to an increase in sustained viral response (SVR) but also to a profile of unfavourable side effects and high acquisition costs. This new therapeutic scenario has been established for both naive and pretreated patients, but only for HCV genotype 1 infection.^{6–9}

Significance of this study

What is already known on this subject?

- The introduction of sofosbuvir (SOF) in hepatitis C therapeutic regimens improves virological suppression.
- The approval of SOF introduces the possibility of treating patients with interferon (IFN)-free regimens.
- The acquisition cost of this new drug is high and needs to be weighed against the potential benefits.

What are the new findings?

- Triple therapy including SOF for 12 weeks may be cost-effective for the scenarios evaluated.
- Some IFN-free regimens present an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) over the threshold limit considered in our setting.
- ICER estimates for genotype 1 pretreated patients were not possible to be evaluated due to the lack of efficacy data on pivotal clinical trials for this population.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- Patients' selection could improve efficiency in decision making so as not all therapeutic options approved in the Summary of Product Characteristics could be considered cost-effective, which would be especially relevant in case of budgetary restrictions.

Sofosbuvir (SOF), an oral bioavailable direct-acting antiviral (DAA) recently approved by the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency, is a nucleotide analogue inhibitor of the NS5B polymerase protein. Its efficacy in combination with pIFN plus RBV has been analysed in several studies and it has meant the emergent possibility of IFN-free regimens for certain patients' population.^{10–11} Shorter treatment courses, easy-to-administer regimens, an acceptable side effect profile, no resistance-associated mutations evidenced in virological failure and pan-genotypic activity make it a suitable option from the clinical point of view.¹² As generally occurs with therapeutic innovation, its high acquisition cost deserves an efficiency analysis before generalised use is stabilised.^{13–15}

The aim of this study is to estimate the cost-effectiveness of SOF-based regimens for different genotypes and patients' populations according to data obtained from clinical trials (CTs) and summary of product characteristics (SmPC).¹⁶



► <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308507>



CrossMark

To cite: San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blázquez A, et al. *Gut* 2015;**64**:1277–1288.

METHODS

Design and analysis perspective

A Markov model was developed to estimate costs and clinical outcomes, from the beginning of the therapy with a lifelong time horizon, using different SOF-based therapeutic strategies.

We simulated the progression between the different health states presented in hepatitis C monoinfection, including death by disease or by other causes.

A discount rate was applied to reflect the time preference, transforming future costs and outcomes (from first year) to

Table 1 Model inputs: transition probabilities, health-related quality of life (HRQL), state costs and costs of therapy

(A) Markov model transition probabilities

Transition probabilities				
From	To	Baseline annual %	PSA distribution (P1, P2)*	Source
Mild hepatitis	Moderate hepatitis	3.7	β (12, 1267)	28
	Death	Mortality by age	–	INE
Moderate hepatitis	Comp. cirrhosis	5.1	β (23, 1746)	28
	Death	Mortality by age	–	INE
SVR mild/mod	Death	Mortality by age	–	INE
SVR cirrhosis	Death	Mortality by age	–	INE
	Decomp. cirrhosis	1.0	–	29 30
	HCC	0.5	–	29 30
Comp. cirrhosis	Decomp. cirrhosis	4.0	β (14, 1365)	31
	HCC	1.4	–	31
Events decomp. cirrhosis				
HCC	Death	Technical annex, according to decompensation		31
	Transplant	42.7	β (76, 504)	31
Transpl. st year	Death	2.0	β (7.1, 1402)	31
	Death	15.0	–	31
Transpl. Next.	Death	3.0	–	31

(B) Economic CHC inputs (€2013)

Health state	Annual cost for disease progression	Transition costs Baseline	PSA lognormal (mean, SD)
Mild hep.	279	–	–
SVR mild	114	–	–
Moderate hep.	279	–	–
SVR mod	114	–	–
Cirrhosis	408	–	–
SVR cirrhosis	164	–	–
Ascites	1320	2520	(7.8522, 0.1070)
GHPH	1501	2503	(7.8465, 0.1051)
Encephalopathy	531	8557	(9.0317, 0.3380)
Bacterial Inf.	408	4022	(8.0905, 0.1051)
HCC	4850	15 217	–
Transpl 1st yr.	5067	112 236	–
Transpl. next	4268	–	–

(C) HRQL inputs and drug costs

Health state	HRQL (QALYs) Baseline (range)	PSA (P1, P2)	Therapy disutility (QALYs)	
Mild hep.	0.77	β (480, 143.38)	pIFN+RBV+SOFx12w	–0.034
SVR mild	0.82	β (55, 12.7)	RBV+SOFx12w	–0.014
Moderate hep.	0.66	β (165, 90.15)	RBV+ SOFx24w	–0.028
SVR mod	0.77	β (130, 38.8)	pIFN+RBVx24w	–0.049
Cirrhosis	0.55	β (50, 40.91)	pIFN+RBVx48w	–0.098
SVR cirrhosis	0.61	β (110, 64)		
Decomp. cirr.	0.45	β (110, 134.44)	Drug weekly cost	(€2013)
HCC	0.45	β (110, 134.44)	pIFN 180	159
Transpl. st yr.	0.45	β (110, 134.44)	RBV	10.5
Transpl. next	0.45	β (110, 134.44)	SOF	4228

*PSA parameters are adjusted to trimester values, as used in the model.

CHC, chronic hepatitis C; Comp., compensated; Decomp. cirr., decompensated cirrhosis; GHPH, GI haemorrhage due to portal hypertension; HCC, hepatocarcinoma; Inf., infection; INE, National Institute of Statistics; Mild/mod, mild/moderate; P1, parameter 1; P2, parameter 2; pIFN, pegylated-interferon; PSA, probabilistic sensitivity analysis; QALYs, quality-adjusted life-years; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir; SVR, sustained virological response; Transpl., transplant; w, week; yr, year.

current values, and thus, compare them with the initial cost of therapy. The annual discount rate considered was 3%, as recommended in the literature.¹⁴ This study was conducted from the perspective of the Spanish National Healthcare System and considered a threshold limit of €40 000/quality-adjusted life-years (QALY) for cost-effectiveness.¹⁷

Treatment strategies and effectiveness

We evaluated SOF-based regimens for naive and pretreated patients, separately for each genotype on the basis of different CTs, according to SmPC. Efficacy estimations were based on the sustained viral eradication 12 weeks after completion of treatment. If discrepancies between SmPC and CTs publications existed, data from SmPC were recorded.^{10 11 16 18–25}

Naive patients

Genotype 1

The SmPC covers two therapeutic regimens.¹⁶ On the one hand, the triple therapy based on NEUTRINO CT with an SVR of 90%.¹¹ On the other hand, SmPC recorded dual therapy with SOF+RBV for 24 weeks based on the phase II CTs QUANTUM and 11-I-0258, where SVR was 65%.^{18 19} Given the lack of control group in the cited CTs, the SVR rate for pIFN+RBV group was obtained from an alternative source.²⁰ A comparison versus PI triple therapy was also performed as could be considered in most cases the SoC for genotype 1 patients.^{6 7}

Genotype 2

The label information recorded treatment option with SOF+RBV for 12 weeks. Efficacy parameters were based on the FISSION CT,

which evidenced an SVR of 95% for SOF+RBV and 77.6% for pIFN+RBV.¹¹

Genotype 3

The label information included two options. First, SOF triple therapy based on phase II ELECTRON and PROTON CTs that included 39 patients with an estimated SVR of 97%.^{21 22} Second, dualtherapy with SOF+RBV for 24 weeks based on VALENCE CT with an SVR of 93%.²³

The main methodological limitation of the CTs VALENCE, ELECTRON and PROTON^{21–23} was the absence of control group with the SoC, so it was necessary to obtain the pIFN+RBV option SVR from the FISSION CT.¹¹

Pretreated patients

Genotype 2

The label information included treatment with SOF plus RBV for 12 weeks with an 82% of SVR based on FUSION CT.¹⁰ Control group efficacy estimations with pIFN+RBV were obtained from the genotype 2 subgroup included in the EPIC CT.²⁴

Genotype 3

The SmPC included two treatment options. First, SOF triple therapy based on the LONESTAR-2 phase II CT, which reached an 83% SVR. Second, dual therapy with SOF+RBV for 24 weeks based on the VALENCE CT, which achieved a 77% SVR.²³

The absence of a control group for the LONESTAR-2 and VALENCE CTs required another source of information for SoC SVR, obtained from the EPIC study genotype 3 subpopulation.^{23–25}

Table 2 Therapeutic options, SVR and costs

Therapeutic option	SVR		PSA distribution (α , β)	Drug cost (€2013)	Monitoring cost (€2013)	Source
	% (n/N)	CI (95%)				
<i>Naïve</i>						
Genotype 1						
pIFN+RBV+SOFx12w	89.7 (262/292)	86.2 to 93.2	β (262, 7)	52 770	935	11
RBV+SOFx24w	65.4 (104/159)	58.0 to 72.8	β (104, 55)	101 724	1234	18 19
pIFN+RBVx48w	47.6 (148/311)	42.0 to 53.1	β (148, 163)	7343	1420	20
Boc-TT	66.7 (211/316)	61.4 to 71.7	β (211, 105)	28 534	2722*	6 35
Tel-TT	74.6 (271/363)	66.9 to 78.8	β (271, 92)	36 803	1746*	7 35
Genotype 2						
RBV+SOFx12w	94.5 (69/73)	86.3 to 98.3	β (69, 4)	50 862	935	11
pIFN+RBVx24w	77.6 (52/67)	67.6 to 87.6	β (52, 15)	3804	1195	1
Genotype 3						
pIFN+RBV+SOFx12w	97.4 (38/39)	85.6 to 100	β (38, 1)	52 770	935	21 22
RBV+ SOFx24w	93.3 (98/105)	88.6 to 98.1	β (98, 7)	101 724	1234	23
pIFN+RBVx24w	62.5 (110/176)	55.3 to 69.7	β (110, 66)	3804	1195	11
<i>Pre-treated</i>						
Genotype 2						
RBV+SOFx12w	82.0 (32/39)	70.0 to 94.1	β (32, 7)	50 862	935	10
pIFN+RBVx48w	58.7 (44/75)	47.5 to 69.8	β (44, 31)	7343	1420	24
Genotype 3						
pIFN+RBV+SOFx12w	83.3 (20/24)	63.5 to 93.9	β (20, 4)	52 770	935	25
RBV+ SOFx24w	77.2 (112/145)	70.4 to 84.1		101 724	1234	23
pIFN+RBVx48w	54.5 (159/292)	48.7 to 60.2	β (159, 133)	7343	1420	24

*Monitoring cost plus side effects treatment costs.³¹

Boc-TT, boceprevir triple therapy; n, number of patients with SVR; N, total number of patients; P1, parameter 1; P2, parameter 1; pIFN, peg-interferon; PSA, probabilistic sensitivity analysis; RBV, ribavirine; SOF, sofosbuvir; SVR, sustained virological response; Tel-TT, telaprevir triple therapy; w, week.

Cost estimations

Drugs costs were estimated on the basis of the dosing and therapeutic schemes included in the CTs and SmPC. The absence of stopping rules, in contrast to the boceprevir and telaprevir CT,¹⁶ simplified the average cost estimates of therapeutic options. A perfect adherence was considered on estimations.

Due to its recent approval, SOF does not yet have a registered price so the one for the ‘expanded access’ programme was applied. The acquisitions of pIFN and RBV in our setting are subjected to considerable discounts with regards to the official price due to the competition among therapeutic alternatives. As this is widely practised, actual prices were used instead of the official prices.^{26 27}

Cost estimations were performed considering a regimen of 400 mg/day SOF, 1000 mg/day of RBV and a weekly dose of 180 µg peginterferon α-2a with a variable duration (12–24 weeks) according to the SmPC (table 1).^{28–31}

Medical monitoring costs were estimated according to health resource consume related to the length of therapy (table 2).^{32–35}

Drug adverse reactions are associated with an additional cost due to drug consumption, medical visits, hospital admissions and other resources generated from their treatment. The association of SOF+RBV seems to be better tolerated than the pIFN +RBV association according to FISSION CT.¹¹ No additional cost was considered for pIFN+RBV derived from its dose reduction managing. The impact of drug toxicity on health-related quality of life (HRQL) was taken into account as mentioned in the next section.

Healthcare resource costs associated to disease progression were obtained from hospitals in the Basque Health Service in 2013. The estimated cost for each disease state is summarised in table 1. We differentiated transition costs from state costs. The former correspond to the in-hospital care of patients due to different complications related to chronic liver disease. The latter include the cost of resources used in the follow-up.^{32–35} The model included costs associated for SVR states, which derived from the consumption of healthcare resources associated with patients’ monitoring.

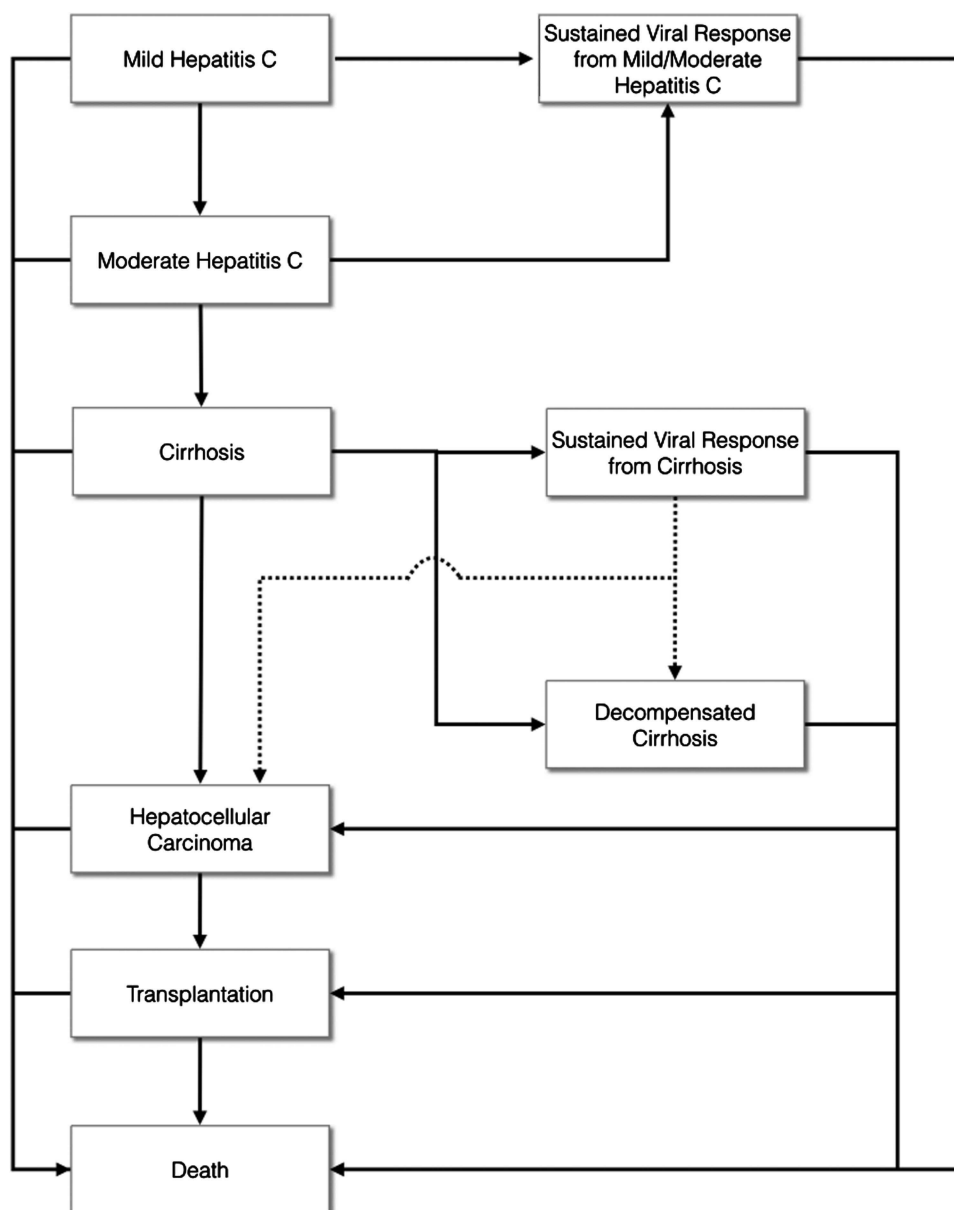


Figure 1 Chronic hepatitis C Markov model.

Additional information about costs estimations is detailed in the Technical Annex.

Quality of life

Quality of life was assessed by applying a specific value of utility to each health state. Because values for Spanish patients were not available, we used the figures elicited by applying EQ-5D and Time Trade-Off tariffs to a sample of UK patients with hepatitis C that have been widely used in literature.^{35–38} Different utility figures were used for SVR states according to the health state they came from.^{37–38} The HRQL weights are recorded in table 2, and more detailed information is given in the Technical Annex. Estimations were also performed with utility values from a different source in sensitivity analysis.³⁹

Markov model

A Markov-based decision model was built to transform SVR figures on QALY establishing the impact of long-term therapeutic alternatives and analysing the efficiency of the SOF-based regimens. The Markov diagram outlined in figure 1 represents the natural history of hepatitis C and was carried out using TreeAge Pro 2014 software (Tree-Age Software, Inc, Boston, Massachusetts, USA). We used a lifelong time horizon to estimate QALYs expectancy and lifetime direct costs. The initial cohort population candidate for treatment was defined according to the patient's average characteristics of CTs,^{10–11} with 50 years of age, and assuming a distribution of 50% of patients in 'mild hepatitis' estate (F0–F1) and other 50% in 'moderate hepatitis' (F2–F3). The cycle duration was 3 months, and based on the recommendations, a mid-cycle correction was carried

out.⁴⁰ Transition rates were obtained from the literature and had been widely used in previous models.^{28–31 41–48}

Estimations of life expectancy in different states of hepatitis C were made to validate the model. We calculated the life expectancies from different states and the percentage of patients who progress to cirrhosis (21% at 20 years and 37.4% at 30 years). These data are similar to those of other models.⁴² Detailed information about Markov model framework and validation is shown in the Technical Annex.

Sensitivity analyses

A *one-way sensitivity analysis* was carried out for each therapeutic option analysed in the base case to show the influence of different variables on incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

We analysed the consequences of starting treatment at different ages by establishing a framework from 30 to 70 years. Furthermore, several scenarios were developed using an interval of transition probability values between states of moderate hepatitis to cirrhosis; these were the maximum and minimum values offered by Townsend *et al*²⁸ in their review. A different acquisition cost for SOF was also considered including a hypothetical 20% and 40% cost reduction. Different discount rates were also applied. Conducting a sensibility analysis for every susceptible parameter was avoided, as introducing a large number of variables into the estimates would complicate its interpretation. Changes from base-case scenario were evaluated assuming a different distribution of the initial cohort for 100% of patients in mild hepatitis state first, and 100% of patients in moderate hepatitis state later, as well as for a cohort of cirrhotic patients

Table 3 Base-case results by genotype and patients' population

Therapeutic option	Total QALYs	Total costs (€2013)	ICER (€/QALY)	PSA % threshold <€40 000/QALY
<i>Naive</i>				
Genotype 1 vs pIFN+RBV				
pIFN+RBV+SOFx12w	15.85	56 891	26 281	98%
RBV+SOFx24w	14.95	108 283	138 070	
pIFN+RBVx48w	14.28	15 654	–	
Genotype 1 vs PI-TT				
pIFN+RBV+SOFx12w	15.85	56 891	24 135	99%
RBV+SOFx24w	14.95	108 283	Dom. opt.	
PI-TT	15.14	39 733	–	
Genotype 2				
RBV+SOFx12w	16.03	54 561	71 865	–
pIFN+RBVx24w	15.40	9250	–	
Genotype 3				
pIFN+RBV+SOFx12w	16.13	56 214	35 341	82%
RBV+SOFx24w	15.98	105 828	83 679	
pIFN+RBVx24w	14.84	10 579	–	
<i>Pretreated</i>				
Genotype 2				
RBV+SOFx12w	15.57	55 661	46 636	–
pIFN+RBVx48w	14.69	14 677	–	
Genotype 3				
pIFN+RBV+SOFx12w	15.61	57 454	39 387	63%
RBV+SOFx24w	15.39	107 244	108 258	
pIFN+RBVx48w	14.53	15 047	–	

Dom. opt., dominated option; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; pIFN, peg-interferon; PI, protease inhibitor; PSA, probabilistic sensitivity analysis; QALYs, quality-adjusted life-years; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir; TT, triple therapy; w, week.

(‘supplementary digital content’). The impact of other included variables was also considered in supplementary digital content.

A *probabilistic sensitivity analysis* was developed to offset the limitations of a traditional sensitivity analysis.^{49–53} All the distribution parameters applied in this analysis are shown in the Technical Annex.

The manuscript content was structured on the basis of the established recommendations by the ‘Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force’ (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards checklist).⁵⁴

RESULTS

Base-case analysis

Our analysis results for different SOF strategies applied to the base-case patients cohort are shown in table 3, showing the ICER versus dual therapy.

Naive patients

Two therapeutic options were approved in SmPC for genotype 1. The SOF+RBV+pIFN for 12 weeks option estimated an ICER of €26 281/QALY, while the IFN-free regimen (SOF+RBV for 24 weeks) reached an ICER of €138 070/QALY, being considered a dominated option (more expensive and less effective than SOF+RBV+pIFN for 12 weeks). Comparison versus PIs triple therapy maintained the ICER in similar figures for SOF+RBV+pIFN and became SOF IFN-free regimens as a dominated option.

An IFN-free therapeutic option was approved for genotype 2 patients consisting of SOF+RBV for 12 weeks, estimating an ICER of €71 865/QALY compared with pIFN+RBV for 24 weeks.

Regarding genotype 3, two therapeutic options were stated in the SmPC. The SOF+RBV+pIFN for 12-week option estimated an ICER of €35 341/QALY, while the IFN-free regimen (SOF

+RBV for 24 weeks) reached an ICER of €83 679/QALY, being considered again a dominated option under triple therapy for 12 weeks.

Pretreated patients

No clinical data evaluated efficacy of SOF-based regimens for genotype 1 pretreated patients, so ICER estimates were precluded.

Genotype 2 pretreated population receiving SOF+RBV for 12 weeks reached an ICER of €46 636/QALY.

Genotype 3 patients recorded two therapeutic options in SmPC. The SOF+RBV+pIFN for 12 weeks estimated an ICER of €39 387/QALY, in the limit of efficiency in our setting, while the IFN-free regimen (SOF+RBV for 24 weeks) reached an ICER of €108 258/QALY, being considered a dominated option compared with SOF+RBV+pIFN for 12 weeks.

Sensitivity analysis

One-way sensitivity analysis

Sensitivity analyses showed the influence of different variables on ICER. Results versus SoC are shown in table 4.

Increasing the age at the start of treatment significantly increased the ICER that reached by the efficiency threshold for genotype 1 at around 60 years of age. In case of genotype 3, the efficiency limit of €40 000/QALY was reached when almost past the fifties.

Annual transition rates from CHC to cirrhosis were also modified for an interval from the revised literature.²⁸ A reduction of ICER for the higher annual transition rate figure of 7.3% was observed, but none of the options considered non-cost-effective for base-case scenario changed to cost-effective.

ICER was estimated for two alternative scenarios to analyse potential future SOF cost reductions (20% and 40%) derived from drug competition, manufacturer discounts, shared risk agreements or other programmes that meant a price reduction.

Table 4 One-way sensitivity analysis

	ICER of therapeutic option vs SoC* (€/QALY)									
	Age at the start of treatment				Tr. hep. to cirr.		SOF cost (€)		Discount rate	
	30	40	60	70	3.2	7.3	-20%	-40%	0%	6%
<i>Naive</i>										
Genotype 1 vs pIFN+RBV										
pIFN+RBV+SOFx12w	15 825	19 710	38 164	62 008	30 857	23 181	19 804	13 326	12 624	45 481
RBV+SOFx24w	86 335	105 801	195 241	307 508	158 035	124 398	107 789	77 483	73 836	228 961
Genotype 1 vs PI-TT										
pIFN+RBV+SOFx12w	14 589	18 155	34 830	55 803	28 316	21 292	9289	SOF dom.	11 592	41 630
RBV+SOFx24w	Dom. opt.	Dom. opt.	Dom. opt.	Dom. opt.	Dom. opt.	Dom. opt.	Dom. opt.	Dom. opt.	Dom. opt.	Dom. opt.
Genotype 2 vs pIFN+RBV										
RBV+SOFx12w	44 448	54 718	102 542	163 654	82 810	64 403	55 774	39 624	37 416	120 927
Genotype 3 vs pIFN+RBV										
pIFN+RBV+SOFx12w	21 447	26 617	51 130	83 025	41 233	31 346	27 456	19 595	17 477	60 800
RBV+ SOFx24w	51 674	63 645	119 711	192 296	96 411	75 012	65 821	47 962	43 650	141 376
<i>Pretreated</i>										
Genotype 2 vs pIFN+RBV										
RBV+SOFx12w	28 732	35 439	66 593	105 902	53 961	41 639	35 072	23 505	23 844	78 567
Genotype 3 vs pIFN+RBV										
pIFN+RBV+SOFx12w	24 078	29 794	56 612	90 937	45 775	35 043	29 945	20 505	19 786	67 051
RBV+ SOFx24w	67 434	82 770	153 594	243 166	124 186	97 366	84 378	60 512	57 404	180 482

*Length of dual therapy with pIFN+RBV according to standard of care used in base-case analysis.

CIRR., cirrhosis; dom. opt., dominated option; HEP., hepatitis; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; pIFN, peg-interferon; PI, protease inhibitor; QALY, quality-adjusted life-year; RBV, ribavirin; SoC, standard of care; SOF, sofosbuvir; SOF dom., sofosbuvir dominant; TR., transition.

A relevant ICER reduction was observed for all therapeutic options; however, 24-week SOF alternatives remained over the chosen efficiency threshold.

Significant ICER reductions were observed applying a 0% discount rate.

Changes from base-case scenario are shown in supplementary digital content (see online supplementary tables) for an initial cohort of patients in mild hepatitis state and an initial cohort of patients in moderate hepatitis state. Estimations for a cohort of cirrhotic genotype 1-naive patients were also performed. The impact of other analysed variables is shown in the same annex.

Probabilistic sensitivity analysis

A probabilistic sensitivity analysis was carried out for the options considered cost-effective in the base-case scenario via the cost-effectiveness plane and the cost-effectiveness acceptability curves (figures 2–5). An ICER below €40 000/QALY was presented for 98% of the simulations for the scenario of SOF +RBV+pIFN versus RBV+pIFN in genotype 1 patients. For the genotype 3-naive patients' scenario, 82% of the simulations presented an ICER under the efficiency threshold compared with only 63% for genotype 3 pretreated patients.

DISCUSSION

The efficiency analysis of introducing SOF into CHC therapeutic strategies shows different results based on the target population analysed. These differences are explained by patients' clinical heterogeneity, according to their different genotypes, and whether treatment-naïve or treatment-experienced. The variability of results is also conditioned by the length of treatment with SOF, differing from 12 to 24 weeks, as this has a decisive impact on the efficiency of the regimens considered. In general, the 12-week treatment course that contributes significant increases of SVR situates the ICER versus the SoC slightly below the efficiency thresholds of our healthcare environment. However, the options to extend its duration to 24 weeks, although bringing a slight increase in the SVR, brought the ICER well above the commonly accepted threshold.

For naïve patients, the scenario for genotypes 1, 2 and 3 was analysed, and no other genotypes were considered due to their underrepresentation in CTs. For genotype 1, the 12-week treatment course was compared with dual therapy. The ICER was estimated at €26 000/QALY, making it an acceptable option from the cost-effectiveness point of view. Furthermore, the probabilistic sensitivity analysis obtained an ICER below €40 000/QALY in 98% of the simulations made. The main limitation of this result was the need to estimate the efficacy of

Figure 2 'Cost-effectiveness' plane and 'acceptability curve' for genotype 1-naive patients comparing pIFN+RBV+SOF for 12 weeks versus pIFN+RBV for 24 weeks. pIFN, peg-interferon; QALYs, quality-adjusted life-years; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir.

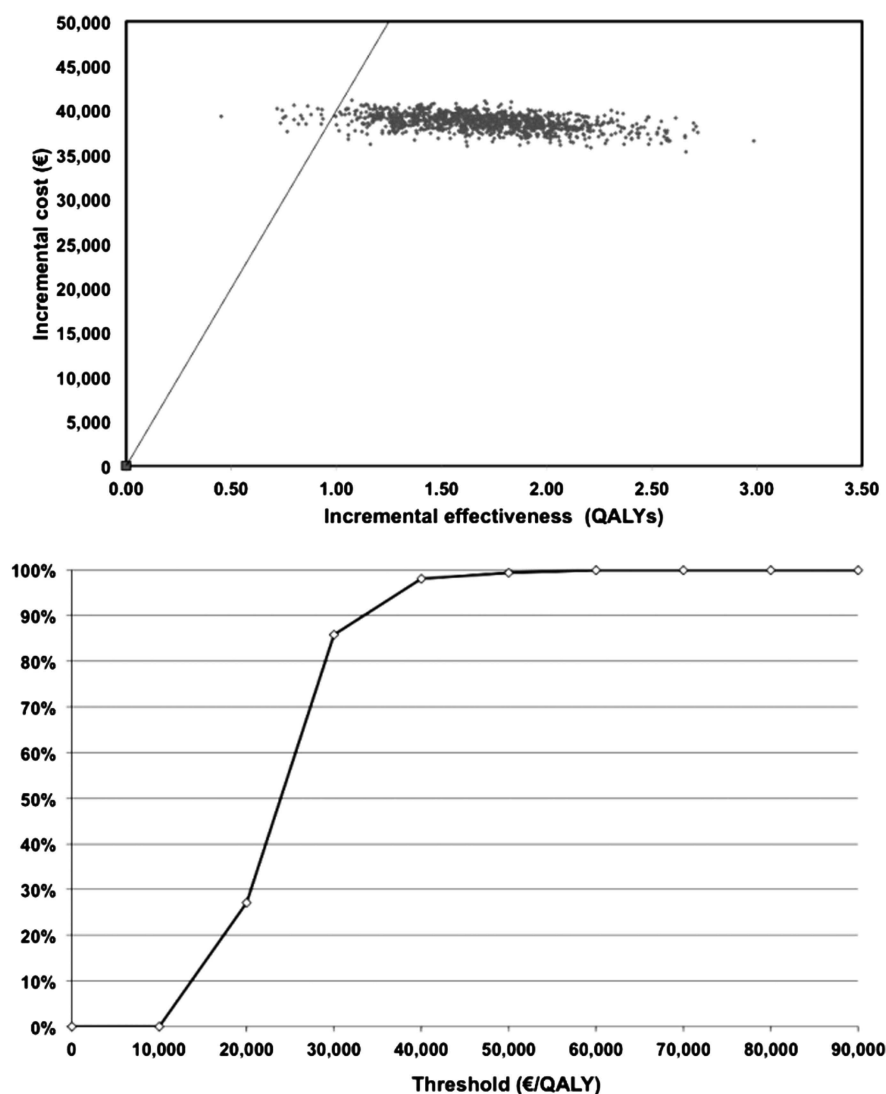
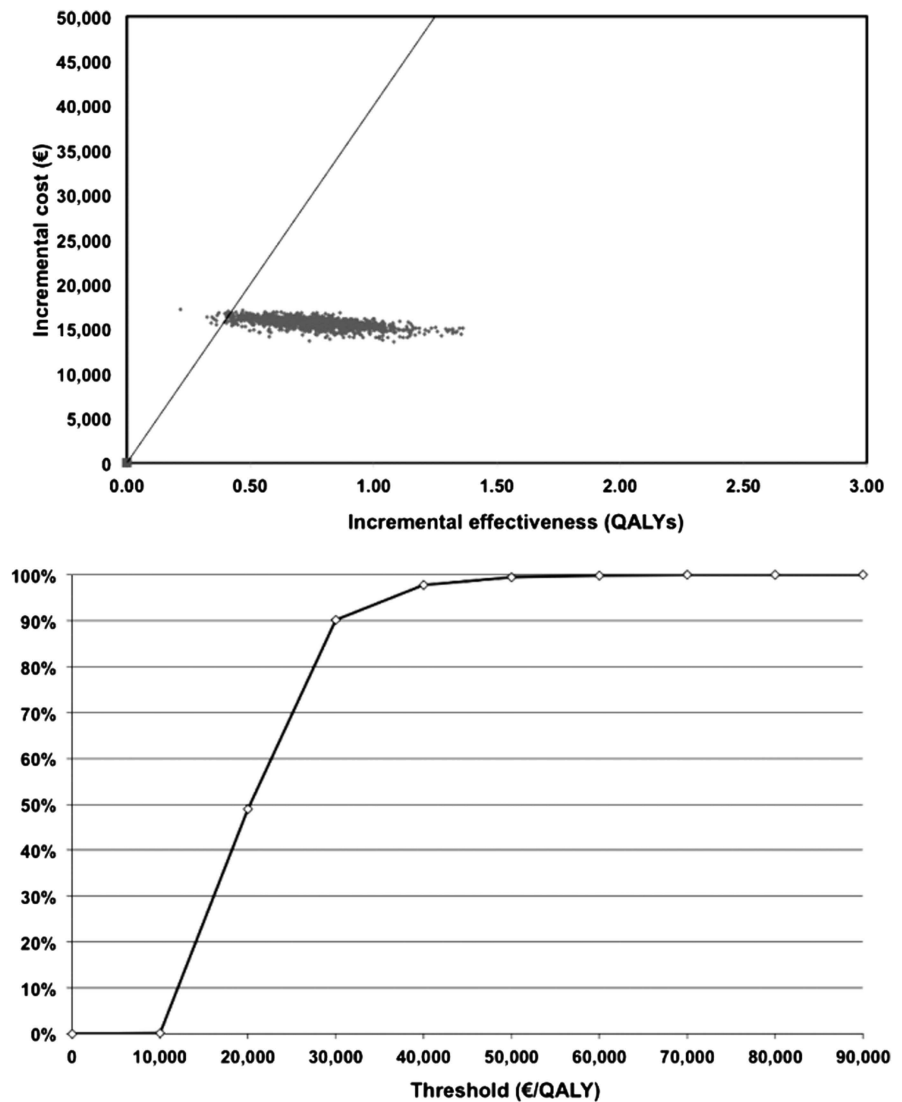


Figure 3 'Cost-effectiveness' plane and 'acceptability curve' for genotype 1-naïve patients comparing pIFN+RBV +SOF for 12 weeks versus PI-TT. pIFN, peg-interferon; PI, protease inhibitors; QALYs, quality-adjusted life-years; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir; TT, triple therapy.



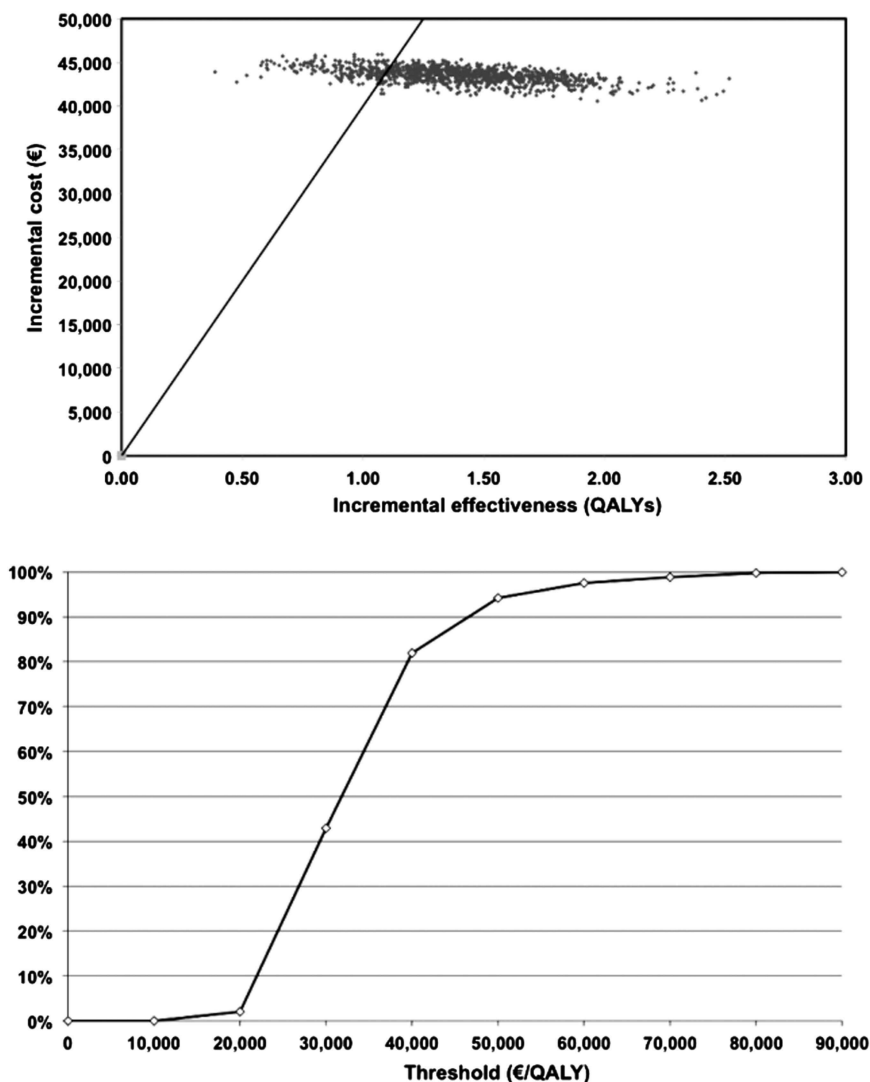
pIFN+RBV treatment from another source due to the design of the CT as it did not include an SoC comparator arm. An alternative comparator to the SOF strategy could be a therapeutic option that includes a PI, as currently this could be considered as the SoC for the majority of genotype 1 infection cases. This option results in a smaller difference with SOF, both in terms of costs and SVR. The estimates converted the option of IFN-free SOF for 24 weeks into a dominated option. In the case of the 12-week SOF+pIFN+RBV option, the estimated ICER (vs PI-based regimen) remains similar to the one obtained versus pIFN+RBV, with a figure of €24 135/QALY. Estimations carried out in a different setting go in the same direction, considering in general SOF triple-therapy regimens cost-effective and SOF IFN-free regimens over the threshold limit.⁵⁵

The therapeutic option stated in SmPC for genotype 2 significantly increases the SVR¹⁶ and the cost of the dual therapy with SOF+RBV, establishing an ICER of €71 865/QALY. This places the intervention above the efficiency threshold limit. For genotype 3, the SmPC offers two treatment options. On the one hand, dual therapy with SOF+RBV for 24 weeks, which increments the SVR, increasing the drug acquisition cost to figures exceeding €90 000 per patient, thereby showing an ICER well above the threshold of acceptability. This extension to 24 weeks in genotype 3 is based on the VALENCE CT, as well as on the

unfavourable results of SOF+RBV for 12 weeks, which was inferior to the SoC and were highlighted in the FUSION CT. On the other hand, triple therapy with SOF+RBV+pIFN for 12 weeks where the cost of treatment is reduced by half, but increasing the SVR. This improved the ICER to figures close to the established efficiency threshold limit. Both these options registered in the SmPC are based on CTs that did not include an SoC comparator arm, so the SVR of the pIFN+RBV treatment group was obtained from the results of the FISSION CT. A further limitation in the case of the SOF+RBV+pIFN option was the estimate of efficacy from a group that included only 39 patients and that may reflect a greater interest in investigating interferon-free therapies rather than other alternative therapies.^{21–23}

In the case of treatment-experienced patients, the lack of efficacy data on SOF-based regimens for genotype 1 patients is noteworthy, as opposed to that of the first-generation DAA agents.^{8–9} This limitation, even assuming that the significant increase in SVR in the treatment-naïve patient can be moved to the treatment-experienced patient, is a major shortcoming since this subpopulation could represent the patient group of treatment candidates who are most often under consultation. Added to this fact is the SmPC recommendation to prolong the treatment duration to 24 weeks, bringing a significant cost increase.

Figure 4 'Cost-effectiveness' plane and 'acceptability curve' for genotype 3-naive patients comparing pIFN+RBV +SOF for 12 weeks versus pIFN+RBV for 24 weeks. pIFN, peg-interferon; QALYs, quality-adjusted life-years; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir.



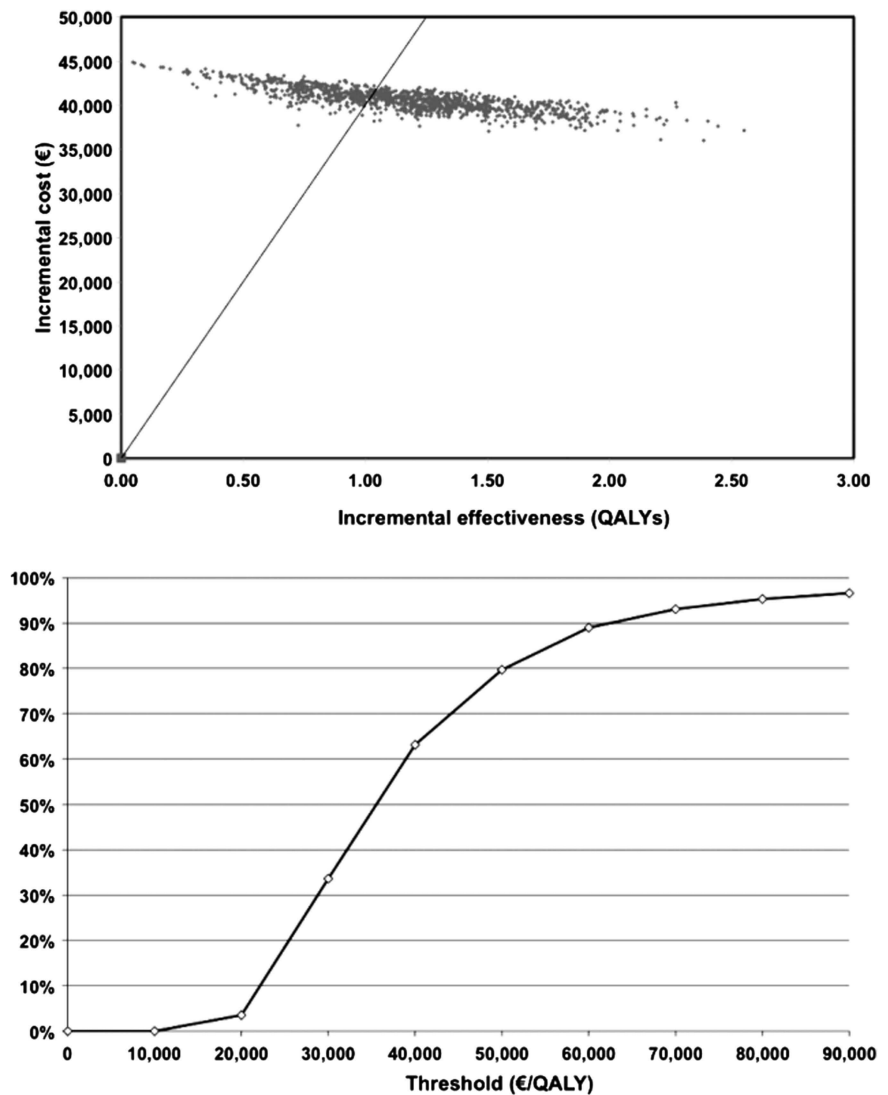
In the case of the PIs, the efficacy spanned a very wide range depending on the subpopulation of patients analysed. It reached an SVR of 61% among the 'partial responders' and 84% among the 'relapsers',^{8 9} with a cost of around €40 000 per patient treated. In the case of the 'null-responders', the estimated SVR was 31%.⁹ The SVR reached by the SOF+pIFN+RBV treatment for 24 weeks in these three subpopulations of patients is unknown, but the treatment cost rose to €105 000, which is about 2.5 times greater than PI treatment. However, it would have been desirable to include treatment-experienced patients in the pivotal CTs of SOF as those results would limit the uncertainty and facilitate decision making from both a clinical and a pharmacoeconomic point of view. In the case of genotypes 2 and 3, only the triple-therapy option with SOF+pIFN+RBV in genotype 3 estimated an ICER just on the threshold of acceptability, where the probabilistic sensitivity analysis reduced the percentage of simulations within the range to 63%. The rest of the analysed options placed the ICER well above the threshold.

As in all the cost-effectiveness studies of CHC treatment, among the variables that have a decisive influence on the results are the subject's age at the start of treatment and the cost of drugs. Age is an important determinant in the efficiency analysis, as the main cost is fixed and it is generated at the beginning, while the health benefits are obtained in the distant future and decrease with age. The more advanced the age at the onset

of treatment, the fewer potential health outcomes are obtained, while using the same amount of resources, carrying an increase of the ICER. Two scenarios were analysed to evaluate the impact of potential SOF cost reduction (20% and 40%). This was analysed because the high acquisition cost at the beginning of the drug life often undergoes a progressive reduction with the subsequent appearance of new therapies that compete for the same area, which results in an important factor for cost-effectiveness. Fibrosis stage at the start of treatment had a clear impact on ICER, increasing figures for mild hepatitis, where only SOF triple-therapy options for genotype 1-naive patients remained just under the threshold limit. Starting treatment in the moderate hepatitis state reduced ICER figures. However, none of the options over the limit of €40 000/QALY changed its condition except for genotype 2 pretreated patients, close to this limit. Estimations for genotype 1 cirrhotic cohort patients left the ICER also behind the mentioned limit.

The approval of SOF introduces the novelty of potential establishing of IFN-free therapeutic strategies. However, herein two clarifications should be stated. First, the removal of IFN, according to the studies analysed, results in a reduction of the SVR even extending therapy from 12 to 24 weeks. Second, the only CT to analyse IFN intolerance included 50% of patients who simply 'refused' to receive IFN, and in the remaining 50%, the contraindication was 'relative' in a significant number of

Figure 5 'Cost-effectiveness' plane and 'acceptability curve' for genotype 3 pretreated patients comparing pIFN +RBV+SOF for 12 weeks versus pIFN +RBV for 24 weeks. pIFN, peg-interferon; QALYs, quality-adjusted life-years; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir.



patients.¹⁰ Both the results that imply a reduction in SVR and the costs associated with IFN-free therapy that increases the duration from 12 to 24 weeks require the candidates to be properly selected for these IFN-free options. Arising from the inclusion of patients in the POSITRON CT who refused to receive IFN without an established contraindication,¹⁰ it would be interesting to determine the social benefit provided by this option. Establishing the 'willingness to pay' in these cases would determine whether the social benefit of eliminating IFN treatment is greater than the amount of €45 000 resulting from prolonging the treatment with SOF from 12 to 24 weeks, or whether it falls far short of this figure.

The CTs currently on the drawing board associate DAA agents free of IFN and RBV that allow the SVR to increase with an optimal tolerance. A progressive acquisition cost increase of upcoming drugs as seen to date would have a significant therapy cost increment. This aspect might cause financing problems to healthcare systems, where, regardless of the ICER, its introduction would carry with them a budgetary impact difficult to handle. This concern has been evaluated by expert panels, although the disputes have also reached mainstream media.^{56–58}

The main limitations of the study are due to the design and results of the CTs used to obtain the efficacy data. Three of the four 'pivotal' CTs analysed therapeutic options without an SoC

comparator, limiting the design to a single arm, or comparing different SOF options. This fact makes it difficult to establish the marginal benefit provided by SOF-based strategies. At the same time, some therapeutic options recorded in the SmPC are based on phase II CTs. Accordingly, the small number of patients included in CTs prevented us from analysing the impact of clinical heterogeneity variables such as the degree of fibrosis or the IL28B polymorphism. The absence of this information complicates the therapeutic positioning of the new drug that could help to establish a prioritisation of its use. Other limitation related to this issue was the CTs patient's classification as 'cirrhotic' or 'non-cirrhotic', giving no information of degree of fibrosis for non-cirrhotics. That made us to assume a 'base-case cohort' equally distributed between mild and moderate hepatitis.

Tolerance differences between the treatment regimens depending on the pIFN inclusion have only been reflected by the estimated 'disutility' values for each treatment. This has proved to be another limiting force to our analysis. Although the SOF+RBV treatment in the FISSION CT shows a lower proportion of adverse effects such as anaemia, neutropenia or flu-like syndrome, an economic estimate of the same was not carried out. Management based on dose reductions as may be the case with anaemia due to RBV, and which may be more

acute at the start of treatment while producing a progressive tolerance, would justify their non-inclusion. In turn, this increased incidence of adverse events in the pIFN+RBV group can be compensated by a higher incidence of 'severe' adverse events in the case of the SOF+RBV group.¹¹

The study of the HIV coinfecting population was not included in our analysis as not enough CTIs with a large coinfecting patient population were available to estimate their specific SVR. Moreover, the progression of the disease is determined by the coinfection, and therefore the model should introduce its influence on the progression of this chronic liver disease. However, this aspect of the natural history of patients is poorly documented.

CONCLUSION

The approval of SOF means a significant advance in the treatment of CHC, providing an increase in SVR, good tolerance and presenting activity for any viral genotype.

The ICER estimates provide figures that vary depending on the analysed population and the therapeutic option considered; while treatment with triple therapy for 12 weeks in genotype 1 patients could be considered a cost-effective option, the strategies free of IFN in genotype 1, 2 and 3 position the ICER above the efficiency threshold.

The high cost of treatment, the existence of strategies analysed in a small number of patients without an SoC comparator, as well as the lack of results in treatment-experienced genotype 1 patients, hinders its therapeutic positioning.

Contributors RS, VG, AB and JM conceived the study and wrote the manuscript. RS, VG and AB reviewed the literature and analysed clinical trials data. RS and JM reviewed and updated CHC Markov model. RS, VG and JM designed and estimated cost-effectiveness results where JM performed probabilistic sensitivity analysis. All authors have approved the final version to be published.

Competing interests None.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- European Association of the Study of the Liver. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int* 2012;32 (Suppl 1):2–8.
- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556–62.
- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433–44.
- Wong JB, Bennett WG, Koff RS, et al. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *JAMA* 1998;280:2088–93.
- van de Laar M, Veldhuijzen I, Hahn S. *Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2010:56.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195–206.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–16.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207–17.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417–28.
- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–77.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–87.
- Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013;381:2100–7.
- San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Mar J. Cost-effectiveness of protease inhibitor based regimens for chronic hepatitis C: a systematic review of published literature. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14:387–402.
- Gold M, Siegel J, Russell L, eds. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1996.
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- European Medicines Agency. *Sovaldi product information*. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf (accessed 3 May 2014).
- Sacristan JA, Oliva J, del Llano J, et al. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002;4:334–43.
- Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, et al. *Once-Daily Sofosbuvir Plus Ribavirin Given for 12 or 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients With HCV Infection: the QUANTUM Study*. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, 24–28 April 2013, Amsterdam, The Netherlands. 2013.
- Osinusi A, Meissner EG, Lee Y-J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:804–11.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–82.
- Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. All-oral sofosbuvir-based 12-week regimens for the treatment of chronic HCV infection: the ELECTRON study. *J Hepatol* 2013;58:S6–7.
- Lalezari JP, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, et al. Once daily PSI 7977 PegIFN/RBV in a phase 2b trial: rapid virologic suppression in treatment-naïve patients with G2/G3. *J Hepatol* 2011;54:S28.
- Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R. Sofosbuvir+ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial [abstract no. 1085]. *Hepatology* 2013;58:733A–4A.
- Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618–28.e2.
- Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology* 2013;58:1380A.
- Osakidetza. *Comité de evaluación de nuevos medicamentos de uso Hospitalario: Telaprevir (Incivo®)*. http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi03/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/adjuntos/telaprevir_informe.pdf (accessed 1 Apr 2014).
- Osakidetza. *Comité de evaluación de nuevos medicamentos de uso Hospitalario: Boceprevir (Victrelis®)*. http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi03/eu/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/eu_miez/adjuntos/boceprevir_informe.pdf (accessed 1 Apr 2014).
- Townsend R, McEwan P, Kim R, et al. 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.
- Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010;52:652–7.
- Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147:677–84.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463–72.
- Buti M, Casado MA, Forns L, et al. Cost effectiveness of the treatment of chronic hepatitis C with interferon-alpha. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:161–8.
- Buti M, Casado MA, Forns L, et al. Financial impact of two different ways of evaluating early virological response to peginterferon-alpha-2b plus ribavirin therapy in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Pharmacoeconomics* 2005;23:1043–55.
- San Miguel R, Mar J, Cabasés JM, et al. Cost-effectiveness analysis of therapeutic strategies for patients with chronic hepatitis C previously not responding to interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:765–73.
- Blázquez-Pérez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naïve hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics* 2013;31:919–31.
- Grieve R, Roberts J, Wright M, et al. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut* 2006;55:1332–8.
- Cure S, Bianic F, Gavart S, et al. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in previously untreated chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Med Econ* 2014;17:65–76.
- Cure S, Bianic F, Gavart S, et al. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in treatment-experienced chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Med Econ* 2014;17:77–87.
- Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, et al. Using competence network collaboration and decision-analytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon

- alpha-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *Eur J Health Econ* 2005;6:112–23.
- 40 Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13:322–38.
- 41 Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004;40:823–30.
- 42 Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, et al. Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2002;156:761–73.
- 43 Organización Nacional de Transplantes. *Registro español de trasplante hepático. Memoria de resultados, 2010*. <http://www.ont.es/infespl/Registros/MEMORIA%20RETH%202010.pdf> (accessed 1 Apr 2014).
- 44 Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, et al. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;127:855–65.
- 45 Camma C, Petta S, Cabibbo G, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59:658–66.
- 46 Camma C, Petta S, Enea M, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012;56:850–60.
- 47 Chan K, Lai MN, Groessl EJ, et al. Cost effectiveness of direct-acting antiviral therapy for treatment-naive patients with chronic hcv genotype 1 infection in the veterans health administration. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1503–10.
- 48 Chhatwal J, Ferrante SA, Brass C, et al. Cost-effectiveness of boceprevir in patients previously treated for chronic hepatitis C genotype 1 infection in the United States. *Value Health* 2013;16:973–86.
- 49 Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford university press, 2006.
- 50 O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, et al. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Med Care* 1994;32:150–63.
- 51 Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:1–113, iii.
- 52 Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, et al. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Making* 2002;22:290–308.
- 53 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the methods of technology appraisal*. http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/191504/NICE_guide_to_the_methods_of_technology_appraisal.pdf (accessed 15 Jul 2014).
- 54 Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health* 2013;16:231–50.
- 55 Deuffic-Burban S, Schwarzingler M, Obach D, et al. Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-naive patients? A cost-effectiveness analysis (ANRS 95141). *J Hepatol* 2014;61:7–14.
- 56 Tice JA, Ollendorf DA, Pearson SD. The Comparative Clinical Effectiveness and Value of Simeprevir and Sofosbuvir in the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. 2014. http://www.ctaf.org/sites/default/files/assessments/CTAF_Hep_C_Apr14_final.pdf (accessed 3 May 2014).
- 57 The Editorial Board. How Much Should Hepatitis C Treatment Cost? *The New York Times*. 2014. <http://www.nytimes.com/2014/03/16/opinion/sunday/how-much-should-hepatitis-c-treatment-cost.html> (accessed 3 May 2014).
- 58 Drugs for Hepatitis C. *The New York Times*. 2014. <http://www.nytimes.com/2014/03/26/opinion/drugs-for-hepatitis-c.html> (accessed 3 May 2014).

Technical annex describing the study design, model's structural framework and parameters included in the deterministic and probabilistic sensitivity analysis

Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir based regimens for chronic hepatitis C

Ramón San Miguel, Vicente Gimeno-Ballester, Antonio Blázquez, Javier Mar.

References cited in Technical annex are referred to manuscript references' list

1.- Treatments strategies and effectiveness

Naïve patients.

Genotype 1.

The SmPC covers two therapeutic regimens.[16] On the one hand, the triple therapy based on NEUTRINO CT,[10] an open-label study with a single arm that evaluated pIFN alfa-2a 180 µg weekly plus body weight adjusted RBV and SOF 400 mg once daily for 12 weeks. Genotype 1 represented up to 90% of patients included in the CT, with a SVR of 90 %. On the other hand, SmPC recorded dual therapy with SOF+RBV for 24 weeks. The efficacy parameters in this group were based on the phase II CTs QUANTUM and 11-I-0258,[18,19] where SVR reached was 65 %. Given the lack of control group in the cited CTs, the SVR rate for pIFN+RBV group was obtained from an alternative source.[20] A comparison versus PIs triple therapy was also performed as it could be considered in most cases the SoC for genotype 1 patients.[6, 7,35] A previous assessment included detailed figures for SVR, drug cost, monitoring cost and side effects cost for boceprevir and telaprevir triple therapy.[35] Average figures for SVR and costs were used from both boceprevir and telaprevir CTs SPRINT and ADVANCE.[6, 7]

Genotype 2.

The label information recorded treatment option with a SOF+RBV. Efficacy parameters were based on FISSION CT,[11] an open-label study that compared body weight adjusted RBV plus SOF 400 mg once daily for 12 weeks with RBV 800 mg daily plus Peg-IFN alfa-2a 180 µg once weekly for 24 weeks. The SVR rates achieved were 95% and 77.6% respectively.

Genotype 3.

The label information included two options. On the one hand, the triple therapy with pIFN alfa-2a 180 µg weekly plus body weight adjusted RBV and SOF 400 mg once daily for 12 weeks, based on phase II ELECTRON and PROTON CTs that included 39 patients.[21,22] The estimated SVR rate was 97%. On the other hand, the SmPC included dual therapy with SOF+RBV for 24 weeks dosified as previous option. Efficacy estimations were based on VALENCE CT [23] where an amendment to the protocol was adopted to extend the treatment from the initial 12 weeks until 24 weeks. The SVR rate achieved was 93%.

The main methodological limitation of the VALENCE, ELECTRON and PROTON CTs [21-23] was the absence of control group with the SoC, so it was necessary to obtain the pIFN+RBV option SVR from the FISSION CT.[11]

Pre-treated patients.

Genotype 2.

The label information included the treatment with body weight adjusted RBV plus SOF 400 mg once daily analyzed in FUSION CT.[10] Different treatment duration were compared with 82% of SVR for the 12 weeks treatment course and 89% for 16 weeks. The 12 weeks scheme was evaluated because this was the SmPC approved regimen. Control group efficacy estimations with pIFN+RBV was obtained from the genotype 2 subgroup included in the EPIC trial.[24]

Genotype 3.

The summary of product characteristics included two treatment options. First, triple therapy with pIFN alfa-2a 180 µg weekly plus body adjusted RBV and SOF 400 mg once daily for 12 weeks. The SVR rates were based on the LONESTAR-2 phase II CT, a single-group, open-label study, that included 24 patients [24] reaching a SVR of 83%. Second approved option was dual therapy with SOF 400 mg once daily plus body weight adjusted RBV for 24 weeks. The efficacy estimation in this group was based on the VALENCE CT [23] where the achieved SVR was 77%.

The absence of a control group for the LONESTAR-2 and VALENCE CTs required another source of information for SoC SVR, obtained from the EPIC study genotype 3 sub-population.[23-25]

FUSION CT studied the effectiveness of SOF+RBV for 12 and 16 weeks in pre-treated genotype 3 patients. The achieved SVR was lower than SoC with the 12 weeks treatment-course, and higher with 16 weeks treatment-course.[10]

2.- Cost estimations

Drug costs were estimated on the basis of the dosing and therapeutic schemes included in the CTs and SmPC. A perfect adherence was considered on estimations. The absence of stopping rules for SOF-based regimes,[16] simplified the average cost estimates of therapeutic options.

Cost estimations for pIFN+RBV option took over a 13% of treatment discontinuation at week number 12 by inadequate response.[20]

The costs of the different therapeutic options are shown in the manuscript Table 2.

Monitoring costs. Health care resource consume was estimated as follows. 12-week course therapy included an initial physician visit, and 4 subsequent visits at weeks 4, 8, week 12 and 12 weeks post end of treatment. Metabolic and blood cell counts were considered in all 5 visits, and HCV viral load was included at the initial visit and at

weeks 4, 12 and post end of treatment. 24-week course therapy included 2 additional visits at week 18 and 24 that included metabolic and blood cell counts and 1 HCV viral load determination at week 24. 48-week course therapy included 3 more additional visits at weeks 32, 40 and 48 that included metabolic and blood cell counts determinations. No additional HCV viral load was considered respect to the 24-week course of therapy because the determination made at week 24 would be transferred to week 48.

Drug adverse reactions are associated with an additional cost related to drugs consumption, medical visits, hospital admissions and other resources generated by their treatment. The association of SOF+RBV seems to be better tolerated than the pIFN+RBV association. The FISSION CT [11] compared both approaches showing a higher incidence of drug adverse reactions in the pIFN+RBV group (fatigue, headache, nausea) which treatment wouldn't provide significant additional costs (associated to health-care resource consume), and others such as anemia that is usually treated with RBV dosage reduction. The pIFN associated neutropenia, with an incidence of 12 % of the patients in the group of pIFN+RBV, could require treatment. By contrast, the FISSION trial technical annex showed a higher percentage of "Serious Adverse Events" for the SOF+RBV group than for the pIFN+RBV group: 2.7% (7/256) vs 1.2% (3/243).[11]. These two opposite aspects and the difficulty to adequately estimate direct cost associated to differential adverse events, led us to dispense its inclusion.

Health care resource costs were obtained from hospitals in the Basque Health Service in 2013. The estimated cost for each disease state is summarized in Table 1. We differentiated transition costs from state costs. The former corresponds to the in-hospital care of patients owing to different complications related to chronic liver disease, the latter includes the cost of resources used in the follow-up.[35] In-hospital care costs for decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver transplant were obtained from the Basque Country Public Hospitals Statistics Costs System in 2013, based on the patient classification system DRG. We used the categories corresponding to each liver chronic condition for all public hospitals in the Basque Country.

Unit costs were obtained from an ad hoc micro-costing study carried out in all Basque public hospitals. The costs of in-hospital events came from the accounting system from Basque public hospitals that is based on the DRG system. Accounting Departments deliver annually resources unit costs and DRGs categories costs for the whole Basque Health System. The national health system in Spain share the same funding system for every region in function of the population what means that costs from all regions are similar. We checked our unit costs with those in the Spanish Network of hospital costs

(RECH) (<http://www.rechosp.org/rech/faces/es/jsf/index.jsp>) and the results matched well.

3.- Health Related Quality of life - Utilities

Health-state utilities are summarized in Table 2. Side effects associated with treatment affect a patient's HRQL. Although there were no available data comparing disutility associated with the options evaluated, estimations were performed based on HRQL reduction for dual therapy as published by Grieve *et al.*[36] We explored this issue assuming an added 25% HRQL reduction for triple therapy with SOF (vs dual therapy). Good tolerance of IFN-free regimens of SOF plus RBV, were considered to have a 50% decrease disutility respect to dual therapy. In all cases, the length of treatment was considered for final estimations (Table 3).

4.- Markov model

The model starts at a state of mild, moderate hepatitis C or compensated cirrhosis where the patient may progress to more advanced disease states. Patients in those initial states are susceptible to being treated or not with different antiviral therapeutic alternatives. If there is a SVR from mid/moderate hepatitis, the patient is considered cured progressing as general population. Cirrhotic patients with SVR may stop progression but also may evolution to decompensated cirrhosis or HCC at lower transition rates.[29, 30] If there is no SVR the disease follows a process with different steps: moderate hepatitis, cirrhosis, decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver transplant and death. Initial cohort population was defined according to the patients' average characteristics included in CTs: patients 50 years old, equally distributed between mild and moderate hepatitis stages.[10,11]

Transition probabilities were obtained from the literature and the revision by Townsend *et al.* [28-31, 41-44] Those probabilities are presented as annual probabilities in the manuscript (to facilitate comparison between studies) and as trimester probabilities in the technical annex Table 4. Those probabilities have been widely used in previous models. [32-35, 37, 38, 45-48] Given the fast changes that occur during the advanced stages of chronic liver disease, the Markov cycle length was one trimester (3 months), as an annual cycle does not adequately reflect the changes that a patient undergoes. Trimester probabilities were obtained first by calculating the annual rates and by dividing them by 4 to apply the formula $p = 1 - e^{-r}$ where p is the probability and r the trimester rate.[49] Deterministic probabilities are transformed to trimester rates by applying the formula $r = -\ln(1-p)/4$ and then converted to trimester probabilities with the previous formula.

The representation of decompensated cirrhosis in cost-effectiveness models varies widely in the literature because of its complex nature. The patient can begin with one or more types of decompensated cirrhosis and become subsequently hospitalized for an alternative form of decompensation. We followed the approach applied in a retrospective study that classified patients into four groups as a function of the first decompensation: ascites, hepatic encephalopathy, gastrointestinal hemorrhage due to portal hypertension and severe bacterial infection.[41] Based on the specific information from each group as a function of the initial decompensation, the re-hospitalization rates for each type of decompensation and death, hepatocellular carcinoma and transplantation rates were calculated. Thus, the structure of the model ensured that each type of decompensation could occur in each group. As a result, the costs as a function of the numbers and types of re-hospitalizations as well as the probability of death can be calculated separately for each group.

The patient could reach hepatocellular carcinoma status from decompensated cirrhosis or cirrhosis. The probability of transition from compensated cirrhosis to hepatocellular carcinoma is 1.4% per annum, according to Fattovich *et al.*[31] The transition probability of decompensated cirrhosis to hepatocellular carcinoma was obtained from Planas *et al.*[41] The annual mortality rate was 42.7% per annum in the hepatocellular carcinoma state.[31] Liver transplantation may be the appropriate treatment for two possible states of the disease, decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Other models do not include this second case, but as 23.9% of all liver transplants performed in Spain in 2010 were for this reason, this transition is justified.[43] Post-transplantation mortality is higher during the first year after transplantation (15% annually) than in subsequent years (3%).[43] Table 5 shows the basic figures of events and follow-up by type of initial decompensation obtained from Planas *et al.*[41] which served to calculate both deterministic probabilities and parameters for the rate of beta distributions. Table 6 shows the trimester probabilities mean values applied in the deterministic models and the alpha and beta parameters used for each transition in the probabilistic models to calculate the trimester rates. Those rates were converted to probabilities (p) with the equation $p = 1 - e^{-r}$. The alpha parameter was the number of events for each transition and the beta was the follow-up time in trimesters minus the number of events because the mean rate is $\alpha/(\alpha+\beta)$.

5.- One-way sensitivity analysis

An additional variable's analysis was included to evaluate its impact on results. Those variables were: 50% cost increase for "transplant" state; 50% cost increase for HCC state; utility values for CHC states from different sources [39]; and no associated

disutility for SOF IFN-free regimes. ICERs were also estimated for a different distribution of the initial cohort of patients. On the one hand, estimations were made for 100% of patients in mild fibrosis receiving treatment. On the other hand, estimations were made for 100% of patients in moderate fibrosis. Results are shown in tables 9-11).

ICER estimations for genotype 1 naïve patients were also carried out for a cohort of cirrhotic patients (table 12). A SVR of 79.6% (43/54) was obtained from NEUTRINO CT (11). Comparator used was PI-triple therapy which SVR and costs figures were taken from SPRINT and ADVANCE CTs.[6, 7] A previous assessment included detailed figures for SVR, drug cost, monitoring cost and side effects cost for PI triple therapy.[35]

Estimations for genotype 2 or 3 naïve patients were not carried out so as SVR figures were shown as a whole for both genotypes in FISSION CT,[11] and therapeutic strategies approved in SmPC were different. For genotype 2 and 3 pre-treated patients, FUSION CT [10] included different length of SOFOSBUVIR-based therapy options, with a low number of cirrhotics for the options approved in SmPC.

6.- Probabilistic sensitivity analyses

This approach is based on randomly varying all the variables within a distribution range at the same time in each Monte Carlo simulation. This enables the examination of the effect of joint uncertainty in the model's variables. The advantages include the ability to provide a global analysis of variability by tools as a cost-effectiveness plane and acceptability curves.[49-51]

A distribution is attached to the range associated with each of the variables in the analysis and a random generator selects values from the specified distribution. This permits to examine the effect of joint uncertainty in the variables of the model. We ran the model 1,000 times and calculated the difference in cost (incremental cost) and effectiveness (incremental effectiveness) between both alternatives on each run. The advantages include the ability to provide global analysis of variability and new interpretative tools, such as the cost-effectiveness plane, acceptability curves, and the expected value of perfect information. [52] The Cost-effectiveness plane displays graphically the variability between costs and effectiveness. The vertical axis represents the incremental cost of each simulation and the horizontal axis the incremental effectiveness. The result of each run is plotted in the plane to produce a cloud of points. [52]

In the United Kingdom the National Institute for clinical Excellence (NICE) has acknowledged this method as the appropriate approach to carry out cost-effectiveness studies. [53]

A report by Wright et al. described the distributions applied to the probabilistic sensitivity analysis, using beta functions for probabilities and utilities and gamma for costs.[51] Additionally, following the recommendations of Briggs *et al.*, both gamma and lognormal functions can be applied to costs.[49]

The probabilities were introduced as beta distributions.[54] Based on the confidence intervals from the literature, we calculated the parameters for the different beta distributions.[10,11,18-25] Beta distribution is the appropriate function for probabilities given its range from zero to one.[54] Its parameters are alpha and beta and the mean is calculated as $\alpha/(\alpha+\beta)$. When the confidence intervals were available, we calculated the parameters that adjusted to them. Minimum and maximum figures described by Townsend *et al.* were used as an approximation of 95% confidence intervals when they were not available. Therefore we estimated beta functions with the adequate trimester mean and 95% confidence intervals.

As we were able to obtain patient-level data for transition costs, we applied a log-normal distribution and include them in the probabilistic sensitivity analysis (Table 7). The cost of follow-up was based on the expert advice regarding resource consumption and the unit resource cost from Basque hospitals.[32, 34] Therefore, we could not estimate statistical distributions but we did include them in the probabilistic sensitivity analysis. [28,40,49] Resources consumption and unit costs are shown in Table 1.

Utilities were introduced as beta distributions (Table 2). Based on the confidence intervals from the literature, we calculated the parameters for the different beta distributions.[36]

7.- Model validation

Estimations of life expectancy in different states of hepatitis C were made to validate the model. We calculated the life expectancies from different states (Table 8) and the percentage of patients who progress to cirrhosis (21% at 20 years and 37.4% at 30 years). These data are similar to those of other models.[42] We separately calculated hepatic mortality (advanced liver disease, liver transplant, and liver related mortality) and other-cause mortality in a chronic hepatitis C 49-years-old cohort. The result was that liver-related mortality probability was 24% of total mortality.

The survival of patients with SVR is similar to that of the general population. As expected, early stage chronic hepatitis C patients die from other causes and when they

reach the decompensated cirrhosis stage, death occurs because of liver disease complications.

Table 1. Estimated chronic hepatitis C state costs (€2013)

Table 1.a. Follow-up costs (unit costs obtained from the Basque Public Hospitals accounting system 2013 and expert advice regarding resources consumption)

Disaggregated cost	Total cost (€)	Consultation	Lab tests	Echography	Endoscopy	Paracentesis	CT	In-hospital stay
Unit cost (€)		83.4	30.7	50.7	78.1	123.0	177.4	3,811.9
Mild hepatitis C	279	2	2	1				
Moderate hepatitis C	279	2	2	1				
Compensated cirrhosis	408	2	2	2	1			
Ascites	1,320	10	10	2	1	10		
GHPH	1,501	6	6	2	6	2		
Encephalopathy	531	2	2	2	1	1		
Bacterial infection	408	2	2	2	1			
HCC	4,850	4	4	4	1	1	1	1
Liver transplantation year 1	5,067	11	11	0	0	0	0	1
Liver transplantation year 2	4,268	4	4					1

CT: Computerized tomography

Table 1.b. Estimated chronic hepatitis C transition costs (obtained from the Basque Public Hospitals accounting system 2013)

	Annual State cost	Transition cost
	Follow-up costs (€)	Hospitalization costs (€)
Mild and moderate Hepatitis C	279	-
Compensated cirrhosis	408	-
Ascites	1,320	2,520
GHPH	1,501	2,503
Encephalopathy	531	8,557
Bacterial infection	408	4,022
HCC	4,850	15,217
Liver transplantation year 1	5,067	112,236
Liver transplantation year 2	4,268	-

Table 2. Markov model utility values of probabilistic parameters for states associated with hepatitis C (obtained from Grieve et al.)[36]

State	Average utility	Distribution	Parameter alpha	Parameter beta	Alternative Utility values [39]
Mild hepatitis	0.77	Beta	480	143.38	0.95
SVR mild hepatitis	0.82	Beta	55	12.07	0.98*
Moderate hepatitis	0.66	Beta	165	90.15	0.92
SVR moderate hepatitis	0.77	Beta	130	38.8	0.96*
Cirrhosis	0.55	Beta	50	40.91	0.89
SVR cirrhosis	0.61	Beta	110	64	0.92*
Decompensated cirrhosis	0.45	Beta	110	134.44	0.81
HCC	0.45	Beta	110	134.44	0.81*
Liver transplant	0.45	Beta	110	134.44	0.81

HCC: hepatocellular carcinoma; SVR: sustained viral response.

*: estimated values

Table 3. Side effects-disutility associated for different therapeutic alternatives

Therapeutic alternative	Disutility
pIFN+RBV+SOFx12w	-0.034
RBV+SOFx12w	-0.014
RBV+ SOFx24w	-0.048
pIFN+RBVx24w	-0.049
pIFN+RBVx48w	-0.098

pIFN: peg-interferon; RBV: ribavirine; SOF: sofosbuvir; w: week.

Table 4. Markov model probabilistic parameters for trimester transitions between chronic hepatic C disease states

State		Trimester probability			Beta distribution		Source References
From	to	Mean	Lower CI	Upper CI	alfa	beta	
Mild Hepatitis C	Moderate Hepatitis C	0.00938	0.00486	0.01535	12	1,267	[28]
Moderate Hepatitis C	Compensated cirrhosis	0.01300	0.00826	0.01878	23	1,746	[28]
Compensated cirrhosis	Decompensated cirrhosis	0.01015	0.00585	0.01690	14	1,365	[31]
	HCC	0.00352					[31]
HCC	Death	0.12996	0.10489	0.15973	76	504	[31]

HCC: hepatocellular carcinoma.

Table 5. Number of events in decompensated cirrhosis stages associated with hepatitis C (raw data obtained from Planas et al.)[41]

	Group separated by initial decompensation				All
	Ascites	Encephalopathy	GHPH	Infections	
Patients; N	96	10	65	29	200
Follow-up; patient-trimesters	1,002.32	64.32	900.68	297.2	2,264.52
Ascites	102	3	33	21	159
Encephalopathy	61	21	101	11	194
GHPH	8	0	55	3	66
Infections	40	9	25	22	96
HCC	18	0	12	3	33
Transplantation	1	0	1	1	5
Death	35	6	12	10	63

GHPH: gastrointestinal hemorrhage due to portal hypertension. HCC: hepatocellular carcinoma.

Table 6. Average trimester probabilities and probabilistic parameters for trimester transitions rates among decompensated cirrhosis stages associated with hepatitis C (obtained from Planas et al.)[41]

From ascites to	Average Trimester Probability	Rate Parameter alpha	Rate Parameter beta
Ascites	0.092	102	900.32
Encephalopathy	0.057	61	941.32
GHPH	0.008	8	994.32
Infections	0.038	40	962.32
HCC	0.018	18	984.32
Transplantation	0.001	1	1,001.32
Death	0.034	35	967.32
From encephalopathy to	Average rate	alfa	beta
Ascites	0.045	3	61.32
Encephalopathy	0.246	21	43.32
GHPH	0.000	0	64.32
Infections	0.123	9	55.32
HCC	0.000	0	64.32
Transplantation	0.000	0	64.32
Death	0.085	6	58.32
From GHPH to	Average rate	alfa	beta
Ascites	0.035	33	867.68
Encephalopathy	0.101	101	799.68
GHPH	0.058	55	845.68
Infections	0.027	25	875.68
HCC	0.013	12	888.68
Transplantation	0.001	1	899.68
Death	0.013	12	888.68
From infections to	Average rate	alfa	beta
Ascites	0.066	21	276.2
Encephalopathy	0.036	11	286.2
GHPH	0.010	3	294.2
Infections	0.069	22	275.2
HCC	0.010	3	294.2
Transplantation	0.003	1	296.2
Death	0.033	10	287.2

GHPH: gastrointestinal hemorrhage due to hypertension. HCC: hepatocellular carcinoma.

Table 7. Estimated CHC state transition costs (obtained from the Basque Public Hospitals accounting system 2013)

	Number of patients	Distribution	Mean Ln cost (€)	Standard deviation Ln cost (€)
Ascites	618	Lognormal	7.823	0.106
Encephalopathy	681	Lognormal	9.002	0.337
GHPH	433	Lognormal	7.817	0.106
Infections	623	Lognormal	8.061	0.654
HCC	136	Lognormal	10.122	0.889
Liver transplant	50	Lognormal	11.625	1.164

CHC: Chronic hepatitis C; GHPH: gastrointestinal hemorrhage due to hypertension.

Table 8. Model validation: Life expectancies for chronic liver disease stage and general population by age.

Age	General population	Sustained Viral Response	Mild Hepatitis C	Cirrhosis	Decompensated Cirrhosis
40	43.36	42.67	39.61	23.47	8.99
50	34.22	33.34	32.08	21.36	8.84
60	25.13	24.59	24.23	18.38	8.56
70	17.07	16.52	16.49	14.33	7.99

ADDITIONAL SENSITIVITY ANALYSIS (TABLES 9-11)

Table 9. Results by genotype and patients' population, for a cohort of mild hepatitis patients.

Therapeutic option	Total QALYs	Total Costs (€2013)	ICER (€/QALY)	PSA % threshold < €40,000/QALY
NAIVE				
Genotype 1 vs pIFN+RBV				
pIFN+RBV+SOFx12w	16.52	56,343	38,719	67%
RBV+SOFx24w	15.88	106,438	194,027	-
pIFN+RBVx48w	15.39	12,861	-	-
Genotype 1 vs PI-TT				
pIFN+RBV+SOFx12w	16.52	56,343	35,407	69%
RBV+SOFx24w	15.88	106,438	dom. opt.	-
PI-TT	16.00	38,188	-	-
Genotype 2				
RBV+SOFx12w	16,65	54,268	101,974	-
pIFN+RBVx24w	16,19	8,056	-	-
Genotype 3				
pIFN+RBV+SOFx12w	16.62	56,214	58,360	-
RBV+SOFx24w	16.61	105,471	119,336	-
pIFN+RBVx24w	15.80	8,580	-	-
Genotype 2				
RBV+SOFx12w	16.32	54,701	66,637	-
pIFN+RBVx48w	15.68	12,476	-	-
Genotype 3				
pIFN+RBV+SOFx12w	16.35	56,564	56,826	-
RBV+ SOFx24w	16.19	106,029	152,840	-
pIFN+RBVx48w	15.58	12,621	-	-

Boc: boceprevir; dom. opt.; dominated option; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; pIFN: peg-interferon; PSA: probabilistic sensitivity analysis; QALY: quality adjusted life years; RBV: ribavirine; SOF: sofosbuvir; SVR: sustained virological response; Tel: telaprevir; TT: triple therapy; w: week.

Table 10. Results by genotype and patients' population, for a cohort of moderate hepatitis patients.

Therapeutic option	Total QALYs	Total Costs (€2013)	ICER (€/QALY)	PSA % threshold < €40,000/QALY
NAIVE				
Genotype 1 vs pIFN+RBV				
pIFN+RBV+SOFx12w	15.18	57,440	19,349	99%
RBV+SOFx24w	14.03	110,126	106,663	-
pIFN+RBVx48w	13.17	18,446	-	-
Genotype 1 vs PI-TT				
pIFN+RBV+SOFx12w	15.18	57,440	17,777	99%
RBV+SOFx24w	14.03	110,126	dom. opt.	-
PI-TT	14.27	41,279	-	-
Genotype 2				
RBV+SOFx12w	15.42	54,561	54,734	-
pIFN+RBVx24w	14.61	10,443	-	-
Genotype 3				
pIFN+RBV+SOFx12w	15.55	56,353	26,352	96%
RBV+SOFx24w	15.35	106,184	63,908	-
pIFN+RBVx24w	13.89	12,557	-	-
PRE-TREATED				
Genotype 2				
RBV+SOFx12w	14.82	56,620	35,248	68%
pIFN+RBVx48w	13.70	16,878	-	-
Genotype 3				
pIFN+RBV+SOFx12w	14.88	58,344	29,539	-
RBV+ SOFx24w	14.59	108,459	83,304	84%
pIFN+RBVx48w	13.50	17,471	-	-

Boc: boceprevir; dom. opt.; dominated option; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; pIFN: peg-interferon; PSA: probabilistic sensitivity analysis; QALY: quality adjusted life years; RBV: ribavirine; SOF: sofosbuvir; SVR: sustained virological response; Tel: telaprevir; TT: triple therapy; w: week.

Table 11. One-way sensitivity analysis (Complementary to manuscript table 4).

	ICER of therapeutic option versus SoC* or PI-TT(€ / QALY)				
	Transplant cost (>50%) 168,354 €	HCC cost (>50%) 22,825 €	TR. TO TRANSPL.	HRQL values Source [35]	Disutility 100% menor
NAIVE					
GENOTYPE 1 vs pIFN+RBV					
pIFN+RBV+SOFx12w	25,874	25,798	25,928	31,093	26,281
RBV+SOFx24w	137,667	137,592	139,288	164,536	135,697
GENOTYPE 1 vs PI-TT					
pIFN+RBV+SOFx12w	23,736	23,662	23,598	27,953	24,499
RBV+SOFx24w	dom. opt.	dom. opt.	dom. opt.	dom. opt.	dom. opt.
GENOTYPE 2 vs pIFN+RBV					
RBV+SOFx12w	71,260	71,185	71,955	85,341	70,972
GENOTYPE 3 vs pIFN+RBV					
pIFN+RBV+SOFx12w	34,930	34,854	35,114	41,991	35,341
RBV+SOFx24w	83,268	83,192	84,145	99,949	82,630

PRE TREATED

GENOTYPE 2 vs pIFN+RBV					
RBV+SOFx12w	46,142	46,067	46,479	55,199	46,062
GENOTYPE 3 vs pIFN+RBV					
pIFN+RBV+SOFx12w	38,918	38,842	39,156	46,662	39,387
RBV+SOFx24w	107,853	107,778	109,063	129,045	106,673

CIRR.: cirrhosis; dom. opt.: dominated option; HEP.: hepatitis; HRQL: health related quality of life values; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; PI: protease inhibitor; pIFN: peg-interferon; PI: protease inhibitor; QALY: quality adjusted life years; RBV: ribavirin; SoC: standard of care; SOF: sofosbuvir; TR.: transition; TRANSPL.: transplant; TT: triple therapy. *: Length of dual therapy with pIFN+RBV according to standard of care used in base case analysis

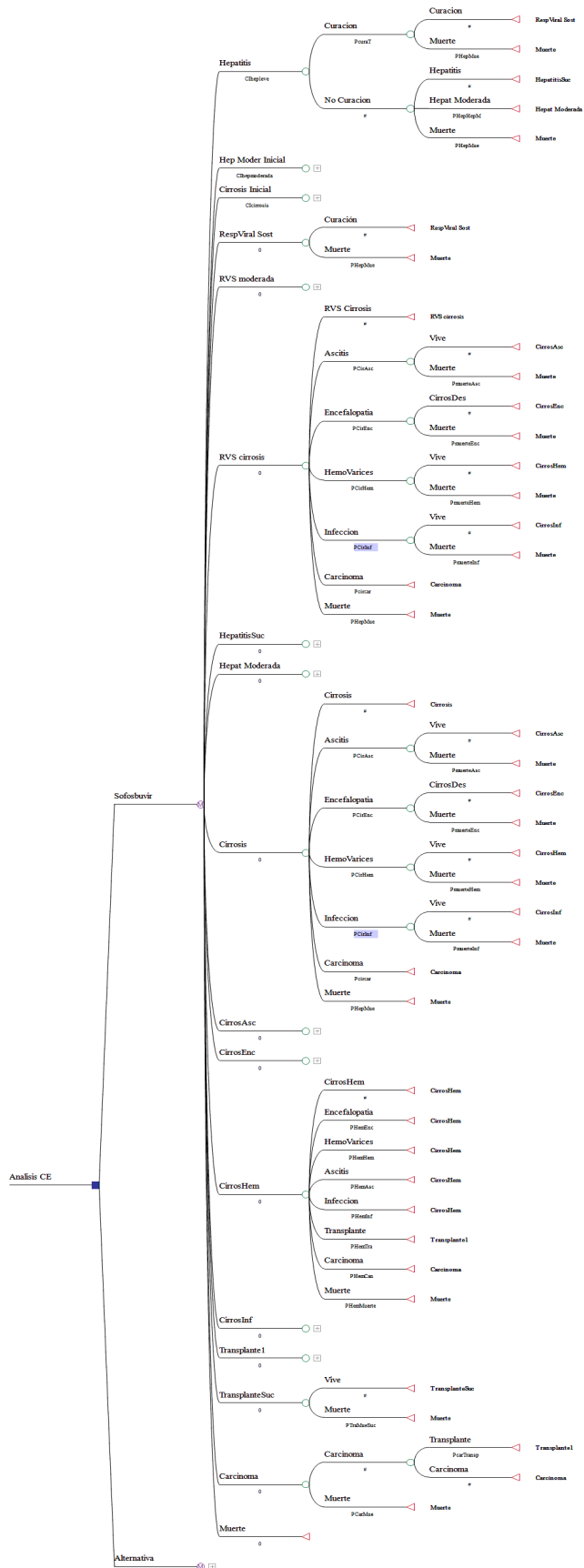
Table 12. Results for a cohort of cirrhotic genotype 1 naive patients.

Therapeutic Options	SVR % (n/N)	Total* drug Costs (€2013)	Total QALYs	Total Costs (€2013)	ICER (€/QALY)	PSA % threshold < €40,000/QALY
pIFN+RBV+SOFx12w	79.6 (43/54)	53,705	10.20	71,388	16,021	99%
PI-TT	55.6 (35/63)	39,613	9.33	57,356	-	-

*: Total drug cost (including monitoring cost)

ICER: incremental cost-effectiveness ratio; pIFN: peg-interferon; PSA: probabilistic sensitivity analysis; QALY: quality adjusted life years; RBV: ribavirine; SOF: sofosbuvir; SVR: sustained virological response; PI: protease inhibitor; TT: triple therapy; w: week.

Figure 1. Chronic Hepatitis C Markov model in DATA TreeAge.



Publicación 2

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. 16(2):285-94.

5.1.2 Análisis coste-efectividad de simeprevir con daclatasvir en pacientes naïve genotipo 1b no cirróticos con Hepatitis C crónica

Como se ha comentado anteriormente, la prevalencia de los diferentes genotipos del VHC varía enormemente de unos países a otros. Recientemente, el Grupo de estudio de Hepatitis de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica ha elaborado un mapa de la prevalencia de los distintos genotipos virales en España, a partir de las muestras recibidas de más de 15.000 pacientes (Navarro et al. 2016). Aproximadamente el 70% de los pacientes infectados en España presentaba el genotipo 1, siendo mayoritario el subtipo 1b frente al subtipo 1a. Resultados similares se obtuvieron en el estudio publicado por Ramos-Sánchez (2011), donde se realizó de forma retrospectiva el genotipado de 1.074 muestras recibidas en el laboratorio del Hospital Universitario Río Hortega. En este estudio se observó que el 69% de los pacientes estaban infectados por el VHC genotipo 1, de los cuales el 60% era subtipo b.

Los elevados costes de adquisición de los fármacos para el tratamiento de la hepatitis C junto con las interacciones y contraindicaciones a nivel hepático y renal, hacen que sea conveniente disponer de distintas alternativas efectivas para el tratamiento de los pacientes. La combinación de SMV/DCV era una de las alternativas libres de interferón más atractivas desde este punto de vista una vez analizado el coste-efectividad de los esquemas basados en la utilización de SOF. Además, la elevada prevalencia del genotipo 1b en nuestro entorno hacía pertinente la realización de un estudio coste-efectividad analizando esta combinación.

En un contexto de restricción presupuestaria como el actual, es interesante el posicionamiento y la priorización de los tratamientos debido al elevado impacto presupuestario que suponen.

Opciones de tratamiento

El principal estudio que analizó la eficacia y seguridad de SMV/DCV en pacientes genotipo 1 es el ensayo clínico LEAGUE-1. En el momento de realización de este estudio farmacoeconómico sólo disponíamos de la comunicación enviada al *21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* (Zeuzem et al. 2014b). Posteriormente se publicó el trabajo completo (Zeuzem et al. 2016).

El estudio LEAGUE-1 presentó un diseño fase dos, aleatorizado, abierto, en el que se incluyeron 168 pacientes de los cuales 147 eran genotipo 1b. A todos los pacientes se les trató con 150 mg de SMV y 30 mg de DCV durante 12 semanas y se aleatorizaron dos grupos en función de la administración o no de RBV. La mayoría de los pacientes incluidos presentaban un grado de fibrosis F0-F2; solamente se incluyeron un 18% de pacientes cirróticos. Los pacientes que finalizaron las 12 semanas de tratamiento se volvieron a aleatorizar para finalizar el tratamiento o para continuar con el mismo esquema terapéutico durante 12 semanas más.

El 89% (40/45) de los pacientes naïve tratados con SMV/DCV durante 12 semanas y el 83% (38/46) de los tratados con SMV/DCV/RBV alcanzaron la RVS. Debido al pequeño tamaño de los subgrupos no se pudo analizar adecuadamente el impacto de la adición de RBV al tratamiento con SMV/DCV, exceptuando el subgrupo de pacientes pretratados con respuesta nula al tratamiento previo. En este subgrupo, los pacientes tratados con la doble terapia SMV/DCV alcanzaron una RVS del 78,6% (11/14) y en los tratados con la triple terapia añadiendo RBV se obtuvo una RVS del 93,8% (15/16). La publicación de forma agregada de los resultados de los pacientes cirróticos tratados durante 12 y 24 semanas, no permitió obtener la evidencia suficiente en este subgrupo de pacientes.

En función de los resultados obtenidos en el estudio LEAGUE-1 solo se realizó el análisis coste-efectividad en el subgrupo de pacientes naïve genotipo 1b. Como comparador se seleccionó la triple terapia guiada por respuesta con BOC y TEL, en base a las recomendaciones publicadas por la Agencia Española del Medicamento (2014b).

Estimación de los costes

Los costes de adquisición de los medicamentos se obtuvieron en función del precio de financiación para el Sistema Nacional de Salud y de los descuentos oficiales, exceptuando la RBV a la que se le aplicó un descuento derivado de la existencia de medicamentos genéricos.

El esquema de tratamiento con SMV/DCV no incluye reglas de parada, hecho que facilitó la estimación de los costes de tratamiento.

Utilizando como referencia el artículo publicado por Blázquez et al (2013) para calcular los costes de tratamiento con BOC/pegIFN/RBV, se consideró que el 10% de los pacientes interrumpían el tratamiento en la semana 24, el 61% recibían tratamiento durante 32 semanas y el 29% restante durante 48 semanas. Los costes de tratamiento de TEL/pegIFN/RBV se calcularon considerando que el 2,2% de los pacientes abandonaban el tratamiento en la semana 4, el 8,3% en la semana 12 y el 58,4% y el 35,3% eran tratados durante 24 y 48 semanas, respectivamente.

En base a la buena tolerancia obtenida por la combinación SMV/DCV durante la realización de los ensayos clínicos, se consideró no incluir los costes derivados del tratamiento de las reacciones adversas para esta combinación. Por el contrario, para el tratamiento basado en inhibidores de la proteasa (BOC y TEL), sí se consideraron los costes de los efectos adversos.

Como en el estudio previamente comentado (Publicación 1), los costes para cada estado de salud y los costes de transición entre estados se obtuvieron del sistema de contabilidad analítica del Servicio Vasco de Salud – Osakidetza.

Resultados

Considerando un umbral de eficiencia para el RCEI de 40.000 €/AVAC, la combinación de SMV/DCV fue coste-efectiva tanto frente a la triple terapia con BOC como frente a la triple terapia con TEL. En comparación con BOC y TEL, el tratamiento con SMV/DCV obtuvo RCEI de 28.524 €/AVAC y 23.774 €/AVAC, respectivamente.

Discusión

Teniendo en cuenta el bajo número de pacientes incluidos en el estudio LEAGUE-1 y las posibles diferencias de efectividad entre los ensayos clínicos y la práctica clínica real, se realizó un análisis de sensibilidad modificando la RVS obtenida por la combinación SMV/DCV un 5%. Ni la variación de la eficacia de la combinación de SMV/DCV, ni la aplicación de descuentos comerciales variaron el resultado del análisis. El retraso en el inicio del tratamiento incrementó el RCEI, superando el umbral a partir de los 70 años.

La combinación de SMV/DCV comparada con los inhibidores de la proteasa de primera generación, puede considerarse una alternativa coste-efectiva en los pacientes naïve, genotipo 1b, no cirróticos. Disponer de distintas alternativas coste-efectivas puede incrementar la competencia reduciendo su coste y el impacto presupuestario.

En el momento de llevar a cabo nuestro análisis existía un condicionante adicional en el escenario español, y es que los laboratorios que comercializaban SMV y DCV, habían negociado un “techo de gasto” con el Ministerio de Sanidad, lo que aportaba a dicha

combinación un atractivo económico añadido. Desde el punto de vista de la eficacia, existe evidencia de que en pacientes seleccionados genotipo 1b sin variantes asociadas a resistencia (VARs), aportaba una eficacia óptima, y además existía un ensayo clínico en curso. La ausencia de VARs era un condicionante imprescindible considerando en la baja barrera genética de ambos fármacos. En cualquier caso, la publicación de nuestro trabajo tuvo una coincidencia temporal con la interrupción del ensayo, y la combinación SMV/DCV no fue promocionada comercialmente. De hecho, su uso en la práctica clínica se limitó a pocos casos de pacientes genotipo 1b con función renal limitada.

Cost-effectiveness analysis of simeprevir with daclatasvir for non-cirrhotic genotype-1b-naïve patients plus chronic hepatitis C

Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. Early online, 1–10 (2015)

Vicente Gimeno-Ballester*^{1,4},
Javier Mar² and
Ramón San Miguel^{3,4}

¹Hospital Universitario Miguel Servet-Pharmacy Department, Isabel la Católica 1–3, Zaragoza, Zaragoza 50009, Spain

²Hospital Alto Deba-Clinical Management Service, Mondragón, Spain

³Complejo Hospitalario de Navarra-Pharmacy Department, Pamplona, Spain

⁴Faculty of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain

*Author for correspondence: elfarmacutic@gmail.com

Background: The cost of interferon-free combination therapies remains high to provide widespread access to treatment, regardless of fibrosis stage. **Aim:** To estimate the cost-effectiveness of simeprevir/daclatasvir (SMV/DCV) therapy in treatment-naïve chronic hepatitis C genotype-1b patients with moderate fibrosis. **Methods:** A Markov model was developed to simulate the natural history of chronic hepatitis C progression. The model estimated lifetime healthcare costs and quality-adjusted life-years (QALY) for a cohort of patients from the Spanish National Healthcare System perspective. The cost-effectiveness threshold considered was €40,000/QALY. The treatment strategies analyzed were SMV/DCV, peginterferon/ribavirin/telaprevir, and peginterferon/ribavirin/boceprevir. A sensitivity analysis was carried out. **Results:** The incremental cost-effectiveness ratios of the SMV/DCV strategy were €23,774/QALY and €28,524/QALY compared with that of telaprevir or boceprevir triple therapy, respectively, for genotype-1b patients with moderate fibrosis. **Conclusions:** SMV/DCV combination compared with the standard of care previous to the arrival of second-generation direct-acting antivirals fell below generally accepted willingness-to-pay threshold. Results obtained should be supported by ongoing clinical trials.

KEYWORDS: boceprevir • chronic hepatitis C • cost-effectiveness • daclatasvir • direct acting antivirals • pegylated interferon • protease inhibitors • ribavirin • simeprevir • telaprevir

Hepatitis C virus infection (HCV) is the main cause of chronic hepatic disease and the leading indication for liver transplantation [1].

The most prevalent region in Europe for chronic infection with the HCV is the south, but there are important fluctuations among countries with respect to genotype distribution. The most common genotype in Europe is genotype-1b, unlike in the USA, where genotype-1a is more common [2]. In Spain, 69% of patients with chronic infection with the HCV are infected by genotype 1, ≈63% of which is subtype 1b [3].

The aim of pharmacologic treatment is to achieve the sustained viral response (SVR), defined as the absence of viremia 12 weeks after treatment has ended. Most relapses occur in the first month after the end of treatment.

Hence, the result after 12 weeks is in accordance with the result obtained 24 weeks after treatment, which has been the cutoff used in studies carried out in the past [4].

Treatment with peginterferon (pIFN) and ribavirin (RBV) was the standard of care (SoC) for more than a decade until the licensing of boceprevir (BOC) and telaprevir (TEL). The addition of BOC or TEL to treatment resulted in considerable enhancement of SVR rates but the safety profile worsened, along with an increase in disease progression [5,6].

Sofosbuvir (SOF), simeprevir (SMV), and daclatasvir (DCV) are a new generation of direct-acting antivirals (DAAs). The main features are a SVR over 90% in some populations, the possibility of use of an interferon-free regimen, and a potential treatment length reduction

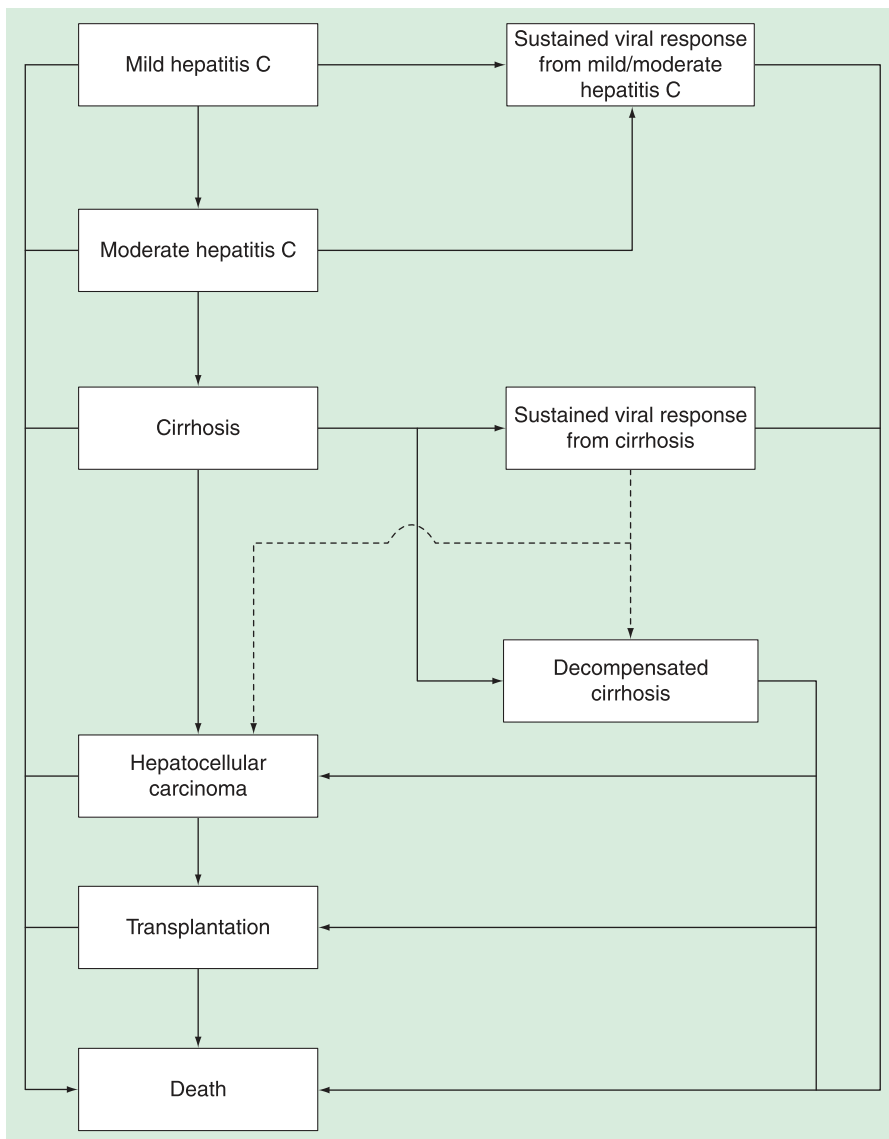


Figure 1. Chronic hepatitis C Markov model.

to 12 weeks. Treatment must be tailored to the patient (including virologic features). Accessibility to treatment according to the healthcare environment is extremely important.

The cost of such interferon-free combination therapies is €60,000–180,000 depending on the regimen and treatment duration [7]. However, the financed cost can be considerably lower in some public health systems.

Economic restrictions are a relevant factor in treatment selection. Treatment selection may have a particularly important bearing on healthcare resources consumption during antiviral therapy [8]. The budgetary impact is the main barrier to access to these new therapeutic options, so treatment for patients with low-grade fibrosis has been delayed in some healthcare systems. The high cost of treatment combinations means that treatment is not available to a large proportion of patients who could benefit from it [9–11]. It seems rational to give priority to patients with greater disease progression [12]. However, extending the treatment

to patients with mild fibrosis (grade 1–2), in which it shows greater effectiveness [13], is also reasonable.

Instead of subordination of treatment onset according to the progression of fibrosis, strategies that may have a lower budgetary impact in selected subpopulation could be investigated. Treatment with SMV/DCV has been used in patients with genotype-1b at a lower cost than for other oral combinations. Studies have shown promising results, with a SVR ≈90% (although the quality of evidence is limited). Clinical trials using SMV/DCV are in progress and, if its effectiveness can be confirmed, such treatment could be labeled in SmPC.

In recent years, the speed with which new therapeutic options have been developed for individuals with chronic infection with the HCV has created a need for cost–effectiveness studies.

The aim of this study is to ascertain the cost–effectiveness of SMV/DCV therapy in treatment-naïve chronic hepatitis C (CHC) genotype-1b patients with moderate fibrosis based on the results of clinical trials.

Methods

Study design & analytical methods

A Markov model was created to estimate the cost and health outcomes from initiation of treatment with a lifelong time horizon (FIGURE 1). The duration of the cycle was 3 months. This length provides a better adjust to the disease progression than 1 year duration. A half-cycle correction was

made based on recommendations [14]. The model was developed using Pro 2014 Software (TreeAge, Williamstown, MA).

The study was undertaken from the perspective of the Spanish National Healthcare System. A threshold limit of €40,000/quality-adjusted life-year (QALY) was established for cost–effectiveness [15] – this is the generally accepted value. The annual discount rate assumed for the costs and benefits was 3%, as recommended in the literature [16]. All costs were actualized to February 2015.

A combination of SMV/DCV in treatment-naïve CHC genotype-1 patients with moderate fibrosis was compared with two therapeutic alternatives: BOC/PEG/RBV and TEL/PEG/RBV. The incremental cost–effectiveness ratio (ICER) was calculated.

A cohort with ‘moderate’ fibrosis was selected because they could be candidates once patients with more severe CHC had been already treated.

Table 1. Therapeutic options.

Therapeutic option	SVR		PSA distribution (α , β)	Disutility	Drug cost (€ 2015)	Monitoring cost (€ 2015)	Total cost (€ 2015)	Source
	n/N (%)	CI (95%)						
SIM/DCV × 12 w	40/45 (89)	0.76–0.95	(40, 5)	0.0	€57,477	€810	€58,287	[17]
pIFN/RBV/BOC [†]	140/209 (67)	0.60–0.73	(140, 69)	–0.019	€26,034	€2308	€28,342	[6,19]
SIM/DCV × 12 w	40/45 (89)	0.76–0.95	(40, 5)	0.0	€57,477	€810	€58,287	[17]
pIFN + RBV + TEL [†]	99/145 (68)	0.60–0.75	(99, 46)	–0.008	€33,601	€1208	€34,809	[5,19]

[†]Ile28B-guided therapy: pIFN + RBV for Ile28B-CC patients and pIFN + RBV + protease inhibitor for Ile28B-CT y TT.
BOC: Boceprevir; CI: Confidence interval; DCV: Daclatasvir; pIFN: Peginterferon; PSA: Probabilistic sensitivity analysis; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SVR: Sustained virological response; TEL: Telaprevir.

Treatment strategies

The initial cohort of patients was defined according to the baseline characteristics of patients in clinical trial: 54 years of age with moderate fibrosis (grade 2–3) [17]. A cohort of treatment-naïve genotype-1b CHC patients in the LEAGUE-1 study was selected to evaluate the efficacy of SMV/DCV [17].

SVR figures for 12 weeks after completion of treatment (SVR12) was 89% in naïve patients treated for 12 weeks irrespective of RBV administration. A control group was not included, similar to that for other clinical trials using DAAs.

The SMV/DCV combination was well tolerated. An increased level of bilirubin was the most common adverse

reaction (particularly when used with RBV) but was not clinically significant.

RBV/pIFN combinations with BOC or TEL were selected as control groups. These therapeutic options were considered to be the standard of care when treating genotype-1b patients before second-generation DDAs were provided (TABLE 1).

Costs

The costs estimations were analyzed taking into account the regimen consisting of SMV 150 mg and DCV 30 mg once daily for 12 weeks. The drugs costs, the adverse reactions costs, and the medical monitoring costs were included in the model. The drugs costs were obtained from the Health Ministry

Table 2. Markov model transition probabilities.

Study (year)	From	To	Baseline annual % (range)	PSA distribution (P1, P2) [†]	Ref.	
Townsend <i>et al.</i> (2011)	Mild hepatitis	Moderate hepatitis	3.70	β (12, 1267)	[23]	
		Death	Mortality by age	–	INE	
Townsend <i>et al.</i> (2011)	Moderate hepatitis	Comp. cirr	5.10	β (23, 1746)	[23]	
		Death	Mortality by age	–	INE	
		SVR mild/moderate	Death	Mortality by age	–	INE
		SVR cirrhosis	Death	Mortality by age	–	INE
Cardoso <i>et al.</i> (2010) Veldt <i>et al.</i> (2007)		Decomp. cirr	1.00	–	[24,25]	
Cardoso <i>et al.</i> (2010) Veldt <i>et al.</i> (2007)		HCC	0.50	–	[24,25]	
Fattovich <i>et al.</i> (1997)	Comp. cirr	Decomp. cirr.	4.00	β (14, 1365)	[26]	
		HCC	1.40	–		
Fattovich <i>et al.</i> (1997)	HCC	Death	42.70	β (76, 504)	[26]	
		Transplant	2.00	β (7.1, 1402)		
Fattovich <i>et al.</i> (1997)	Transpl.1st year Transpl. Next.	Death	15.00	–	[26]	
		Death	3.00	–		

[†]PSA parameters are adjusted to quarterly values, as used in the model.
Comp. cirr: Compensated cirrhosis; Decomp cirr: Decompensated cirrhosis; HCC: Hepatocarcinoma; INE: Instituto Nacional de Estadística; P1: Parameter 1; P2: Parameter 2; PSA: Probabilistic sensitivity analysis; SVR: Sustained virological response; Transpl: Transplant.

Table 3. HRQL inputs.

Health state	HRQL (QALYs)		Therapy disutility (QALYs)	
	Baseline (range)	PSA (P1,P2) [†]		
Mildhep	0.77	β (480, 143.38)		
SVR mild	0.82	β (52, 12.7)	SIM/DCV × 12 w	-0.000
Moderate hep	0.66	β (165, 90.15)		
SVR mod	0.77	β (130, 38.8)		
Cirrhosis	0.55	β (50, 40.91)	BOC triple therapy	-0.019
SVR cirrhosis	0.61	β (110, 64)		
Decomp. cirr	0.45	β (110, 134.44)		
HCC	0.45	β (110, 134.44)	TEL triple therapy	-0.008
Transpl. 1 styr	0.45	β (110, 134.44)		
Transpl. next	0.45	β (110, 134.44)		

[†]PSA parameters are adjusted to trimester values, as used in the model.

BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; Decomp cirr: Decompensated cirrhosis; HCC: Hepatocarcinoma; hep: Hepatitis; P1: Parameter 1; P2: Parameter 2; PSA: Probabilistic sensitivity analysis; QALYs: Quality-adjusted life-years; SIM: Simeprevir; SVR: Sustained virological response; TEL: Telaprevir; Transpl: Transplant; w: week; yr: Year 2.

database except for RBV and pIFN because there are therapeutic alternatives available subjected to considerable discounts [18]. Costs were calculated based on the regimens in the clinical trials and summary of product characteristics, and assuming perfect adherence to treatment (TABLE 1). Acquisition costs were identical for preparations of 30 and 60 mg DCV. With regard to the control group, estimations have been previously described in depth [7,19]. Costs of RBV and pIFN were estimated from a daily dose of 1000 mg RBV and a weekly dose of 180 mg pIFN alfa-2a (ADVANCE study) or 100 µg pIFN alfa-2b (SPRINT-2 study) [5,6].

Adverse reactions led to increments in treatment costs because of, for example, medical tests/visits, drug prescriptions, and hospital admissions. Only the side effects with impact on total cost were considered that was associated with the control group (BOC and TEL regimes) and not the SMV/DCV regimen.

Monitoring costs were estimated based on the healthcare resources spent during treatment and according to detailed calculations described previously [19–22]. Costs of disease progression were obtained from the accounting system of the Basque

Health Service by discriminating between ‘transition costs’ and ‘state costs’.

Markov model & transition probabilities

Transition probabilities have been used widely in published models. They were obtained from the literature and by revision by Townsend *et al.* (TABLE 2) [7,19–30].

For patients who achieved a SVR from mild/moderate CHC, the prevalence of disease progression was compared with that for the general population without CHC. By contrast, it was considered that CHC could progress despite achievement of a SVR in cirrhotic patients. However, the probability of transition would be lower if a SVR could be achieved [24,25].

The patients were classified according to the first hepatic decompensation: ascites; hepatic encephalopathy; gastrointestinal hemorrhage due to portal hypertension; and severe bacterial infection [31]. Based on this classification, the probabilities of death, hepatocellular carcinoma and liver transplantation were calculated. The potential patients for liver transplantation could have decompensated cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Indeed, a large proportion of liver transplants are due to hepatocellular carcinoma [29].

Table 4. Incremental cost–effectiveness ratios for different treatment strategies.

Therapeutic option	Total QALYs	Total costs (€2015)	ICER (€/QALY)	PSA % threshold < €40,000/QALY
SIM/DCV	14.15	61,709	23,774	80%
TEL/pIFN/RBV	13.28	41,021		
SIM/DCV	14.15	61,709	28,524	86%
BOC/pIFN/RBV	13.21	34,896		

BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; ICER: Incremental cost–effectiveness ratio; pIFN: Peginterferon; PSA: Probabilistic sensitivity analysis; QALY: Quality-adjusted life-year RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; TEL: Telaprevir.

Quality of life

Costs, life years gained, and QALYs were estimated for each therapeutic option from data on mortality, morbidity, and quality of life. A lack of direct data from the Spanish population led us to consider ‘utilities’ obtained from a sample of UK patients using the EuroQoL Quality of Life Scale (EQ-5D) and Time Trade-Off method [19,32–34]. Different utility values were applied to patients who achieved a

SVR according to the health state from which they were obtained (TABLE 3) [33,34].

Therapy disutility can be defined as the degree to which quality of life fails due to the treatment. Disutility derived from treatment side effects was considered. In the absence of comparative data among the treatment options, the disutility associated with pIFN/RBV published by Grieve *et al.* used in previous studies [7,19,32] was employed.

Sensitivity analyses

Deterministic sensitivity analyses were carried out to assess the influence of selected variables in the base case and their impact on the cost-effectiveness analysis (CEA).

We examined the effects of initiating treatment at different ages (30–70 years) and a lower grade of fibrosis in the original cohort. ICER estimation was performed for a relative SVR modification of ±5% for the SMV/DCV regimen; so both scenarios are justified. In the former case, an increase of DCV dose to 60 mg could be associated with SVR enhancement [35,36]. In the latter case, the efficacy reduction would be supported by the utilization of these drugs in the real-world setting.

Different settings were developed by varying the probability of transition from ‘moderate hepatitis’ to ‘cirrhosis’. Maximum and minimum values reported by Townsend *et al.* [23] were selected. The acquisition costs of SMV and DCV were modified considering a reduction of 20 and 40%, respectively. This scenario is feasible in view of the reduction of the ‘financed’ price in comparison with the ‘notified’ price (official) for most drugs used for CHC treatment [37]. According to published guidelines, the discount rate was 0–5% [16].

Probabilistic analyses were undertaken using a Monte Carlo simulation using 1000 iterations on the basis of guidelines set by the International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research [38]. The cost-effectiveness plan and acceptability curve were plotted with the results obtained. Results were arranged in accordance with the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards Statement [39].

Additional information is detailed in the TECHNICAL ANNEX [supplementary material can be found online at www.informahealthcare.com/suppl/14737167.2015.1081061].

Results

Base-case analyses

Comparative results between SMV/DCV and other treatment options in treatment-naïve genotype-1b patients are shown in TABLE 4. They ranged between €23,774/QALY and €28,524/QALY depending on the selected comparator. Obtained data were below the €40,000/QALY threshold.

Sensitivity analyses

‘Deterministic sensitivity analyses’ show the influence of one variable modification on ICER, showing those results in TABLE 5. For CHC, treatment outcomes are obtained over the long term. Hence, an increase in age at treatment initiation increases the cost of QALY. In this study, the cost-effectiveness

Table 5. Sensitivity analyses.

	ICER of therapeutic option versus SoC (€/QALY)												
	Relative effectiveness SIM/DCV		Age at the start treatment			Tr. hep. tocirr.		SIM/DCV cost (€)		Discount rate			
	<5%	>5%	30	40	50	60	70	3.2	7.3	-20%	-40%	0%	5%
SIM/DCV versus TEL/pIFN/RBV	31,204	18,992	12,635	15,598	20,719	30,210	49,785	28,842	20,441	10,564	dom. opt	11,992	39,709
SIM/DCV versus BOC/pIFN/RB	36,456	23,244	15,339	18,867	24,924	36,084	58,961	34,363	24,674	16,295	4,065	14,786	47,133

BOC: Boceprevir; cirr: Cirrhosis; DCV: Daclatasvir; dom opt: Dominated option; hep: Hepatitis; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; pIFN: Peginterferon; QALY: Quality-adjusted life-year; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SoC: standard of care; TEL: Telaprevir; Tr: Transition.

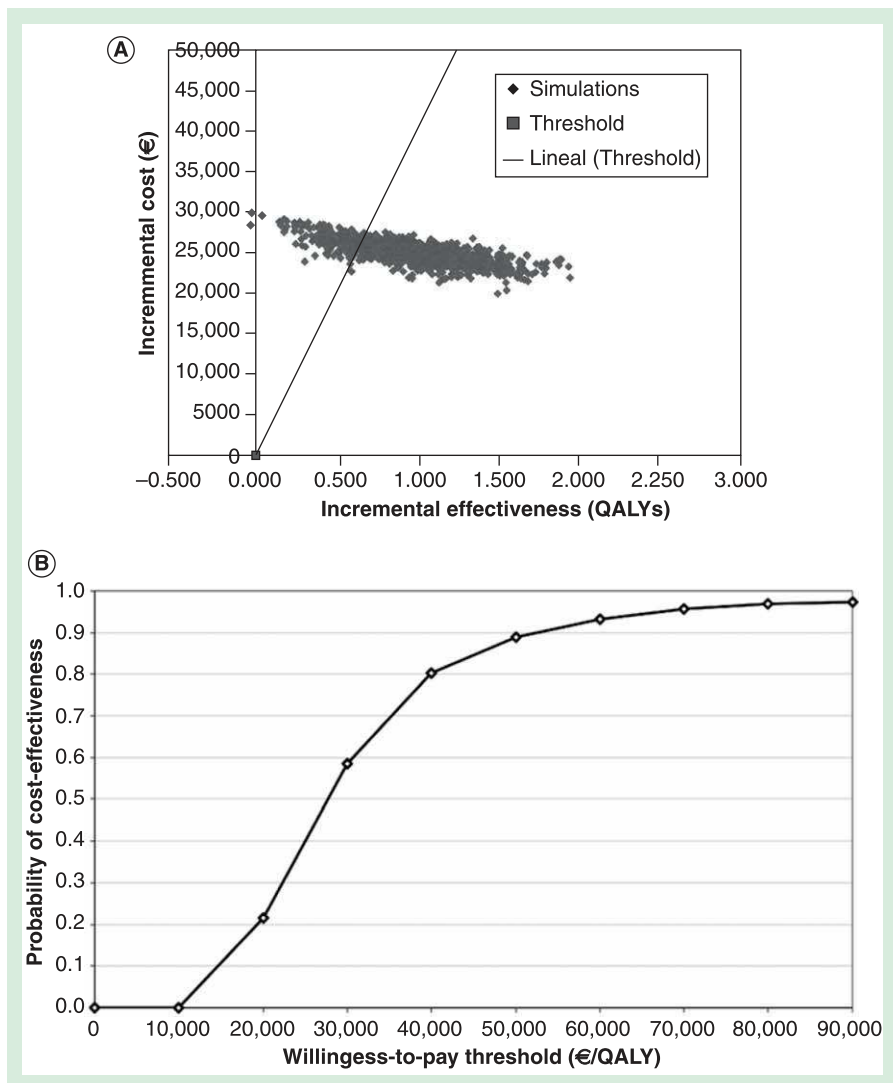


Figure 2. “Cost-effectiveness” plane and “acceptability curve” comparing SIM/DCV for 12 weeks versus TEL/pIFN/RBV.

threshold was exceeded only when the age was >70 years. The probability of transition to cirrhosis did not affect the result significantly.

Reduction in acquisition costs for SMV/DCV would have a relevant impact on the outcomes of analyses. In particular, the TEL/pIFN/RBV combination would be dominated by SMV/DCV if the acquisition costs decreased by 40%.

Modification in the discount rate influenced the base case. This finding is consistent with the evolution of CHC whereby the costs are incurred at the beginning and the benefits are generated in the medium-to-long term.

‘Probabilistic sensitivity analyses’ showed that 80% of simulations were below the cost-effectiveness threshold when the SMV/DCV regimen was compared with TEL/pIFN/RBV. These results were similar to those obtained on comparison of SMV/DCV with BOC/pIFN/RBV, in which 86% of simulations were below the cost-effectiveness threshold (FIGURES 2 & 3).

Discussion

One of the greatest challenges of CHC treatment is to find short-course regimens with high efficacy and good tolerance [40]. This study suggests that treatment of genotype-1b patients with moderate fibrosis with SMV/DCV could be considered efficient. The ICER compared with TEL/pIFN/RBV was €23,774/QALY and that with BOC/pIFN/RBV was €28,524/QALY. Both figures were below the threshold in our context. The univariate analysis positioned the ICER below the threshold even though the SVR for SMV/MCV decreased by 5% compared with the figures obtained in the clinical trials or the treatment initiation extended to subjects aged ≈60 years.

Achieving a value below the cost-effectiveness threshold is not the only relevant factor to implement a healthcare intervention: disease prevalence and analyses of budgetary impact are also very important. Genotype-1b is the most prevalent genotype in the Spanish population. Treatment was limited to patients who were treatment-naïve, had moderate fibrosis, and without previous resistance. Nevertheless, the target population would be considerable. If this therapeutic option is included in SmPC and acquisition costs remain lower than those for other treatments, it is highly probable that the budget impact decreases. This strategy could be reinforced if the data from the COMMIT trial are better than the results reported by the LEAGUE trial, which would probably be due to several factors

(e.g., a less heterogeneous population, DCV dose of 60 mg).

With respect to the ‘off-label’ use, the SMV/DCV combination has had its role for patients with highly reduced renal function because neither drug is affected by renal clearance [41,42]. This combination could be an alternative in patients with impairment of renal function if SOF is contraindicated [43]. Moreover, interactions between SMV and DCV are not clinically relevant with immunosuppressive treatments [44]. SMV/DCV could be useful in patients undergoing renal transplantation, which is being studied in a Phase II trial [45].

One important aspect related directly to lack of adherence and therapeutic failure is the toxicity associated with treatment [46]. The safety profile of SMV/DCV with or without RBV does not seem to be comparable with strategies that include BOC and TEL. Disutility associated with protease inhibitor regimens did not influence ICER results derived from

the short length of treatment compared with the patient's lifelong time horizon. However, poor tolerance to first-generation DAAs has been confirmed. Indeed, this study includes a reduction in quality of life during the treatment period, as well as increments in the treatment and monitoring costs of adverse reactions for the options based on BOC and TEL.

The main limitation of our study was that our results were supported by SVR percentages from a clinical trial with high clinical heterogeneity and a small number of patients in the treatment groups. Also, the DCV dose in the clinical trial was 30 mg due to a potential interaction with SMV. However, clinical relevance of this interaction was not perceived.

Therefore, CEA results would be subject to confirmation of the SVR rates in COMMIT CT (which is in progress) [35]. This trial reduces clinical heterogeneity because it limits enrollment to treatment-naïve genotype-1b patients with advanced fibrosis and without previous resistance to SMV/DCV. The relevance of determination of resistance is based on the association of two drugs with low genetic barrier, such as SMV and DCV. Also, the COMMIT study uses a DCV dose of 60 mg, which is the commonly used dose in clinical practice.

Other study limitations are the use of 'health-related quality of life' data obtained from UK population or the lack of efficacy data of this therapeutic strategy for the HIV coinfecting patients.

Arrival of new DAAs such as SMV and SOF heralded the disappearance of BOC and TEL justified by the problems associated with drug safety. Even though they represent a new approach to CHC therapy, their stay on the therapeutic armamentarium has been extremely short. Arrival of SOF/ledipasvir or ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with dasabuvir can generate the same situation to SMV or DCV. In this case, neither safety problems nor efficacy figures could be argued because they are well tolerated and have become part of short-term regimens without pIFN.

Access to safe and efficacious drugs can encourage competition and could reduce the acquisition costs of available DAAs and new drugs. This scenario is important in any setting, but more so in the context of budgetary constraints. Costs of combinations of SOF/SMV or SOF/DCV were ≈20% higher than that for the SMV/DCV combination using official prices (notified prices). In the short term, the costs of drugs are highly volatile because the financing prices are reduced by the healthcare

system as a result of market competition associated with new treatments.

The implementation of a CEA in research for new drugs is a rational demand [47]. They provide the perspective of efficiency on authorization as well as information for therapeutic positioning and prioritization. In the case of CHC, budgetary constraints remain a barrier to treatment and force prioritization among patients who are candidates for treatment. The implementation of a CEA for SMV/DCV is appropriate despite the associated uncertainty and its non-inclusion in the SmPC [48].

When the SVR was 50–70%, it was convenient to transform a surrogate variable of SVR in an outcome that allowed us to evaluate the 'real' impact of treatment. The parameters most widely used were the QALY and life years gained. Mathematical models can transform the intermediate measures into final results, and they contribute relevant information about the potential health outcomes of treatments. Results of use of

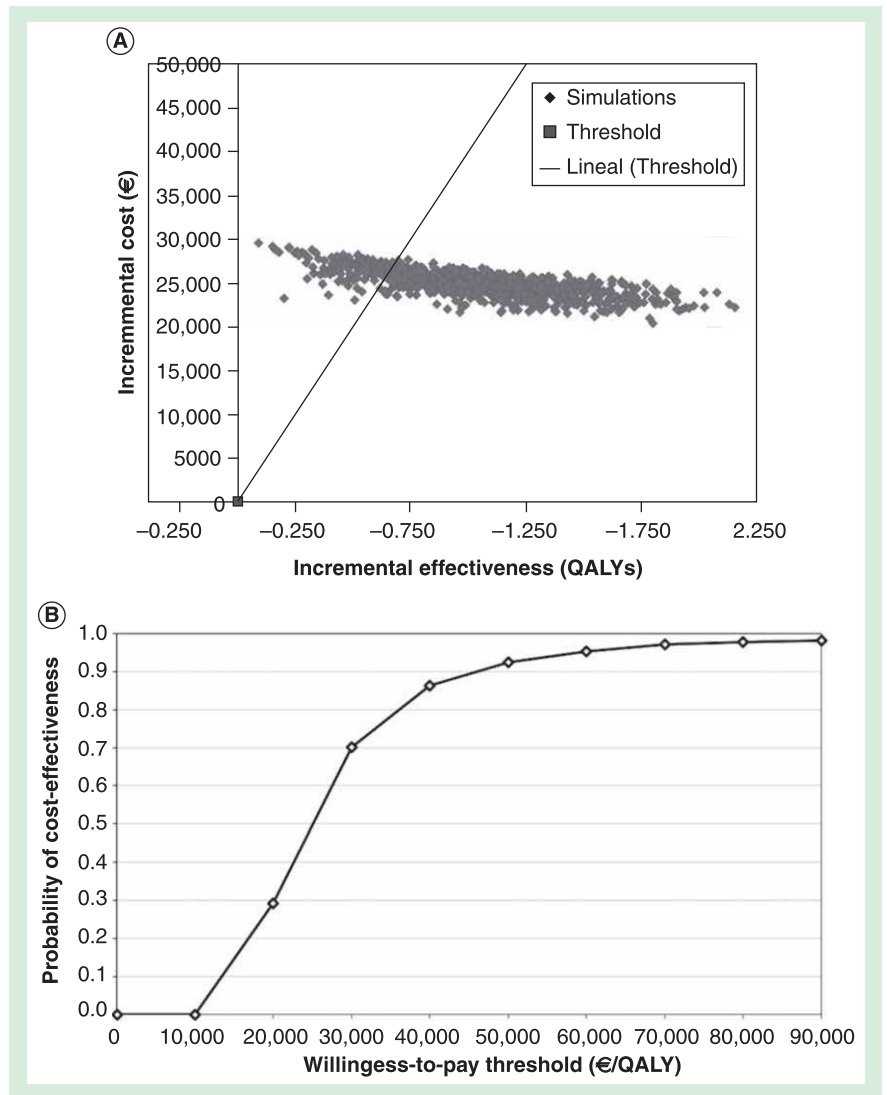


Figure 3. "Cost-effectiveness" plane and "acceptability curve" comparing SIM/DCV for 12 weeks versus BOC/pIFN/RBV.

second-generation DAAs without pIFN achieved a SVR >90% (in some subgroups it was ≈100%). With these figures, the need for models to transform subrogate variables into QALYs may be sidelined. Cost-minimization analyses could provide relevant data to aid decision making [16] as long as there are no differences regarding tolerance, interactions, length of treatment or posology.

In this respect, analyses of the budgetary impact could be useful but requires the use of multi-cohort models, which are more complex. The main purpose should be to assess the strategies of treatment prioritization in different populations, as well as the access to drugs in the hidden population (when they have been identified) [49]. Such data may help in prioritizing treatments.

This study demonstrated that a SMV/DCV fell below the efficiency threshold considered in our setting and is a cost-effective option in the treatment-naïve genotype-1b CHC patients with moderate fibrosis.

Commentary

BOC and TEL license supposed a deep change in CHC treatment. These two drugs led to a reduction in the length of treatment to 24 weeks and increase in the SVR rates in genotype-1 CHC patients, at the expense of a rise in drug adverse reactions.

The use of BOC and TEL in clinical practice was very short due to the arrival of second-generation DAAs. These drugs were more efficacious, with a better safety profile and a shorter course of treatment.

The budgetary impact that involves the new DAAs formulary inclusion is a key issue that becomes more relevant during economic crisis as the current period. The high budgetary impact has carried to the establishment of prioritization programs, to find the greatest benefit. These new treatments, unlike interferon including regimes, are highly demanded by a large proportion of the patients. As a consequence, an ethic debate has been opened to select the patients who should be treated and those who would have to wait.

The search of efficient combinations, with ICERs below the cost-effectiveness threshold and lower budgetary impact, led us to consider this analysis. The SMV/DCV combination would allow extending treatment to a large number of patients, derived from the lower acquisition costs. However, the use of this therapeutic option is conditional upon efficacy data confirmation in the ongoing CTs.

The accomplishment of CEA preceding treatments license allows payers to speed up decision-making regarding

treatment reimbursement and acquisition of new health-care technologies.

Future perspective

CHC treatment has experienced a revolution in the past few years. Nowadays, the number of therapeutic options has increased considerably, with SVR rates exceeding 90% in most patient subgroups. In the next decade, CHC treatment is likely to be different to what we already have available.

The current trends are the search of drugs combinations with a good safety profile and short-term treatment duration. It is expected to find regimes that can reduce the length of treatment to 6–8 weeks. Moreover, there are already available co-formulations of certain drugs in one single tablet with a QD administration.

The new DAAs have come along with an acquisition cost increment. As a result, there are healthcare systems that prioritize the treatment for the patients with advanced fibrosis or cirrhosis, postponing its utilization in mild-to-moderate cases. At this point, the estimated budgetary impact of CHC treatments will increase in the next years, derived from the treatment extension to patients with a less severe disease.

The acquisition costs of the currently licensed drugs are expected to fall in the short term, because of the competence among laboratories and the marketing of new upcoming drugs, as it could be observed with TEL and BOC. The treatment extension will be determined by the financial capacity to face the acquisition costs of these DAAs.

More evidence in renal impairment, co-infected, or transplant populations will help to establish a greater degree of accuracy on DAAs therapeutic positioning.

The establishment of patient registries can generate structures that will enable us to collect systematized data in 'real life' and the development of shared databases ('big data'). These knowledge networks will help us to obtain information in specific populations where the conduction of CTs is complicated and will allow to state new drugs value in health.

Financial & competing interests disclosure

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties. This manuscript represents the personal opinion of the authors and does not necessarily represent the views or policy of the Institutions they belong to.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

Key issues

- Second-generation direct-acting antivirals introduction represents an important therapeutic improvement for chronic hepatitis C treatment.
- Estimated incremental cost-effectiveness ratios of simeprevir/daclatasvir combination for genotype-1b patients with moderate fibrosis are situated below the cost-effectiveness threshold in comparison to boceprevir and telaprevir regimens.
- Regardless of the incremental cost-effectiveness ratio values, the financial burden considering the acquisition costs and its budgetary impact can compromise access to treatment.
- The rapid emergence of the new treatments for chronic hepatitis C makes necessary the accomplishment of a correct drug positioning by searching the most efficient therapy with the smallest budgetary impact.
- Simulation models are very interesting tools in pathologies such as chronic hepatitis C where the treatment costs are focused in the first 12 weeks and the benefits are obtained in the long term.

References

1. Akamatsu N, Sugawara Y. Liver transplantation and hepatitis C. *Int J Hepatol* 2012;2012:686135
2. EASL Clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60(2):392-420
3. Ramos-Sánchez M del C, Martín-Gil FJ. [Changes in the distribution of hepatitis C virus (HCV) genotypes over the 1999-2010 period in northern Valladolid, Spain]. *Rev Esp Salud Publica* 2011;85(2):227-30
4. Zeuzem S, Mensa FJ. Concordance between sustained virologic response week 12 (SVR12) and SVR24 in genotype 1 hepatitis C virus patients receiving interferon-free treatment in the SOUND-C2 study. *Hepatology* 2013;58(4):1516
5. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2405-16
6. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364(13):1195-206
7. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blázquez A, Mar J. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C. *Gut* 2015;64(8):1277-88
8. Akpo EIH, Cerri K, Kleintjens J. Predicting the impact of adverse events and treatment duration on medical resource utilization-related costs in hepatitis c genotype 1 treatment-naïve patients receiving antiviral therapy. *Pharmacoeconomics* 2015;33(4):409-22
9. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de sofosbuvir (Sovaldi®). 2014. Available from: <http://aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sofosbuvir-sovaldi.pdf> [Last accessed 25 January 2015]
10. Tice JA, Ollendorf DA, Chahal HS, et al. The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis C infection. 2014. Available from: www.ctaf.org/sites/default/files/assessments/CTAF_Hep_C_Apr14_final.pdf [Last accessed 15 March 2015]
11. Miller MH, Agarwal K, Austin A, et al. Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(12):1363-75
12. Aronsohn A, Jensen D. Distributive justice and the arrival of direct-acting antivirals: who should be first in line? *Hepatology* 2011;53(6):1789-91
13. Sociedad española de patología digestiva. The position of the sociedad española de patología digestiva on the current situation of hepatitis C management in Spain. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106(1):46-50
14. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi M, et al. State-transition modeling: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-3. *Med Decis Making* 2012;32:690-700
15. Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics* 2007;4(3):97-107
16. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Health Econ* 2010;11(5):513-20
17. Zeuzem S, Hezode C, Bronowicki J. Daclatasvir in Combination With Simeprevir ± Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. In: 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston; Abstract 28LB 2014
18. Osakidetza: Comité de evaluación de nuevos medicamentos. Informe de evaluación n 20. 2012. Available from: www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi03/eu/ [Last accessed 15 March 2015]
19. Blázquez-Pérez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naïve hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics* 2013;31(10):919-31
20. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. [Cost effectiveness of the treatment of chronic hepatitis C with interferon-alpha]. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21(4):161-8
21. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. Financial impact of two different ways of evaluating early virological response to peginterferon-alpha-2b plus ribavirin therapy in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Pharmacoeconomics* 2005;23(10):1043-55
22. San Miguel R, Mar J, Cabasés JM, et al. Cost-effectiveness analysis of therapeutic strategies for patients with chronic hepatitis C previously not responding to interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(6):765-73
23. 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(8):1068-77
24. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and

- survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J hepatol* 2010;52(5):652-7
25. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147(10):677-84
26. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterol* 1997;112(2):463-72
27. Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J hepatol* 2004;40(5):823-30
28. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2002;156(8):761-73
29. Registro español de trasplante hepático. Memoria de resultados. Available from: www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIARETH2010.pdf
30. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, et al. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;127(10):855-65
31. Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, et al. Using competence network collaboration and decision-analytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon alpha-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *Eur J Health Econ* 2005;6(2):112-23
32. Grieve R, Roberts J, Wright M, et al. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut* 2006;55(9):1332-8
33. Cure S, Bianic F, Gavart S, et al. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in treatment-experienced chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Med Econ* 2014;17(1):77-87
34. Cure S, Bianic F, Gavart S, et al. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in previously untreated chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Med Econ* 2014;17(1):65-76
35. Janssen-Cilag International NV. A study to assess the efficacy and safety of the combination of simeprevir and daclatasvir in chronic hepatitis C genotype 1b- or genotype 4-infected participants - full text view - clinicaltrials.gov. Bethesda (MD). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268864?term=commit+daclatasvir&rank=1> [Last accessed 15 March 2015]
36. Janssen R&D Ireland. A study of pharmacokinetics, efficacy, safety, tolerability, of the combination of simeprevir (TMC435), daclatasvir (BMS-790052), and Ribavirin (RBV) in patients with recurrent chronic hepatitis C genotype 1b infection after orthotopic liver transplantation. Bethesda (MD). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01938625?term=SIMEPREVIR+DACLATASVIR&rank=2> [Last accessed 15 March 2015]
37. Ministerio de sanidad servicios sociales e igualdad. ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad - gabinete de prensa - notas de prensa. (2015). Available from: www.mssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3576 [Last accessed 19 April 2015]
38. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, et al. Model parameter estimation and uncertainty: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-6. *Value Health* 2012;15:835-42
39. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *BMC Med* 2013;11:80
40. Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, Dunn M a. Cost-Effectiveness and Budget Impact of Hepatitis C Virus Treatment With Sofosbuvir and Ledipasvir in the United States. *Ann Intern Med* 2015;162:397
41. European medicines agency. Summary of product characteristics: Daklinza. 2014. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf [Last accessed 19 March 2015]
42. European medicines agency. Summary of product characteristics: Olysio. 2015. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf [Last accessed 19 March 2015]
43. European medicines agency. Summary of product characteristics: Sovaldi. 2015. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf [Last accessed 19 March 2015]
44. Burgess S, Partovi N, Yoshida EM, et al. A review of drug interactions with direct-acting antivirals for hepatitis C: Implications for HIV and transplant patients. *Ann Pharmacother* 2015;49(6):674-87
45. Janssen R&D Ireland. An efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics study of 12 weeks treatment with simeprevir and daclatasvir in participants with chronic hepatitis C virus genotype 1b or 4 infection and either severe renal impairment or end-stage renal disease on H. Bethesda (MD): national library of medicine (US). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02397395?term=simeprevir+daclatasvir&rank=5> [Last accessed 12 April 2015]
46. Picardo S, Kontorinis N, Tarquinio T, et al. Factors associated with compliance and adherence in the treatment of chronic hepatitis c infection at a tertiary center. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:158-9
47. Chambers JD, Thorat T, Pyo J, Neumann PJ. The lag from FDA approval to published cost-utility evidence. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2015;15(3):399-402
48. Wonder M. What can be gained from increased early-stage interaction between regulators, payers and the pharmaceutical industry? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14(4):465-7
49. Mar J, Arrospe A, Comas M. Budget impact analysis of thrombolysis for stroke in Spain: a discrete event simulation model. *Value Health* 2010;13(1):69-76

Technical annex describing the study design, model's structural framework and parameters included in the deterministic and probabilistic sensitivity analysis

Cost-effectiveness analysis of Simeprevir plus Daclatasvir for non-cirrhotic genotype 1b naïve patients with chronic hepatitis C.

Vicente Gimeno-Ballester, Javier Mar, Ramón San Miguel,

References cited in Technical annex are referred to manuscript references' list

1.- Cost estimations

Drug costs were estimated on the basis of the dosing and therapeutic schemes included in the CTs. A perfect adherence was considered on estimations. The absence of stopping rules for SMV/DCV based regimens, simplified the average cost estimates of therapeutic options.

The costs of the different therapeutic options are shown in the manuscript Table 1.

Monitoring costs. Health care resource consume was estimated as follows. 12-week course therapy included an initial physician visit, and 4 subsequent visits at weeks 4, 8, week 12 and 12 weeks post end of treatment. Metabolic and blood cell counts were considered in all 5 visits, and HCV viral load was included at the initial visit and at weeks 4, 12 and post end of treatment. 24-week course therapy included 2 additional visits at week 18 and 24 that included metabolic and blood cell counts and 1 HCV viral load determination at week 24. 48-week course therapy included 3 more additional visits at weeks 32, 40 and 48 that included metabolic and blood cell counts determinations. No additional HCV viral load was considered respect to the 24-week course of therapy because the determination made at week 24 would be transferred to week 48.

Drug adverse reactions are associated with an additional cost related to drugs consumption, medical visits, hospital admissions and other resources generated by their treatment. The association of SMV/DCV is better tolerated than the interferon combination therapies. It is for this reason that only the side effects costs with triple therapy were considered.

Health care resource costs were obtained from hospitals in the Basque Health Service in 2015. The estimated cost for each disease state is summarized in Table 1. The transition costs were differentiated from state costs. The former corresponds to the in-hospital care of patients owing to different complications related to chronic liver disease, the latter includes the cost of resources used in the follow-up.[18] In-hospital care costs for decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver transplant were obtained from the Basque Country Public Hospitals Statistics Costs System in 2015, based on the patient classification system DRG. We used the categories corresponding to each liver chronic condition for all public hospitals in the Basque Country.

Unit costs were obtained from an ad hoc micro-costing study carried out in all Basque public hospitals. The costs of in-hospital events came from the accounting system from Basque public hospitals that is based on the DRG system. Accounting Departments deliver annually resources unit costs and DRGs categories costs for the whole Basque

Health System. The national health system in Spain share the same funding system for every region in function of the population what means that costs from all regions are similar. Our unit costs were checked with those in the Spanish Network of hospital costs (RECH) (<http://www.rechosp.org/rech/faces/es/jsf/index.jsp>) and the results matched well.

2.- Health Related Quality of life - Utilities

Health-state utilities are summarized in Table 2. Side effects associated with treatment affect a patient's HRQL. Although there were no available data comparing disutility associated with the options evaluated, estimations were performed based on HRQL reduction for dual therapy as published by Grieve *et al.*[32] Good tolerance of IFN-free regimens, were consider to have a 50% decrease disutility respect to SoC. In all cases, the length of treatment was considered for final estimations.

3.- Markov model

The model starts at a state of mild, moderate hepatitis C or compensated cirrhosis where the patient may progress to more advanced disease states. Patients in those initial states are susceptible to being treated or not with different antiviral therapeutic alternatives. If there is a SVR from mid/moderate hepatitis, the patient is considered cured progressing as general population. Cirrhotic patients with SVR may stop progression but also may evolution to decompensated cirrhosis or HCC at lower transition rates.[24,25] If there is no SVR the disease follows a process with different steps: moderate hepatitis, cirrhosis, decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver transplant and death.

Transition probabilities were obtained from the literature and the revision by Townsend *et al.*[23-30]

Those probabilities are presented as annual probabilities in the manuscript (to facilitate comparison between studies) and as quarterly probabilities in the technical annex Table 3. Given the fast changes that occur during the advanced stages of chronic liver disease, the Markov cycle length was one trimester (3 months), as an annual cycle does not adequately reflect the changes that a patient undergoes. Quarterly probabilities were obtained first by calculating the annual rates and by dividing them by 4 to apply the formula $p = 1 - e^{-r}$ where p is the probability and r the quarterly rate.[38] Deterministic probabilities are transformed to quarterly rates by applying the formula $r = -\ln(1-p)/4$ and then converted to quarterly probabilities with the previous formula.

The representation of decompensated cirrhosis in cost-effectiveness models varies widely in the literature because of its complex nature. The patient can begin with one or

more types of decompensated cirrhosis and become subsequently hospitalized for an alternative form of decompensation. It was followed the approach applied in a retrospective study that classified patients into four groups as a function of the first decompensation: ascites, hepatic encephalopathy, gastrointestinal hemorrhage due to portal hypertension and severe bacterial infection.[27] Based on the specific information from each group as a function of the initial decompensation, the re-hospitalization rates for each type of decompensation and death, hepatocellular carcinoma and transplantation rates were calculated. Thus, the structure of the model ensured that each type of decompensation could occur in each group. As a result, the costs as a function of the numbers and types of re-hospitalizations as well as the probability of death can be calculated separately for each group.

The patient could reach hepatocellular carcinoma status from decompensated cirrhosis or cirrhosis. The probability of transition from compensated cirrhosis to hepatocellular carcinoma is 1.4% per annum, according to Fattovich *et al.*[26] The transition probability of decompensated cirrhosis to hepatocellular carcinoma was obtained from Planas *et al.*[27] The annual mortality rate was 42.7% per annum in the hepatocellular carcinoma state.[26] Liver transplantation may be the appropriate treatment for two possible states of the disease, decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Other models do not include this second case, but as 23.9% of all liver transplants performed in Spain in 2010 were for this reason, this transition is justified.[29] Post-transplantation mortality is higher during the first year after transplantation (15% annually) than in subsequent years (3%).[29] Table 4 shows the basic figures of events and follow-up by type of initial decompensation obtained from Planas *et al.*[27] which served to calculate both deterministic probabilities and parameters for the rate of beta distributions. Table 5 shows the quarterly probabilities mean values applied in the deterministic models and the alpha and beta parameters used for each transition in the probabilistic models to calculate the quarterly rates. Those rates were converted to probabilities (p) with the equation $p = 1 - e^{-r}$. The alpha parameter was the number of events for each transition and the beta was the follow-up time in quarterly minus the number of events because the mean rate is $\alpha/(\alpha+\beta)$.

4.- Probabilistic sensitivity analyses

This approach is based on randomly varying all the variables within a distribution range at the same time in each Monte Carlo simulation. This enables the examination of the effect of joint uncertainty in the model's variables. The advantages include the ability to provide a global analysis of variability by tools as a cost-effectiveness plane and acceptability curves.[annex 1-3]

A distribution is attached to the range associated with each of the variables in the analysis and a random generator selects values from the specified distribution. This permits to examine the effect of joint uncertainty in the variables of the model. The model was ran 1,000 times and it was calculated the difference in cost (incremental cost) and effectiveness (incremental effectiveness) between both alternatives on each run. The advantages include the ability to provide global analysis of variability and new interpretative tools, such as the cost-effectiveness plane, acceptability curves, and the expected value of perfect information.[annex 4] The Cost-effectiveness plane displays graphically the variability between costs and effectiveness. The vertical axis represents the incremental cost of each simulation and the horizontal axis the incremental effectiveness. The result of each run is plotted in the plane to produce a cloud of points.[annex 4]

In the United Kingdom the National Institute for clinical Excellence (NICE) has acknowledged this method as the appropriate approach to carry out cost-effectiveness studies.[39]

A report by Wright et al. described the distributions applied to the probabilistic sensitivity analysis, using beta functions for probabilities and utilities and gamma for costs.[annex 3] Additionally, following the recommendations of Briggs *et al.*, both gamma and lognormal functions can be applied to costs.[annex 1]

The probabilities were introduced as beta distributions. Based on the confidence intervals from the literature, the parameters for the different beta distributions were calculated". Beta distribution is the appropriate function for probabilities given its range from zero to one. Its parameters are alpha and beta and the mean is calculated as $\alpha/(\alpha+\beta)$. When the confidence intervals were available, it was figured the parameters that adjusted to them. Minimum and maximum figures described by Townsend *et al.* were used as an approximation of 95% confidence intervals when they were not available. Therefore, the beta functions were estimated with the adequate quarterly mean and 95% confidence intervals.

The availability of patient-level data for transition costs allows to apply a log-normal distribution and the inclusion of the information in the probabilistic sensitivity analysis (Table 6). The cost of follow-up was based on the expert advice regarding resource consumption and the unit resource cost from Basque hospitals.[18] In spite of the statistical distributions could not be estimated, they were included in the probabilistic sensitivity analysis. Resources consumption and unit costs are shown in Table 1.

Utilities were introduced as beta distributions (Table 2). Based on the confidence intervals from the literature, the parameters for the different beta distributions were calculated.[32]

5.- Model validation

Estimations of life expectancy in different states of hepatitis C were made to validate the model. We calculated the life expectancies from different states (Table 7) and the percentage of patients who progress to cirrhosis (21% at 20 years and 37.4% at 30 years). It was calculated separately the hepatic mortality (advanced liver disease, liver transplant, and liver related mortality) and other-cause mortality in a chronic hepatitis C 49-years-old cohort. The result was that liver-related mortality probability was 24% of total mortality.

The survival of patients with SVR is similar to that of the general population. As expected, early stage chronic hepatitis C patients die from other causes and when they reach the decompensated cirrhosis stage, death occurs because of liver disease complications.

Additional references

1. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford university press. (2006)
2. O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willan A. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Medical care*. 32(2), 150–163 (1994).
3. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC, Investigators UKMHCT. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 10(21), 1–113, iii (2006).
4. Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 22(4), 290–308.

Table 1. Estimated chronic hepatitis C state costs (€2015)

Table 1.a. Follow-up costs(unit costs obtained from the Basque Public Hospitals accounting system 2015 and expert advice regarding resources consumption)

Disaggregated cost	Total cost (€)	Consultation	Lab tests	Echography	Endoscopy	Paracentesis	CT	In-hospital stay
Unit cost (€)		81.4	30	49.5	76.2	120.0	173.1	3,720.4
Mild hepatitis C	272	2	2	1				
Moderate hepatitis C	272	2	2	1				
Compensated cirrhosis	398	2	2	2	1			
Ascites	1,288	10	10	2	1	10		
GHPH	1,465	6	6	2	6	2		
Encephalopathy	518	2	2	2	1	1		
Bacterial infection	398	2	2	2	1			
HCC	4,734	4	4	4	1	1	1	1
Liver transplantation year 1	4,945	11	11	0	0	0	0	1
Liver transplantation year 2	4,166	4	4					1

CT: Computerized tomography; GHPH: gastrointestinal hemorrhage due to portal hypertension. HCC: hepatocellular carcinoma; Lab test: Laboratory test.

Table 1.b. Estimated chronic hepatitis C transition costs (obtained from the Basque Public Hospitals accounting system 2015)

	Annual State cost	Transition cost
	Follow-up costs (€)	Hospitalization costs (€)
Mild and moderate Hepatitis C	272	-
Compensated cirrhosis	398	-
Ascites	1,288	2,454
GHPH	1,465	2,438
Encephalopathy	518	8,335
Bacterial infection	398	3,917
HCC	4,734	14,821
Liver transplantation year 1	4,945	109,318
Liver transplantation year 2	4,166	-

GHPH: gastrointestinal hemorrhage due to portal hypertension. HCC: hepatocellular carcinoma;

Table 2. Markov model utility values of probabilistic parameters for states associated with hepatitis C (obtained from Grieve et al.)[32]

State	Average utility	Distribution	Parameter alpha	Parameter beta	Alternative Utility values [35]
Mild hepatitis	0.77	Beta	480	143.38	0.95
SVR mild hepatitis	0.82	Beta	55	12.07	0.98*
Moderate hepatitis	0.66	Beta	165	90.15	0.92
SVR moderate hepatitis	0.77	Beta	130	38.8	0.96*
Cirrhosis	0.55	Beta	50	40.91	0.89
SVR cirrhosis	0.61	Beta	110	64	0.92*
Decompensated cirrhosis	0.45	Beta	110	134.44	0.81
HCC	0.45	Beta	110	134.44	0.81*
Liver transplant	0.45	Beta	110	134.44	0.81

HCC: hepatocellular carcinoma; SVR: sustained viral response.

*: estimated values

Table 3. Markov model probabilistic parameters for quarterly transitions between chronic hepatic C disease states

State		Quarterly probability			Beta distribution		Source References
From	to	Mean	Lower CI	Upper CI	alfa	beta	
Mild Hepatitis C	Moderate Hepatitis C	0.00938	0.00486	0.01535	12	1,267	[31]
Moderate Hepatitis C	Compensated cirrhosis	0.01300	0.00826	0.01878	23	1,746	[31]
Compensated cirrhosis	Decompensated cirrhosis	0.01015	0.00585	0.01690	14	1,365	[27]
	HCC	0.00352					[27]
HCC	Death	0.12996	0.10489	0.15973	76	504	[27]

HCC: hepatocellular carcinoma.

Table 4. Number of events in decompensated cirrhosis stages associated with hepatitis C (raw data obtained from Planas et al.)[27]

	Group separated by initial decompensation				All
	Ascites	Encephalopathy	GHPH	Infections	
Patients; N	96	10	65	29	200
Follow-up; patient-trimesters	1,002.32	64.32	900.68	297.2	2,264.52
Ascites	102	3	33	21	159
Encephalopathy	61	21	101	11	194
GHPH	8	0	55	3	66
Infections	40	9	25	22	96
HCC	18	0	12	3	33
Transplantation	1	0	1	1	5
Death	35	6	12	10	63

GHPH: gastrointestinal hemorrhage due to portal hypertension. HCC: hepatocellular carcinoma.

Table 5. Average quarterly probabilities and probabilistic parameters for quarterly transitions rates among decompensated cirrhosis stages associated with hepatitis C (obtained from Planas et al.)[27]

From ascites to	Average Quarterly Probability	Rate Parameter alpha	Rate Parameter beta
Ascites	0.092	102	900.32
Encephalopathy	0.057	61	941.32
GHPH	0.008	8	994.32
Infections	0.038	40	962.32
HCC	0.018	18	984.32
Transplantation	0.001	1	1,001.32
Death	0.034	35	967.32
From encephalopathy to	Average rate	alfa	beta
Ascites	0.045	3	61.32
Encephalopathy	0.246	21	43.32
GHPH	0.000	0	64.32
Infections	0.123	9	55.32
HCC	0.000	0	64.32
Transplantation	0.000	0	64.32
Death	0.085	6	58.32
From GHPH to	Average rate	alfa	beta
Ascites	0.035	33	867.68
Encephalopathy	0.101	101	799.68
GHPH	0.058	55	845.68
Infections	0.027	25	875.68
HCC	0.013	12	888.68
Transplantation	0.001	1	899.68
Death	0.013	12	888.68
From infections to	Average rate	alfa	beta
Ascites	0.066	21	276.2
Encephalopathy	0.036	11	286.2
GHPH	0.010	3	294.2
Infections	0.069	22	275.2
HCC	0.010	3	294.2
Transplantation	0.003	1	296.2
Death	0.033	10	287.2

GHPH: gastrointestinal hemorrhage due to hypertension. HCC: hepatocellular carcinoma.

Table 6. Estimated CHC state transition costs (obtained from the Basque Public Hospitals accounting system 2015)

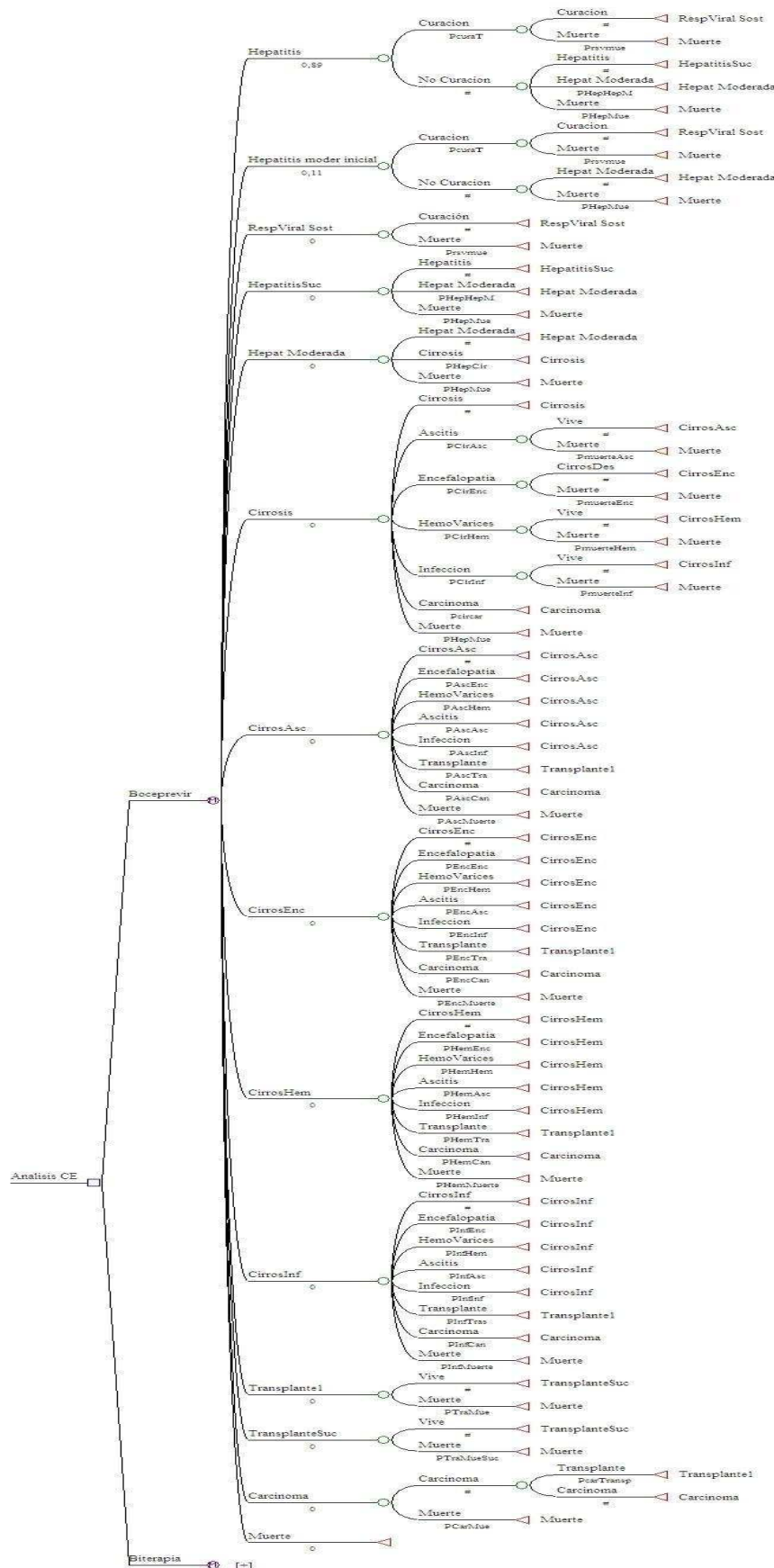
	Number of patients	Distribution	Mean Ln cost (€)	Standard deviation Ln cost (€)
Ascites	618	Lognormal	7.823	0.106
Encephalopathy	681	Lognormal	9.002	0.337
GHPH	433	Lognormal	7.817	0.106
Infections	623	Lognormal	8.061	0.654
HCC	136	Lognormal	10.122	0.889
Liver transplant	50	Lognormal	11.625	1.164

CHC: Chronic hepatitis C; GHPH: gastrointestinal hemorrhage due to hypertension.

Table 7. Model validation: Life expectancies for chronic liver disease stage and general population by age.

Age	General population	Sustained Viral Response	Mild Hepatitis C	Cirrhosis	Decompensated Cirrhosis
40	43.36	42.67	39.61	23.47	8.99
50	34.22	33.34	32.08	21.36	8.84
60	25.13	24.59	24.23	18.38	8.56
70	17.07	16.52	16.49	14.33	7.99

Figure 1. Chronic Hepatitis C Markov model in DATA TreeAge.



Publicación 3

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(2):61-4.

5.1.3 Análisis coste-efectividad del tratamiento de la hepatitis C crónica con sofosbuvir-simeprevir en pacientes con genotipo 1 y fibrosis avanzada

La aprobación inicial de SMV incluía solamente la triple terapia junto con pegIFN y RBV, en base a los estudios QUEST - 1 (Jacobson et al. 2014) y QUEST - 2 (Manns et al. 2014) en pacientes naïve, y del estudio PROMISE (Forns et al. 2014) y ATTAIN (Reddy et al. 2015) en pacientes pretratados.

La publicación de los datos del estudio COSMOS (Lawitz et al. 2014b) permitió la incorporación de la combinación de SOF/SMV en la práctica clínica, siendo el momento de la realización de esta evaluación económica el único ensayo clínico que valoraba dicha combinación. Posteriormente, se publicaron los ensayos clínicos fase III OPTIMIST I (Kwo et al. 2016) y OPTIMIST II (Lawitz et al. 2016).

La autorización del uso de SOF/SMV, pese a estar limitada solamente a pacientes genotipo 1, brindaba la posibilidad de ofrecer un tratamiento libre de RBV y pegIFN. Desde el punto de vista de la seguridad del tratamiento, esta combinación ofrece determinadas ventajas. Por un lado, evitar las reacciones adversas características de pegIFN como la neutropenia, las alteraciones metabólicas y neurológicas y, por otro, la anemia característica de la RBV. Otro aspecto atractivo de esta combinación es su utilización como tratamiento de rescate en pacientes que presenten resistencia a los fármacos que actúan a nivel de la proteína viral NS5A como son DCV, ombitasvir o ledipasvir.

Opciones terapéuticas

Como se ha mencionado anteriormente, la valoración de la eficacia clínica de la combinación de SOF/SMV se realizó a partir de los datos del estudio COSMOS (Lawitz et al. 2014b). Este ensayo clínico presentó un diseño abierto en el que se reclutaron pacientes VHC genotipo 1,

tanto naïve como previamente tratados. Los 168 pacientes incluidos en el estudio se distribuyeron en 2 cohortes de tratamiento en función del grado de fibrosis. Por un lado, los pacientes F0-F2 y, por el otro, los pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4). Posteriormente, los pacientes se distribuyeron en 4 brazos en función de la duración del tratamiento (12 o 24 semanas) y de la administración o no RBV. A todos los pacientes se les administró 150 mg de SMV y 400 mg de SOF.

Globalmente, los pacientes con un grado de fibrosis leve o moderada obtuvieron una RVS del 90% y los pacientes con una fibrosis avanzada obtuvieron una RVS del 94%. La RVS en pacientes con fibrosis avanzada, según el brazo del tratamiento, fue del 93% en los tratados con SOF/SMV±RBV durante 12 semanas, y también en los tratados con SOF/SMV/RBV durante 24 semanas. En los tratados con SOF/SMV durante 24 semanas la RVS alcanzó 100%. La RVS fue independiente del grado de fibrosis y de la presencia del polimorfismo Q80K.

La eficacia del brazo control se calculó a partir de los resultados obtenidos por BOC en el estudio SPRINT-2 (Poordad et al. 2011b) y por TEL en el estudio ADVANCE (Jacobson et al. 2011). Los costes y parámetros de calidad de vida se han descrito en los artículos previos.

Resultados

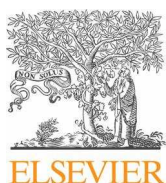
En comparación con la triple terapia con inhibidores de la proteasa de primera generación, el tratamiento con SOF/SMV durante 12 semanas se situó por debajo del umbral de eficiencia. Concretamente, el tratamiento con SOF/SMV con y sin RBV durante 12 semanas alcanzó un RCEI de 33.849 €/AVAC y de 33.682 €/AVAC. En cambio, el tratamiento durante 24 semanas rebasó el umbral ampliamente. El tratamiento con SOF/SMV con y sin RBV durante 24 semanas obtuvo un RCEI de 111.778 €/AVAC y 83.825 €/AVAC, respectivamente.

Discusión

Debido a la elevada eficacia obtenida por la combinación SOF/SMV en todos los esquemas de tratamiento analizados en el estudio COSMOS, el tratamiento con SOF/SMV durante 12 semanas sería la opción más coste-efectiva en comparación con el tratamiento con inhibidores de la proteasa de primera generación.

Teniendo en cuenta el reducido número de pacientes reclutados en cada uno de los brazos de tratamiento, factor que incrementa la incertidumbre en la RVS obtenida, se decidió realizar un análisis de sensibilidad univariante disminuyendo la eficacia de SOF/SMV un 5% y disminuyendo los costes de tratamiento un 50%. Bajo nuestro punto de vista, este escenario era factible tanto por los descuentos comerciales realizados en los Servicios de Farmacia, como por los resultados obtenidos posteriormente con el ensayo OPTIMIST-2 (Lawitz et al. 2016), que

vinieron a confirmar el descenso de la eficacia de SOF/SMV en pacientes cirróticos. Sin embargo, pese a los descuentos, el tratamiento con SOF/SMV durante 24 semanas se situaría en el límite de la eficiencia, hecho que justificaría el “capping” del coste de 24 a 12 semanas.



Original breve

Análisis coste-efectividad del tratamiento de la hepatitis C crónica con sofosbuvir-simeprevir en pacientes con genotipo 1 y fibrosis avanzada



Javier Mar^{a,b,*}, Lorea Mar-Barrutia^c, Vicente Gimeno-Ballester^{d,e} y Ramón San Miguel^{e,f}

^a Unidad de Gestión Sanitaria, Hospital Alto Deba, Mondragón, Guipúzcoa, España

^b Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Bilbao, España

^c Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^e Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España

^f Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de mayo de 2015

Aceptado el 3 de septiembre de 2015

On-line el 3 de diciembre de 2015

Palabras clave:

Hepatitis C
Sofosbuvir
Simeprevir
Coste-efectividad

Keywords:

Hepatitis C
Sofosbuvir
Simeprevir
Cost-effectiveness

R E S U M E N

Introducción y objetivo: El objetivo de este estudio fue medir la relación coste-efectividad del tratamiento con simeprevir y sofosbuvir en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 y grados de fibrosis F3-F4, de acuerdo con los resultados del ensayo clínico COSMOS.

Material y métodos: Se utilizó un modelo de Markov para estimar los costes y los resultados clínicos desde el comienzo del tratamiento. Usando como horizonte temporal toda la vida del paciente, en el modelo se simuló la progresión de la enfermedad entre los diferentes estados de salud de la enfermedad hepática crónica asociada a la hepatitis C.

Resultados: Los regímenes de 12 semanas se situaron por debajo del umbral de 40.000 €/año de vida ajustado por calidad. Por el contrario, aun con una reducción del 50% del coste de adquisición, el régimen de 24 semanas demostró un nivel de eficiencia en el límite del requerido por la disponibilidad a pagar utilizada en la literatura médica española.

Conclusiones: Este último dato justificaría la introducción de un coste igual para la duración de 12 y 24 semanas, asegurando la eficiencia del tratamiento de duración prolongada.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-simeprevir regimens for chronic hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis

A B S T R A C T

Background and objective: The aim of this study was to measure the cost-effectiveness of the treatment with simeprevir and sofosbuvir in chronic hepatitis C genotype 1 patients with F3-F4 levels of fibrosis, according to the results of the COSMOS trial.

Material and methods: A Markov model was used to estimate the costs and clinical outcomes from the start of therapy. In the model, the progression was simulated alongside the different health states of the chronic liver disease associated with chronic hepatitis C using whole life as time-horizon.

Results: The 12-weeks treatment schemes was below the threshold of €40,000 per quality-adjusted life year. On the contrary, despite the 50% cost reduction, the 24-weeks regimen demonstrated a limited level of efficiency when compared with the willingness to pay used in the Spanish medical literature.

Conclusions: This finding would support the introduction of a flat rate in the price of drugs without taking into account the duration of treatment to ensure that treatment with 24 weeks was efficient.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.marmedina@osakidetza.net (J. Mar).

Introducción

El tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) está viviendo progresos continuos en los últimos años, alcanzando respuestas virales sostenidas superiores al 90%¹. Sin embargo, su alto precio limita su generalización, por lo que la evaluación económica de todos los escenarios clínicos se está convirtiendo en un determinante del proceso de incorporación a la práctica clínica.

En aquellos pacientes infectados por VHC con alto grado de fibrosis está recomendado el uso de esquemas libres de interferón con antivirales de acción directa (AAD) como simeprevir (SIM) y sofosbuvir (SOF). Dada la limitación de recursos, el tratamiento se ha priorizado para aquellos pacientes con mayor riesgo de morbimortalidad (pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada, receptores de trasplantes y los que presentan manifestaciones extrahepáticas graves de la infección por VHC), ya que presentan mayor beneficio a corto plazo².

La combinación SIM-SOF está indicada en pacientes con VHC genotipo 1 con niveles de fibrosis altos (F3-F4), aportando una elevada eficacia y evitando los efectos adversos asociados al tratamiento con interferón. El régimen utilizado ha variado según la duración (12 o 24 semanas) y la adición o no de ribavirina³.

El objetivo del estudio fue medir la relación coste-efectividad del tratamiento con SOF-SIM en pacientes con VHC genotipo 1 y niveles de fibrosis F3-F4 de acuerdo con los resultados del ensayo clínico COSMOS³.

Metodología

Se llevó a cabo un análisis de coste-efectividad para calcular la ratio coste-efectividad incremental, que consiste en una medida de contraste entre el incremento de los costes y el incremento de la efectividad entre las distintas alternativas terapéuticas comparadas⁴.

La base del estudio fue el ensayo clínico COSMOS, en el que se analizó la eficacia de la combinación SIM-SOF³. Incluyó pacientes con el genotipo 1 y con fibrosis avanzada (F3-F4)³. Los pacientes de cada cohorte fueron asignados al azar para recibir SIM-SOF con o sin ribavirina durante 12 o 24 semanas.

Se utilizó un modelo de Markov⁵, descrito y validado previamente^{6,7}, para estimar los costes y los resultados clínicos desde el comienzo del tratamiento. En el modelo se simuló la historia natural de la hepatitis C, incluyendo la muerte por enfermedad hepática o por otras causas (fig. 1), usando el software TreeAge Pro 2014. Se utilizó como horizonte temporal la vida del paciente para estimar los años de vida ajustados por calidad (AVAC) y los costes. La población de la cohorte de tratamiento se definió de acuerdo con las características promedio de los pacientes de los ensayos clínicos, con 50 años de edad, y asumiendo una distribución de un 50% de los pacientes en estado de F3 y otro 50% en F4. Se aplicó una tasa de descuento del 3%⁸. Se aplicó la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español asumiendo un umbral de eficiencia de 40.000 €/AVAC^{4,8}. En el anexo técnico adjunto disponible online se describe en profundidad el modelo.

Dada la ausencia de brazo comparador en el estudio COSMOS, se utilizó como alternativa el *standard of care* para el genotipo 1 con nivel de fibrosis F3-F4 consistente en la triple terapia con peginterferón, ribavirina y un inhibidor de la proteasa genérico resultante de una combinación de boceprevir y telaprevir^{7,9}. Este tratamiento aportó una respuesta viral sostenida del 72% con un coste total PVL de 33.000 €.

Los costes de los medicamentos se estimaron sobre la dosificación y el esquema terapéutico incluido en el ensayo clínico y la ficha técnica a partir del PVL (tabla 1). Dado que las adquisiciones de ambos medicamentos en nuestro medio son objeto de

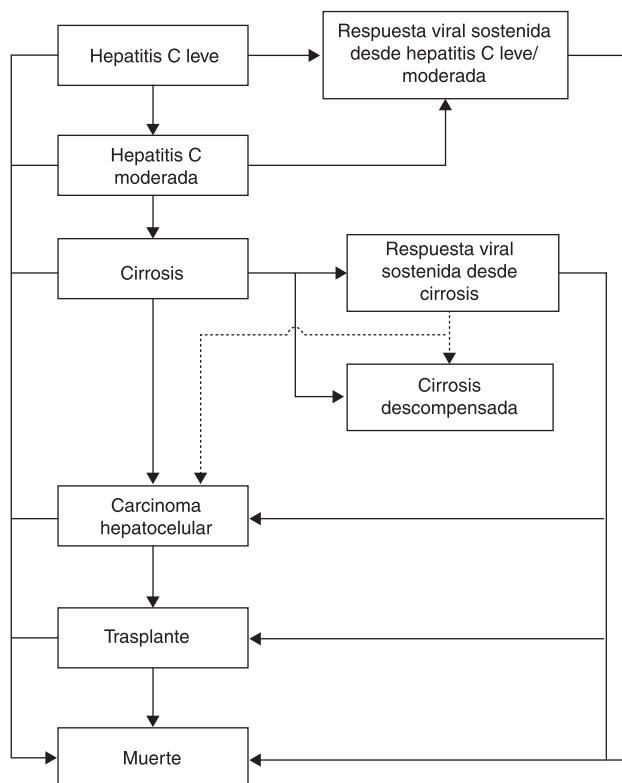


Figura 1. Modelo conceptual de la historia natural de la enfermedad hepática asociada al virus de la hepatitis C.

considerables descuentos con respecto al precio oficial debido a la competencia entre las alternativas terapéuticas, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad en el que se redujo el precio al 50%. Las estimaciones de costes se realizaron considerando un régimen de 400 mg/día de SOF, 150 mg/día de SIM, y ribavirina dosificada en función del peso corporal. Los costes de los recursos sanitarios asociados a la progresión de la enfermedad se obtuvieron de los hospitales del Servicio Vasco de Salud en 2013.

El modelo incluyó el ajuste por calidad de vida relacionada con la salud^{6,7} para los diferentes estados de la enfermedad hepática crónica (fig. 1). El modelo también consideró la pérdida de calidad de vida asociada al tratamiento (disutilidad) como consecuencia de los efectos adversos^{6,7}. Para analizar la incertidumbre del resultado se realizó, con costes de farmacia reducidos al 50%, el análisis de sensibilidad variando el descuento (0-5%), la eficacia de la combinación SOF-SIM (-5%) y la cohorte inicial (100% F3 y 100% F4) y el análisis de sensibilidad probabilístico (ASP), que es el método recomendado por el NICE⁴⁻⁷. El ASP analiza al mismo tiempo el impacto en los resultados de la incertidumbre paramétrica asociada a la evidencia disponible acerca de la eficacia, las utilidades, los costes hospitalarios y las probabilidades de transición entre los diferentes estadios.

Resultados

En la tabla 1 se muestran los resultados para las 4 ramas del ensayo COSMOS. Los regímenes de 12 semanas están por debajo del umbral de 40.000 €/AVAC ya con el precio oficial, y en mayor medida con el calculado con una rebaja del 50% en el precio de los fármacos. El análisis probabilístico mostró consistencia en los resultados, y en los regímenes de 12 semanas el porcentaje de simulaciones eficientes o por debajo del umbral de 40.000 €/AVAC varió entre el 95 y el 99%. Como en otros estudios, la variable que mayor impacto tuvo en el análisis univariante fue el descuento.

4. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154–70.
5. Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, Arrospe A. Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gac Sanit*. 2010;24:209–14.
6. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blázquez A, Mar J. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C. *Gut*. 2015;64:1277–88.
7. Blázquez-Pérez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naïve hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:919–31.
8. Sacristán JA, Rovira J, Ortún V, García-Alonso F, Prieto L, Antoñanzas F. Grupo ECOMED. Utilización de las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:789–95.
9. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Mar J. Cost-effectiveness of protease inhibitor based regimens for chronic hepatitis C: A systematic review of published literature. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14:387–402.
10. Najafzadeh M, Andersson K, Shrank WH, Krumme AA, Matlin OS, Brennan T, et al. Cost-effectiveness of novel regimens for the treatment of hepatitis C virus. *Ann Intern Med*. 2015;162:407–19.
11. Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals. *Hepatology*. 2014;60:37–45.

Anexo técnico que describe el diseño del estudio, el marco estructural del modelo y los parámetros incluidos en el análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico

Análisis coste efectividad del tratamiento de la hepatitis C crónica con Sofosbuvir-Simeprevir en pacientes genotipo 1 y fibrosis avanzada

Javier Mar, Lore Mar-Barrutia, Vicente Gimeno-Ballester, Ramón San Miguel.

Estimación de costes

Costes de los fármacos. Se estiman a partir de las dosificaciones y de los esquemas terapéuticos incluidos en los ensayos clínicos (CTs). Las estimaciones se realizaron considerando una adherencia perfecta al tratamiento. Los costes de cada alternativa terapéutica se muestran en el artículo en la Tabla 1 del manuscrito.

Costes de monitorización. El consume de recursos sanitarios se estimó de la manera siguiente. Los tratamientos de 12 semanas de duración incluyen una visita médica inicial y 4 visitas posteriores en las semanas 4, 8, 12 y 12 semanas post-tratamiento. La toma de muestras para análisis bioquímico y recuento hematológico se incluyeron en todas las visitas. La determinación de la carga viral se incluyó en la visita inicial y en las semanas 4, 12 y 12 semanas después de finalizar el tratamiento. Los tratamientos de 24 semanas incluyeron 2 visitas adicionales en las semanas 8 y 24 que incluyeron un análisis bioquímico, recuento hematológico y una determinación de la carga viral en la semana 24.

Costes de reacciones adversas. Se asocian con un coste adicional relacionado con el consumo de medicamentos, visitas médicas, hospitalizaciones y otros recursos generados durante el tratamiento. La asociación de SOF / SIM se tolera mejor que las terapias combinadas con interferón. Por este motivo, sólo se incluyeron los costes de reacciones adversas derivados de la triple terapia.

Consumo de recursos sanitarios. Se obtuvieron de las bases de datos de contabilidad analítica de Osakidetza en 2013. Las estimaciones de los costes para cada estado de salud se resumen en la tabla 1 del apéndice técnico. Se ha diferenciado entre costes de transición y costes derivados de cada estado de salud. El primero se corresponde con la atención hospitalaria de las complicaciones surgidas como consecuencia de la enfermedad hepática crónica, por otro lado, en los costes de cada estado de salud se incluyen los recursos utilizados durante el seguimiento de los pacientes. [1] Los costes de los pacientes ingresados por cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular y trasplante hepático se obtuvieron de las bases de datos estadísticas de Osakidetza en 2013, basadas en la clasificación de los pacientes por GRD. Hemos utilizado las categorías correspondientes para cada condición hepática que se utilizan en todos los hospitales públicos de País Vasco.

Los costes unitarios se obtuvieron de un estudio *ad hoc* de micro costes llevado a cabo en los hospitales públicos de País Vasco. Los costes generados durante el ingreso se obtuvieron del sistema de contabilidad de los hospitales públicos vascos basados en la clasificación por GRD. Los departamentos de contabilidad anualmente calculan los costes unitarios y los costes por GRD para todo Osakidetza. El sistema nacional de Salud comparte el mismo sistema de financiación para todas las Comunidades Autónomas en función de la población lo que significa que los costes de todas las regiones son similares. Hemos comparado nuestros costes unitarios con los obtenidos por la *Red Española de Costes Hospitalarios* (RECH) obteniéndose una buena correlación. (<http://www.rechosp.org/rech/faces/es/jsf/index.jsp>)

2.- Calidad de vida relacionada con la salud - Utilidades.

Las utilidades para cada estado de salud se resumen en la Tabla 2. Las reacciones adversas se asocian con un descenso de la calidad de vida de los pacientes. Aunque no hay datos disponibles que comparan la disutilidad asociada con las opciones evaluadas, las estimaciones se realizaron basándose en la reducción de la calidad de vida obtenida para la doble terapia por Grieve et al.[2]. Basándose en la buena tolerancia de los esquemas de tratamiento libres de interferón, se consideró un descenso del 50 % en la disutilidad asociada al SoC. En todos los casos, la duración del tratamiento fue considerada en el cálculo de las estimaciones finales.

3.- Modelo de Markov

Los pacientes se incluyeron en el modelo a partir de los niveles de fibrosis F3 (50%) y F4 (50%), desde donde pueden progresar a estados de enfermedad hepática más avanzados más avanzados. Los pacientes incluidos en los estados iniciales son susceptibles de ser tratados o no con las diferentes alternativas terapéuticas. Si se obtiene la RVS, los pacientes pueden considerarse curados y su progresión será similar a la de la población general. En los pacientes cirróticos (F4), la RVS puede enlentecer la progresión de la enfermedad, por lo que las tasas de transición serán menores que no si obtuvieran la RVS.[3-4] La enfermedad puede evolucionar a hepatitis moderada, cirrosis, cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático y muerte. Las probabilidades de transición se obtuvieron de la literatura y de la revisión publicada por Townsend *et al.* [3-10].

En el anexo técnico se presentan como probabilidad trimestrales en la Tabla 3. Teniendo en cuenta los cambios tan rápidos que se producen en la progresión de la enfermedad en los estadios más avanzados, se decidió utilizar ciclos de Markov trimestrales, porque los ciclos anuales no reflejan adecuadamente los cambios que se producen en los pacientes. Las probabilidades trimestrales se obtuvieron calculando las tasas anuales y dividiéndolas por cuatro para poder aplicar la siguiente fórmula $p = 1 - e^{-r}$ donde “p” es la probabilidad y “r” es la probabilidad trimestral.[11] Las probabilidades determinísticas se transformaron en tasas trimestrales aplicando la fórmula $r = -\ln(1-p)/4$ y se convirtieron en probabilidades trimestrales aplicando la fórmula $p = 1 - e^{-r}$.

La representación de la cirrosis descompensada en los modelos coste-efectividad publicados varía ampliamente debido a la naturaleza compleja de la enfermedad. Hemos seguido un enfoque aplicado en estudios retrospectivos que clasifican a los pacientes en cuatro grupos en función de la primera descompensación: ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal e infección bacteriana grave.[7] Basándonos en la información específica de cada grupo en función de la descompensación inicial, se calcularon las tasas de rehospitalización por las diferentes variantes de la cirrosis descompensada (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal e infección bacteriana grave), las tasas de muerte, carcinoma hepatocelular y trasplante.

Por lo tanto la estructura del modelo garantiza que cada tipo de descompensación puede suceder en cada grupo. Como resultado, para cada grupo de pacientes se calcularon los

costes en función del número y el tipo de rehospitalizaciones, así como la probabilidad de muerte.

Los pacientes pueden progresar a carcinoma hepatocelular desde los estados de cirrosis descompensada o cirrosis compensada. La probabilidad de transición desde cirrosis compensada a carcinoma hepatocelular es del 1,4 % anual, de acuerdo con Fattovich et al.[26][6] La probabilidad de transición de cirrosis descompensada a carcinoma hepatocelular se obtuvo del artículo publicado por Planas et al.[7] La tasa de mortalidad anual fue del 42,7 % en el estado de salud carcinoma hepatocelular.

El trasplante de hígado puede ser el tratamiento apropiado para dos posibles estados de la enfermedad, la cirrosis descompensada y carcinoma hepatocelular. Otros modelos no incluyen este segundo caso. En nuestro caso, esta transición está justificada teniendo en cuenta que el 23,9 % de todos los trasplantes hepáticos llevados a cabo en España en 2010 fueron realizados por este motivo. [9]

La mortalidad post-trasplante es más elevada durante el primer año post-trasplante (15% anual) que en los años posteriores (3%). [9] La Tabla 4 muestra las cifras básicas de eventos y de seguimiento según el tipo de descompensación inicial obtenidos por Planas *et al.*[7], estos valores sirvieron para calcular las probabilidades determinísticas y los parámetros de las distribuciones beta.

La Tabla 5 muestra los valores medios de las probabilidades trimestrales utilizadas en el modelo determinístico y los parámetros alfa y beta utilizados para cada transición en el modelo probabilístico para calcular las probabilidades trimestrales. Estas tasas se convirtieron en probabilidades (p) utilizando la ecuación $p = 1 - e^{-t}$. El parámetro alfa se corresponde con el número de eventos para cada transición y el parámetro beta con el tiempo de seguimiento en trimestres menos el número de eventos, teniendo en cuenta que la tasa media es $\alpha/(\alpha+\beta)$.

4.- Análisis de sensibilidad probabilístico

Este enfoque se basa en la variación aleatoria de todas las variables a la vez dentro de unos rangos de distribución mediante el uso de simulaciones de Monte Carlo. Esto permite medir el efecto conjunto de la incertidumbre de todas las variables incluidas en el modelo. La principal ventaja es la capacidad de proporcionar un análisis global de la variabilidad mediante la utilización de herramientas como el plano coste-efectividad y las curvas de aceptabilidad. [12-14]

Cada distribución varía dentro de unos márgenes asociados para cada variable del análisis y a un número aleatorio que genera los valores concretos para cada distribución específica.

Esto permite examinar el efecto global de la incertidumbre asociada a las variables que se incluyen en el modelo. En nuestro estudio se han generado 1.000 simulaciones y se ha calculado la diferencia de costes (coste incremental) y de efectividad (efectividad incremental) entre ambas alternativas para cada una de las simulaciones.

Las ventajas obtenidas son la capacidad de obtener un análisis global de la variabilidad y la utilización de herramientas interpretativas como el plano coste-efectividad, curvas de aceptabilidad y el valor esperado para la información perfecta.[12-14]

El plano coste-efectividad muestra gráficamente la variabilidad entre los costes y la efectividad. El eje vertical representa el coste incremental para cada simulación y el eje horizontal la efectividad incremental. Los resultados obtenidos de todas las simulaciones generan una nube de puntos en el plano coste-efectividad.[12]

En el Reino Unido, el *National Institute for clinical Excellence* (NICE) considera que este método es el apropiado para llevar a cabo los estudios coste-efectividad.[15]

En un informe realizado por Wright et al. se describen las distribuciones aplicada en el análisis de sensibilidad probabilístico, para probabilidades y utilidades se recomienda utilizar funciones beta y para costes funciones gamma. [14] Adicionalmente, siguiendo las recomendaciones dictadas por Briggs *et al.*, tanto las funciones gamma como las funciones lognormal se pueden aplicar a los costes. [12]

Las probabilidades se introdujeron como distribuciones beta. Basándose en los intervalos de confianza de la literatura, se calcularon los parámetros para las diferentes distribuciones beta. La distribución beta es la función apropiada para las probabilidades generando valores que oscilan entre cero y uno. Sus parámetros son alfa y beta y la media se calcula como $\text{alfa}/(\text{alfa}+\text{beta})$. Cuando se dispuso de los intervalos de confianza, se calcularon los parámetros que se ajustaban a ellos. En cambio, cuando no estaban disponibles, se utilizaron los valores mínimos y máximos descritos por Townsend *et al.* con una aproximación del 95 %.

Al disponer de datos de los costes de transición a nivel de paciente, hemos podido aplicar distribuciones log-normal y las hemos incluido en el análisis de sensibilidad probabilístico (Tabla 6). Los costes de seguimiento se han basado en el asesoramiento de expertos y en el departamento de costes de los hospitales vascos.[1] Por este motivo, no hemos podido estimar las distribuciones estadísticas. El consumo de recursos y los costes unitarios se muestran la Tabla 1.

Las utilidades se introdujeron como distribuciones beta (Tabla 2). Basándose en los intervalos de confianza de la literatura, se calcularon los parámetros para las diferentes distribuciones beta.[2]

5.- Validación del Modelo

Para validar el modelo se realizaron estimaciones de la esperanza de vida para cada estado de salud.(Tabla 7) También se calculó el porcentaje de pacientes que progresaron a cirrosis (21 % a 20 años y 37,4 % a 30 años). Separadamente, se calcularon las tasas de mortalidad hepática (enfermedad hepática avanzada, trasplante hepático y mortalidad hepática relacionada) y la mortalidad otras causas en una cohorte de pacientes de 49 años de edad. Los resultados mostraron una mortalidad por causas hepáticas del 24 %.

La supervivencia de los pacientes con RVS es similar a la de la población general. Como era de esperar, los pacientes en estadios iniciales mueren por otras causas distintas a la hepatitis C y cuando llegan a la etapa de cirrosis descompensada, aumentan las tasas de muerte como consecuencia de las complicaciones provocadas por la enfermedad.

Referencias

- 1.- Osakidetza: Comité de evaluación de nuevos medicamentos. Informe de evaluación no 20. (2012). Available at: <http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi03/eu/> [Último acceso 15 Marzo 2015].
- 2.- Grieve R, Roberts J, Wright M, et al. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut*. 2006 ;55:1332-8.
- 3.- Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2010; 52:652-7.
- 4.- Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147:677-84.
- 5.- 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.
- 6.- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 112(2), 463–472 (1997).
- 7.- Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004;40:823-30.

- 8.- Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol.* 2002;156:761-73.
- 9.- Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria de resultados. Disponible en: [http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA RETH 2010.pdf](http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202010.pdf).
- 10.- Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med.* 1997;127:855-65.
- 11.- Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD ; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Model parameter estimation and uncertainty: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-6. *Med Decis Making.* 2012;32:722-32
- 12.- Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford University Press. Oxford. 2006.
- 13.- O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willan A. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Medical Care.* 1994; 32:150–163.
- 14.- Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC, Investigators UKMHCT. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technology Assessment.* 2006;10: 1–113.
- 15.- Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMC Medicine.* 2013;11:80.

Tabla 1. Estimación de los costes para cada estado de salud. (2013 €)

Table 1.a. Costes de seguimiento (Costes unitarios obtenidos del sistema de contabilidad analítica de Osakidetza y del asesoramiento de expertos)

Costes desagregados	Coste total (€)	Visita médica	Test de laboratorio	Ecografía	Endoscopia	Paracentesis	TC	Estancia hospitalaria
Coste unitario (€)		81,4	30	49,5	76,2	120,0	173,1	3.720,4
Hepatitis C leve	272	2	2	1				
Hepatitis C moderada	272	2	2	1				
Cirrosis compensada	398	2	2	2	1			
Ascitis	1.288	10	10	2	1	10		
HCHP	1.465	6	6	2	6	2		
Encefalopatía	518	2	2	2	1	1		
Infección bacteriana	398	2	2	2	1			
CHC	4.734	4	4	4	1	1	1	1
Trasplante hepático año 1	4.945	11	11	0	0	0	0	1
Trasplante hepático año 2	4.166	4	4					1

CHC: Carcinoma hepatocelular; HGHP: Hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal;
TC: Tomografía computerizada

Tabla 1.b. Costes de transición (obtenidos del sistema de contabilidad analítica de Osakidetza) (2013 €)

	Costes de seguimiento (€)	Costes de hospitalización (€)
Hepatitis C leve-moderada	272	-
Cirrosis compensada	398	-
Ascitis	1.288	2.454
HGHP	1.465	2.438
Encefalopatía	518	8.335
Infección bacteriana	398	3.917
Carcinoma hepatocelular	4.734	14.821
Trasplante hepático año 1	4.945	109.318
Trasplante hepático año 2	4.166	-

HGHP: Hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal

Tabla 2. Valores de utilidad para los parámetros probabilísticos incluidos en el modelo de Markov (obtenidos de Grieve et al.)[2]

Estado	Utilidad media	Distribución	Parámetro alfa	Parámetro beta
Hepatitis leve	0,77	Beta	480	143,38
RVS hepatitis leve	0,82	Beta	55	12,07
Hepatitis moderada	0,66	Beta	165	90,15
RVS hepatitis moderada	0,77	Beta	130	38,8
Cirrosis	0,55	Beta	50	40,91
RVS cirrosis	0,61	Beta	110	64
Cirrosis descompensada	0,45	Beta	110	134,44
Carcinoma hepatocelular	0,45	Beta	110	134,44
Trasplante hepático	0,45	Beta	110	134,44

RVS: Respuesta viral sostenida

*: Valores estimados

Tabla 3. Parámetros probabilísticos del modelo de Markov para las transiciones trimestrales entre los distintos estados de salud.

Desde	Estado A	Probabilidad trimestral			Distribución beta		Referencia
		Media	IC Inferior	IC Superior	alfa	beta	
Hepatitis C leve	Hepatitis C moderada	0,00938	0,0048 6	0,0153 5	12	1.267	[5]
Hepatitis C moderada	Cirrosis compensada	0,01300	0,0082 6	0,0187 8	23	1.746	[5]
Cirrosis compensada	Cirrosis descompensada	0,01015	0,0058 5	0,0169 0	14	1.365	[7]
	Carcinoma hepatocelular	0,00352					[7]
Carcinoma hepatocelular	Muerte	0,12996	0,1048 9	0,1597 3	76	504	[7]

IC: Intervalo de Confianza

Tabla 4. Número de eventos en pacientes con cirrosis descompensada con hepatitis C (datos brutos obtenidos de Planas et al.) [7]

	Grupos separados por descompensación inicial				Todos
	Ascitis	Encefalopatía	HGHP	Infecciones	
Pacientes; N	96	10	65	29	200
Seguimiento; pacientes-trimestre	1.002,32	64,32	900,68	297,2	2.264,52
Ascitis	102	3	33	21	159
Encefalopatía	61	21	101	11	194
HGHP	8	0	55	3	66
Infecciones	40	9	25	22	96
CHC	18	0	12	3	33
Trasplante	1	0	1	1	5
Muerte	35	6	12	10	63

CHC: Carcinoma hepatocelular; HGHP: Hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal.

Tabla 5. Promedio de las probabilidades trimestrales y de los parámetros probabilísticos para las tasas de transición trimestrales entre cirrosis descompensada y los diferentes estados de salud asociados (obtenidos de Planas et al.) [7]

De ascitis a	Tasa promedio	Tasa Parámetro alfa	Tasa Parámetro beta
Ascitis	0,092	102	900,32
Encefalopatía	0,057	61	941,32
HGHP	0,008	8	994,32
Infección bacteriana	0,038	40	962,32
CHC	0,018	18	984,32
Trasplante	0,001	1	1.001,32
Muerte	0,034	35	967,32

Desde encefalopatía a	Tasa promedio	alfa	beta
Ascitis	0,045	3	61,32
Encefalopatía	0,246	21	43,32
HGHP	0,000	0	64,32
Infección bacteriana	0,123	9	55,32
CHC	0,000	0	64,32
Trasplante	0,000	0	64,32
Muerte	0,085	6	58,32

Desde HGHP a	Tasa promedio	alfa	beta
Ascitis	0,035	33	867,68
Encefalopatía	0,101	101	799,68

HGHP	0,058	55	845,68
Infección bacteriana	0,027	25	875,68
CHC	0,013	12	888,68
Trasplante	0,001	1	899,68
Muerte	0,013	12	888,68

	Desde infección bacteriana a	Tasa promedio	alfa	beta
Ascitis		0,066	21	276,2
Encefalopatía		0,036	11	286,2
HGHP		0,010	3	294,2
Infección bacteriana		0,069	22	275,2
CHC		0,010	3	294,2
Trasplante		0,003	1	296,2
Muerte		0,033	10	287,2

CHC: Carcinoma hepatocelular; HGHP: Hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal.

Table 6. Estimación de los costes de transición (obtenidos del sistema de contabilidad analítica de Osakidetza, 2013)

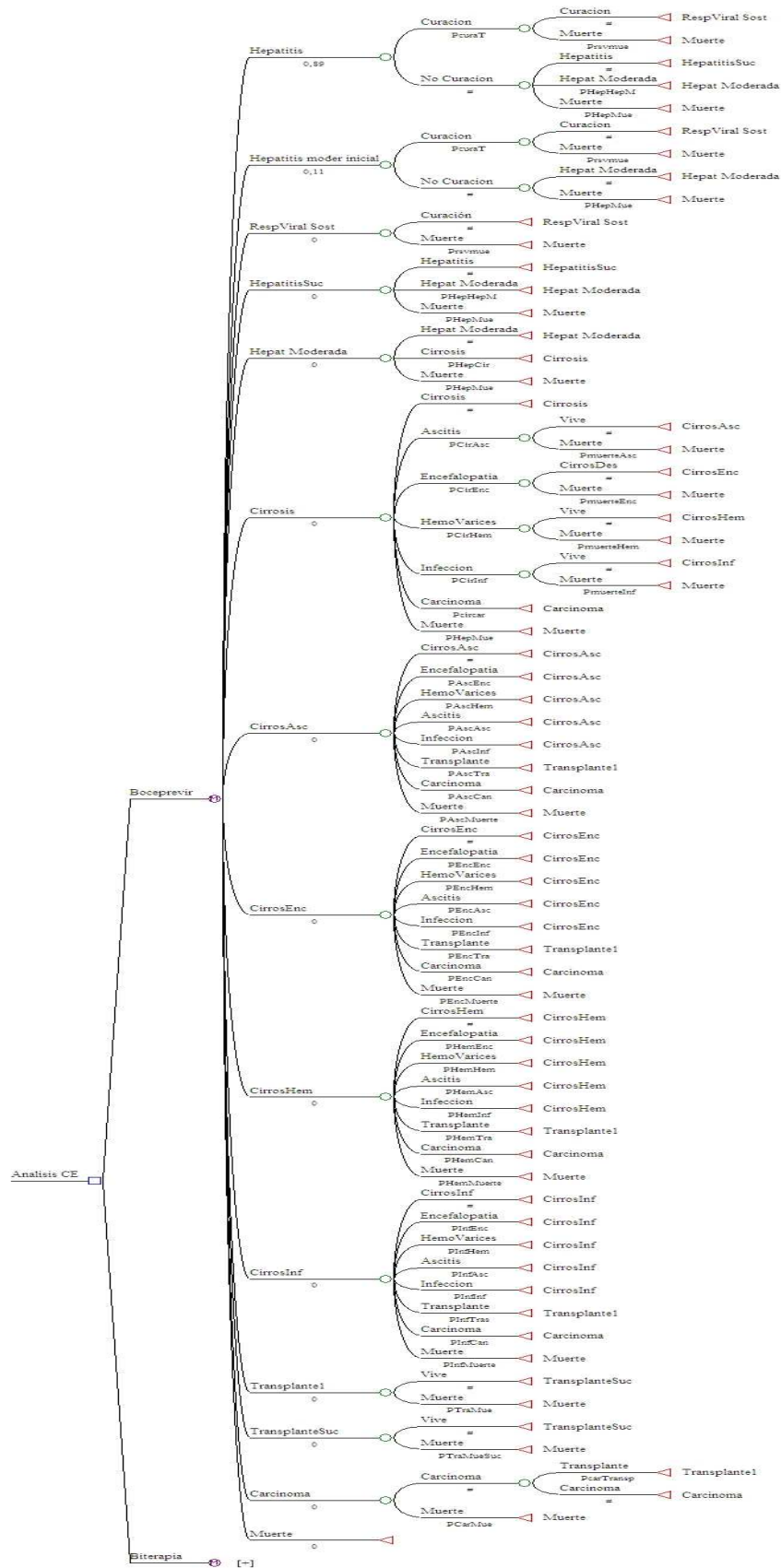
	Numero de pacientes	Distribución	Media del Ln de los costes (€)	Desviación estandar del Ln de los costes (€)
Ascitis	618	Lognormal	7,823	0,106
Encefalopatía	681	Lognormal	9,002	0,337
HGPH	433	Lognormal	7,817	0,106
Carcinoma hepatocelular	623	Lognormal	8,061	0,654
CHC	136	Lognormal	10,122	0,889
Trasplante hepático	50	Lognormal	11,625	1,164

HGPH: Hemorragia gastrointestinal por hipertensión portal.

Table 7. Validación del modelo. Esperanza de vida por edades para los pacientes con enfermedad hepática crónica y para la población general

Edad	Población general	Respuesta viral sostenida	Hepatitis C moderada	Cirrosis	Cirrosis descompensada
40	43,36	42,67	39,61	23,47	8,99
50	34,22	33,34	32,08	21,36	8,84
60	25,13	24,59	24,23	18,38	8,56
70	17,07	16,52	16,49	14,33	7,99

Figure 1. Modelo de Markov para Hepatitis C Crónica realizado en DATA TreeAge



Publicación 4

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. 25 de agosto de 2016;1-9.

5.1.4 Análisis coste-efectividad de las opciones terapéuticas para el tratamiento de los pacientes con hepatitis C genotipo 3

Son varios los motivos por los que decidimos realizar un análisis coste-efectividad en los pacientes infectados por el VHC genotipo 3. En primer lugar, la elevada prevalencia a nivel mundial (el 30% de las infecciones son producidas por el genotipo 3), afectando a regiones muy pobladas como el sudeste asiático (Gower et al. 2014). En Europa es el segundo genotipo más prevalente por detrás del genotipo 1. En segundo lugar, el genotipo 3 es más frecuente en la transmisión entre usuarios de drogas por vía parenteral y portadores de *pearcings* y tatuajes (Ampuero et al. 2014). Este hecho está provocando que se produzca un cambio a nivel epidemiológico, disminuyendo la prevalencia de los pacientes infectados con el genotipo 1b y aumentando la del genotipo 3. En tercer lugar, el cambio de percepción de la dificultad del tratamiento en función del genotipo viral. Cuando sólo se disponía de pegIFN/RBV en el arsenal terapéutico para el tratamiento de la hepatitis C, los genotipos 1 y 4 eran considerados los más difíciles de tratar, debido a las bajas tasas de eficacia en comparación con los genotipos 2 y 3. Posteriormente, con la comercialización de los AAD, el genotipo 3 empezó a considerarse como el más difícil de tratar (Buti y Esteban 2015).

Además de la variabilidad de la respuesta, la progresión de la enfermedad también parece ser diferente para este genotipo viral, presentando una progresión más rápida a hepatocarcinoma (Nkotchou et al. 2011). A nivel metabólico, el genotipo 3 produce una mayor alteración del metabolismo lipídico, incrementando la esteatosis hepática, así como una mayor modificación del metabolismo de la glucosa, aumentando la resistencia a la insulina, lo que puede llevar asociado un incremento del riesgo cardiovascular (Younossi et al. 2013).

Las guías de 2015 de la *European Association for Study of Liver* (2015) incorporaron la combinación de SOF/DCV en pacientes VHC genotipo 3. La utilización de SOF/DCV en combinación y las diferencias de eficacia entre pacientes no cirróticos y cirróticos, nos llevó a realizar un estudio coste-efectividad valorando todas las alternativas disponibles en ese momento para el tratamiento de los pacientes VHC genotipo 3.

Opciones Terapéuticas

Según las recomendaciones de las guías europeas para el tratamiento de la hepatitis C, en pacientes genotipo 3 no cirróticos disponíamos de 3 opciones terapéuticas: SOF/DCV durante 12 semanas, SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas, SOF/RBV durante 24 semanas y pegIFN/RBV durante 24 semanas como comparador. En cambio, el tratamiento de los pacientes cirróticos requería de tratamientos más complejos y más prolongados, por lo que sólo se recomendaron dos alternativas terapéuticas: SOF/DCV/RBV durante 24 semanas, SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas y pegIFN/RBV durante 48 semanas como comparador. Tanto en pacientes no cirróticos como pacientes cirróticos, se considera a la combinación de pegIFN/RBV el estándar de tratamiento, debido a que esta opción terapéutica era la única disponible hasta la aparición de los AAD.

El estudio ALLY-3 (Nelson et al. 2015) proporcionó los datos de eficacia para la combinación de SOF/DCV. Este ensayo clínico fase III, abierto, presentó dos cohortes de tratamiento diferenciando a los pacientes naïve de los pacientes pretratados. Todos los pacientes fueron tratados con 400 mg de SOF y 60 mg de DCV durante 12 semanas. La RVS fue similar en pacientes naïve y pretratados, alcanzando el 90% y el 86% en cada uno de los brazos, respectivamente. En cambio, se observaron grandes diferencias en función del grado de fibrosis: en pacientes no cirróticos la RVS fue del 97%, y en pacientes cirróticos apenas alcanzó el 63%.

La publicación del estudio BOSON (Foster et al. 2015) incrementó la evidencia disponible de los esquemas de tratamiento basados en SOF/RBV al reclutar a más de 500 pacientes con VHC genotipo 3. El estudio presenta un diseño fase III, abierto, en el que se distribuyeron los pacientes equitativamente entre sus tres brazos de tratamiento, SOF/RBV durante 16 semanas, SOF/RBV durante 24 semanas y SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas.

Globalmente, el brazo del tratamiento que presentó una menor RVS fue el tratado con SOF/RBV durante 16 semanas, alcanzando un 71% frente al 84% obtenido con la combinación de SOF/RBV durante 24 semanas, y el 93% de la triple terapia.

De igual modo que en el estudio anterior, la RVS fue superior en los pacientes no cirróticos que en los pacientes cirróticos en los 3 brazos de tratamiento. La RVS en pacientes no cirróticos tratados con SOF/RBV durante 16 semanas, SOF/RBV durante 24 semanas y

SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas fue del 80%, 87% y 95%, respectivamente. En cambio, en los pacientes cirróticos la RVS descendió al 51%, 77% y 88%, respectivamente.

Las guías europeas recomendaban el tratamiento con SOF/DCV/RBV durante 24 semanas en pacientes cirróticos. Sin embargo, en el momento de la realización de este estudio no había disponible ningún ensayo clínico que evaluara esta combinación. Por ese motivo, se recurrió a los datos preliminares publicados del programa europeo de acceso expandido (Welzel et al. 2015), posteriormente publicado en forma de artículo (Welzel et al. 2016). En este estudio observacional se incluyeron 485 pacientes, 102 de ellos estaban infectados por el VHC genotipo 3, de los cuales 62 pacientes fueron tratados durante 24 semanas con SOF/DCV y 40 pacientes con SOF/DCV/RBV, durante el mismo periodo de tiempo. Un 85% de los pacientes reclutados en esta cohorte eran cirróticos, la mitad de ellos clasificados como Child-Pugh A, y la otra mitad como Child-Pugh B-C. La eficacia global del tratamiento en pacientes cirróticos fue del 92%.

Los datos para la valoración de la eficacia en pacientes genotipo 3 no cirróticos del tratamiento con pegIFN/RBV durante 24 semanas se obtuvieron del brazo control del estudio FISSION (Lawitz et al. 2013) En este estudio la RVS en pacientes no cirróticos fue del 74%. En pacientes cirróticos, la valoración de la eficacia del estándar de tratamiento se realizó a partir de los datos del estudio EPIC (Poynard et al. 2009). Globalmente, la RVS de los pacientes cirróticos genotipo 2-3 tratados con pegIFN/RBV fue del 48%.

Resultados

En los pacientes con fibrosis moderada, el tratamiento con SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas se situó por debajo del umbral de 40.000 €/AVAC, obteniendo un RCEI de 35.276 €/AVAC. Sin embargo, el tratamiento con SOF/DCV durante 12 semanas y SOF/RBV durante 24 semanas superaron dicho umbral, alcanzando un RCEI de 56.178 €/AVAC y 120.812 €/AVAC, respectivamente.

Por otro lado, en pacientes cirróticos el tratamiento con SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas fue la opción más costo-efectiva, obteniendo un RCEI de 18.374 €/AVAC. En cambio, la triple terapia libre de interferón compuesta por SOF/DCV/RBV durante 24 alcanzó un valor de 77.378 €/AVAC.

Discusión

La triple terapia basada en SOF/pegIFN/RBV aportó un RCEI por debajo del umbral de eficiencia tanto en pacientes “cirróticos” como “no cirróticos”. Las opciones libres de interferón


superaron dicho umbral, con cifras especialmente elevadas para la opción SOF/RBV en pacientes no cirróticos.

La aplicación de descuentos comerciales de hasta un 40% podría transformar el tratamiento con SOF/DCV durante 12 semanas en una alternativa terapéutica coste-efectiva. Sin embargo, el tratamiento con SOF/RBV necesita de descuentos más importantes para alcanzar el umbral de eficiencia.

Como en los estudios anteriores, el incremento en la edad al inicio del tratamiento disminuye la eficiencia de los mismos. También se valoró en el análisis de sensibilidad univariante el incremento de la velocidad de progresión a cirrosis, aspecto importante en los pacientes infectados por el VHC genotipo 3, observándose una mejora en la eficiencia de los tratamientos.

ORIGINAL RESEARCH

Cost-effectiveness analysis of therapeutic options for chronic hepatitis C genotype 3 infected patients

Vicente Gimeno-Ballester ^{a,b}, Javier Mar ^c, Aisling O'Leary^d, Róisín Adams^d and Ramón San Miguel^{b,d,e}

^aDepartment of Pharmacy, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain; ^bFaculty of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain; ^cClinical Management Service, Hospital Alto Deba, Mondragon, Spain; ^dNational Centre for Pharmacoeconomics, St James Hospital, Dublin, Ireland; ^eDepartment of Pharmacy, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

ABSTRACT

Background: This study provides a cost-effectiveness analysis of therapeutic strategies for chronic hepatitis C genotype 3 infected patients in Spain.

Methods: A Markov model was designed to simulate the progression in a cohort of patients aged 50 years over a lifetime horizon.

Results: Sofosbuvir (SOF) plus peginterferon and ribavirin for 12 weeks was a cost-effective option when compared to standard of care (SoC) in the treatment of both 'moderate fibrosis' and 'cirrhotic' patients. Incremental cost-effectiveness ratios were €35,276/QALY and €18,374/QALY respectively. ICERs for SOF plus daclatasvir (DCV) regimens versus SoC were over the threshold limit considered, at €56,178/QALY and €77,378/QALY for 'moderate fibrosis' and 'cirrhotic' patients respectively.

Conclusion: Addition of SOF to IFN-based regimens for genotype 3 was cost-effective for both 'moderate fibrosis' and 'cirrhotic' patients. IFN-free options including SOF and DCV association required price reductions lower than the list prices to be considered cost-effective.

ARTICLE HISTORY

Received 30 April 2016
Accepted 5 August 2016
Published online 25 August 2016

KEYWORDS

Direct acting antivirals; cost-effectiveness; chronic hepatitis C; daclatasvir; disease-related costs; pegylated interferon; protease inhibitors; ribavirin; sofosbuvir; treatment burden

1. Introduction

Infection with the hepatitis C virus (HCV) is a growing public health concern worldwide. This is due to the significant prevalence of the disease, liver progression in those infected for many years, and the focus on diagnosis of new patients through proactive screening programs [1,2]. According to a recent European study, health-care costs for managing patients with chronic hepatitis C (CHC) infection are 76% higher compared to patients without the infection [3]. These costs, in addition to the high costs for new treatment regimens, and those associated with treating an aging population with CHC, are placing considerable demand on limited health-care budgets [4,5].



Clearance of viremia, as measured by a sustained viral response (SVR) 12 weeks after the end of treatment (EOT), has become the standard outcome of virological success in recent years, replacing the assessment at 24 weeks following EOT [6]. Suppressing viremia prevents progression over the natural history of the disease for early and moderate liver fibrosis and delays it for more advanced fibrosis stages [7,8]. This results in an overall reduced lifetime risk for liver-related morbidity and mortality.


Of the seven major genotypes of HCV, genotype 3 is associated with more rapid progression of liver disease to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) [9,10]. In addition, the proportion of patients with steatosis is higher than in other genotypes, which may account for the increased relapse rate in patients who achieved rapid viral response [11]. Decreased

SVR rates in patients with major fibrosis may be related to lower clearance of HCV-infected cells; however, the viral and host factors that influence SVR in patients genotype 3 have not been fully elucidated [12,13]. Patients with genotype 3 HCV infection are now considered a 'difficult to treat' population, particularly for those with cirrhosis [14].

Furthermore, epidemiologically genotype 3 represents a significant proportion of the overall population of patients infected with HCV in Spain, with an estimated prevalence of 19.6% [15]. It has been calculated that to reduce the prevalence of CHC by 90% requires a fivefold increase in actual treatment rates, so the need for an effective treatment for genotype 3 is even more important [2]. There is, therefore, growing concern associated with the consequent morbidity and mortality in patients infected with this subtype.

The advent of the direct-acting antiviral (DAA) agents, boceprevir, telaprevir, and simeprevir, in combination with pegylated interferon (pIFN) and ribavirin (RBV) heralded a significant breakthrough for the treatment of genotype 1 HCV infection. However, their adverse effect (AE) profile limited their use for the treatment of patients with advanced cirrhosis or liver decompensation, primarily related to IFN-related toxicity. More recently, the availability of IFN-free treatment regimens with higher efficacy rates and enhanced AE profiles has allowed clinicians to treat patients with advanced liver disease, or those who did not respond to prior treatment with IFN-based regimens [16]. This is particularly true for

CONTACT Vicente Gimeno-Ballester  vgimenob@salud.aragon.es  Department of Pharmacy, Hospital Universitario Miguel Servet, Paseo Isabel la Católica 1-3, 50009 Zaragoza, Spain

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2016 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

patients with genotypes 1 and 4. For genotype 3, however, treatment outcomes particularly in the cirrhotic population remained suboptimal and centered on the standard-of-care (SoC) dual therapy with pIFN and RBV [17]. The introduction of sofosbuvir (SOF) and daclatasvir (DCV) in 2014 changed the therapeutic paradigm for genotype 3.

The considerable acquisition costs of the new DAA treatment regimens, in tandem with the high burden of disease, have resulted in dramatically large budget impacts for HCV infection worldwide. While high efficacy rates have been achieved in clinical trials, the need to estimate cost-effectiveness in the setting of such high costs is merited. The purpose of this study was to assess the cost-effectiveness of therapeutic regimens recommended in the 2015 EASL guidelines [16] for genotype 3 from the perspective of the Spanish National Healthcare System.

2. Methods

2.1. Design and analysis perspective

A state-transition Markov model was developed based on the natural course of hepatitis C infection to compare the cost-effectiveness of the different therapeutic strategies. The model simulates the progression of the disease through a variety of health states in a cohort of patients from initiation of therapy over a lifetime course horizon (Figure 1). Patients were commenced in one of two health states, i.e. moderate or severe HCV infection. Patients treated progressed to two corresponding SVR health states i.e. mild/moderate SVR and compensated

cirrhosis (CC) SVR health states. Based on the natural history of the disease, patients subsequently progressed from mild-to-moderate or CC health states, and thereafter to decompensated cirrhosis (DCC), HCC, liver transplant (LT), or death.

The patient population modeled in the analysis was stratified according to liver disease status i.e. non-cirrhotic (moderate fibrosis) and cirrhotic.

The economic evaluation was performed from the perspective of the publicly funded Spanish National Healthcare System. Although there is no definite threshold for determining cost-effectiveness in the Spanish setting, as in previous analyses [18,19], a conservative limit threshold of €40,000/quality-adjusted life-years (QALY) was adopted in the absence of an official value [20].

2.2. Treatment strategies

For the past decade and a half, the pIFN/RBV dual therapy combination has been the SoC for the treatment of genotype 3 HCV infection obtaining SVR rates of over 70% in non-cirrhotic and under 50% in cirrhotic patients [21,22]. Options considered in this cost-effectiveness analysis were those recommended in the 2015 EASL guidelines [16]: SOF/pIFN/RBV for 12 weeks as the IFN-containing regimen both for non-cirrhotic and cirrhotic, and SOF/DCV 12 weeks for non-cirrhotic and 24 weeks for cirrhotic as IFN-free regimen. The SOF/RBV for 24 weeks was a second IFN-free alternative considered in non-cirrhotic patients. The 'no treatment' (NT) option was also modeled to define total costs and QALYs incurred in each population with 'NT' (Table 1).

2.3. Estimates of efficacy

Estimates of efficacy for the chosen treatment regimens were derived from a number of sources, predominantly phase II or phase III open-label, randomized, non-comparative studies. In addition, real-world observational data were used where appropriate. Due to the non-comparative nature of the studies, it was not feasible to derive relative estimates of efficacy, i.e. the absence of head-to-head trials or trials with a common comparator, made difficult evidence synthesis using indirect comparison methods.

2.3.1. Non-cirrhotic patients

In the ALLY-3 study [17], patients with genotype 3 who were non-cirrhotic obtained a SVR rate of 97% (73/75) for the 12-week combination of SOF/DCV without RBV. In the BOSON study [23], the triple therapy IFN-based combination of SOF/pIFN/RBV for 12 weeks and the IFN-free regimen of SOF/RBV for 24 week courses achieved SVR rates of 95% (117/123) and 87% (109/126), respectively. The absence of a control group made it necessary to obtain SVR for the pIFN/RBV option from the FISSION CT with a SVR of 74% (143/193) (Table 1) [21].

2.3.2. Cirrhotic patients

An SVR rate of 92% (22/24) for the 24-week regimen of SOF/DCV/RBV was obtained from the European Multicenter Compassionate Use Program [24], as this regimen was not

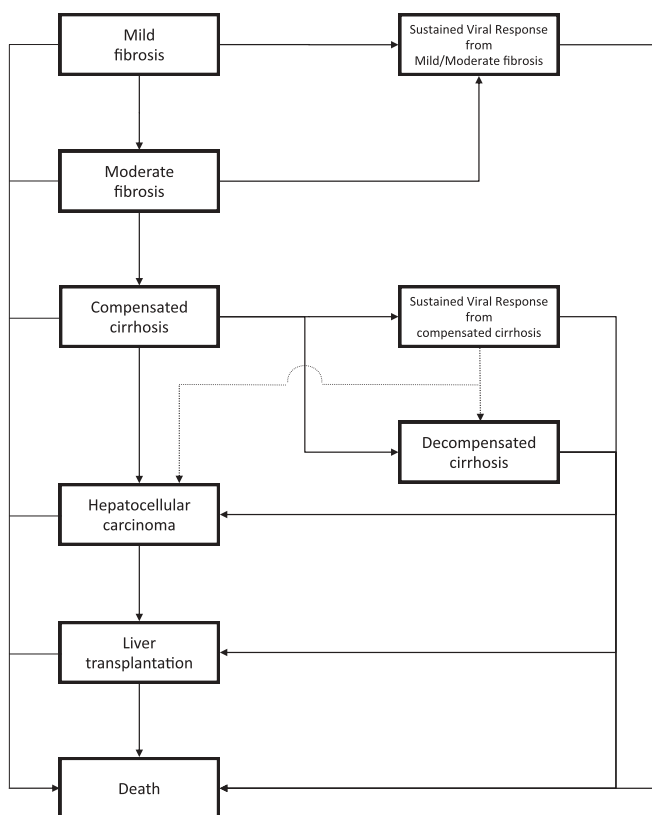


Figure 1. Chronic hepatitis C Markov model.

Table 1. Therapeutic options, SVR, and costs.

Therapeutic option	SVR		PSA distribution (α , β)	Drug cost (€)	Monitoring and adverse reactions costs (€)	Total treatment cost (€)	Source [reference]
	% (n/N)	CI (95%)					
<i>Non-cirrhotic patients</i>							
SOF/DCV × 12 weeks	97 (73/75)	90.8–99.3	(73, 2)	69.264	874	70.138	[17]
SOF/pIFN/RBV × 12 weeks	95 (117/123)	89.8–97.7	(117, 6)	42.471	874	43.345	[23]
SOF/RBV × 24 weeks	87 (109/126)	79.4–91.4	(109, 17)	81.120	1.084	82.205	[23]
RBV/pIFN × 24 weeks (SoC)	74 (143/193)	67.5–79.8	(143, 50)	3.866	1.084	4.950	[21]
<i>Cirrhotic patients</i>							
SOF/DCV/RBV × 24 weeks	92 (22/24)	74.1–97.6	(22, 2)	69.577	1.132	139.972	[24]
SOF/pIFN/RBV × 12 weeks	88 (51/58)	77.1–94.0	(51, 7)	42.471	945	43.416	[23]
RBV/pIFN × 48 weeks (SoC)	48 (73/153)	39.9–55.6	(73, 80)	7.544	1.438	8.982	[22]

CI: confidence interval; DCV: daclatasvir; n: number of patients who reach SVR; N: total number of patients randomized for treatment; pIFN: peginterferon; PSA: probabilistic sensitivity analysis; RBV: ribavirin; SOF: sofosbuvir; SVR: sustained virological response.

analyzed in clinical trials. Based on the BOSON study [23], the triple therapy combination of SOF/pIFN/RBV for 12 weeks provided an SVR rate of 88%. Efficacy estimates for the 48-week pIFN/RBV for the 'control group' were obtained from the EPIC CT study with a SVR of 48% (73/153) [22].

2.4. Costs estimations

In order to quantify treatment costs, the drug acquisition, monitoring, and AEs management costs were included in the analysis based on CT and the labeled dosing schedules [17,21–26]. Drug acquisition costs were derived from the Bot Plus database [27], with the exception of pIFN, RBV, filgrastim, and erythropoietin alfa, where the availability of generic substitutes and biosimilar alternatives were considered in accordance with previous studies and recommendations (Table 2) [18,19,28,29]. Estimations were performed based on a dose of 400 mg/day SOF, 60 mg/day of DCV, 1000 mg/day of RBV (body-weight dose assuming 70 kg of body weight) and a weekly dose of 180 mg pIFN α -2a, with a variable duration (12–24 weeks). Duration of therapy was based on recommendations for the treatment of non-cirrhotic and cirrhotic patients. All patients modeled in the analysis were assumed to be 100% adherent to treatment [30,31]. A 12.3% discontinuation rate was considered at week 12 for the pIFN/RBV option due to stopping rules [32].

On-treatment monitoring costs were calculated taking into account the length of therapy, focusing on all aspects that entailed the consumption of medical resources (Table 1) [18].

The costs attributable to the management of AEs included nonroutine outpatient visits, emergency department visits, drug consumption, and other heterogeneous resources. Side-effect rates were estimated using data from published clinical trials. In order to minimize the model complexity, neither dose-reduction strategies nor cost neutral side effects were considered in the analysis. With reference to the optimal tolerance of the IFN-free combinations, adverse reactions of the pIFN regimens with a high-cost impact alone were included in the model. The total treatment costs for each therapeutic option are shown in Table 1 and the TECHNICAL ANNEX (available as supplemental data).

Health state costs were based on previously published studies [18,19]. Costs were also included for acute manifestations of liver progression, termed transition costs. These costs

were specifically associated with transition from the CC health state to the DCC, HCC, LT in year 1, and the post LT health states. These costs were obtained from hospitals in the Basque Health Service in 2013 and included admission costs and costs incurred in the period following the acute events [18,35–37]. All costs were inflated to €2014.

2.5. Quality of life

Each health state included in the model received a specific utility value according to the severity of disease (Table 2). In the absence of information from the Spanish population, utility values were obtained from a sample of UK patients with hepatitis C commonly used in economic analyses for HCV infection. Values were elicited by applying EQ-5D and time trade-off tariffs [18,19,38–40]. SVR utility values were lower for patients in 'compensated cirrhosis' health state compared to those in 'moderate hepatitis' health state. The model also considered disutility associated with treatment side effects [38]. The utilities are summarized in Table 2 and Technical Annex (available as supplemental data) and were similar to more recently published utility data for CHC patients [41].

2.6. Markov model

The model was constructed combining data from clinical trials, cost of illness, quality of life, and mortality studies. As shown in Figure 1, the model simulated the patient's progression through a finite series of health states with a lifetime time horizon and a quarter cycle length. The model was constructed with TreeAge Pro® decision modeling software (Tree-Age Software® Inc., Boston, Massachusetts, USA). The main outcome measure was cost per QALY gained.

The base case population was a hypothetical cohort of 50-year-old patients consistent with the characteristics defined from the ALLY-3 [17] and BOSON studies [23]. In keeping with current recommendations for treating non-cirrhotic and cirrhotic patients, those with moderate non-cirrhotic disease (F2, F3) and cirrhotic (F4) disease were analyzed separately using appropriate treatment regimens [16], mild fibrosis patients were not considered for cost-effectiveness analysis.

A discount rate of 3% was applied to account for valuation of costs and outcomes at differing future time points, in keeping with current guidelines for economic analyses [42]. A half-cycle

Table 2. Model inputs: transition probabilities, health-related quality of life, state costs, and therapy costs.

(A) Markov model transition probabilities				
From	To	Baseline annual % (range)	PSA distribution (P1, P2) ^a	Source
Mild fibrosis	Moderate fibrosis	3.70	β (12, 1267)	[33]
	Death	Mortality by age	–	INE
Moderate fibrosis	Comp. cirr.	5.10	β (23, 1746)	[33]
	Death	Mortality by age	–	INE
SVR mild/moderate	Death	Mortality by age	–	INE
	SVR Comp. cirr.	Death	Mortality by age	–
Comp. cirr.	Decomp. cirr.	1.00	–	[7,8]
	HCC	0.50	–	[7,8]
	Decomp. cirr.	4.00	β (14, 1365)	[34]
HCC	HCC	1.40	–	[34]
	Death	42.70	β (76, 504)	[34]
Transpl.1st year	Transplant	2.00	β (7.1, 1402)	[34]
	Death	15.00	–	[34]
Transpl. next	Death	3.00	–	[34]
(B) Economic CHC inputs (€2015)				
Disaggregated cost	Annual cost for disease progression (€)	Transition costs Baseline (€)	PSA lognormal (mean, SD)	
Mild fibrosis	272 €			
SVR mild	111 €			
Moderate fibrosis	272 €			
SVR mild	111 €			
Comp. cirrhosis	398 €			
SVR cirrhosis	111 €			
Ascites	1288 €	2454 €	(7.6552; 0.1043)	
GHPH	1465 €	2438 €	(7.6496; 0.1025)	
Encephalopathy	518 €	8335 €	(8.8051; 0.3295)	
Bacterial infection	398 €	3917 €	(7.8875; 0.1025)	
HCC	4734 €	14,821 €		
(C) HRQL inputs and drug costs				
Health state	HRQL (QALYs)		Therapy disutility (QALYs)	
	Baseline	PSA (P1, P2) ^a		
Mild fibrosis	0.77	β (480 a 143.38)	SOF/DCV/RBV \times 24 weeks	–0,055
SVR mild	0.82	β (52 a 12,7)	SOF/DCV \times 12 weeks	–0,014
Moderate fibrosis	0.66	β (165 a 90.15)	SOF/pIFN/RBV \times 12 weeks	–0,027
SVR mod	0.77	β (130 a 38,8)	SOF/RBV \times 24 weeks	–0,027
Comp. cirrhosis	0.55	β (50 40.91)	RBV/pIFN \times 24 weeks	–0,055
SVR cirrhosis	0.61	β (110, 64)	RBV/pIFN \times 48 weeks	–0,11
Decomp. cirr.	0.45	β (110, 134.44)	Drug weekly cost (€)	
HCC	0.45	β (110, 134.44)		
Transpl. 1st yr	0.45	β (110, 134.44)	SOF	33670
Transpl. next	0.45	β (110, 134.44)	DCV	2405
			RBV	13
			pIFN	159

^aPSA parameters are adjusted to trimester values, as used in the model.

Comp. cirr.: compensated cirrhosis; DCV: daclatasvir; Decomp. cirr.: decompensated cirrhosis; HCC: hepatocarcinoma; hep: hepatitis; INE: Instituto Nacional de Estadística; P1: parameter 1; P2: parameter 2; pIFN: peginterferon; PSA: probabilistic sensitivity analysis; QALYs: quality-adjusted life-years; RBV: ribavirin; SOF: sofosbuvir; SVR: sustained virological response; Transpl.: transplant; w: weeks; yr: year.; HRQL: health-related quality of life.

correction was applied to all clinical and economic outcomes, to reflect the transitions occurring throughout each model cycle [43].

The transition rates between the various health states were obtained from the literature in keeping with previously published economic analyses [7,8,18,19,33–37,44–47]. Table 2 presents the Markov model transition probabilities.

The life expectancy estimated for each health state were undertaken to validate the model, using methods previously described in our work [18,19]. More detailed information about the model validation is included in the Technical Annex (available as supplemental data).

2.7. Sensitivity analyses

The results of the base case analyses were tested for uncertainty using both deterministic and probabilistic sensitivity analyses.

The impact of treatment under different scenarios was explored with the deterministic sensitivity analysis. Baseline age was varied between 30 and 70 years in 10 years increments. In the non-cirrhotic patient cohort, a change in transition probability from ‘moderate hepatitis’ to ‘compensated cirrhosis’ was explored, using the upper and lower values reported by Townsend et al. [33]. Varying drug acquisition costs were also examined considering the implications of a reduction in the acquisition costs of SOF and DCV from 20% to 40%. In cirrhotic patients, an additional scenario was investigated where the acquisition costs of SOF and DCV in a 24-week regimen were reduced to the acquisition costs of a 12-week regimen. According to published guidelines, the discount rate was varied from 0% to 6% [48].

A probabilistic sensitivity analysis (PSA) was undertaken in accordance with the guidelines published by the International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research [49].

The probabilistic approach draws parameter values randomly from appropriate predefined distributions (e.g. lognormal for costs, beta for utilities and probabilities) based on Briggs et al. recommendations [50]. The results of the PSA are presented using the cost-effectiveness acceptability curve where the acceptability frontier represents different thresholds for the incremental cost-effectiveness ratio, and also the cost-effectiveness plane. Additional information is included in the Technical Annex (available as supplemental data).

The manuscript was arranged in accordance with Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards Statement [42].

3. Results

3.1. Base-case analyses

Results for the two base case scenarios (moderate fibrosis and cirrhotic patients) are reported in Table 3.

3.1.1. Non-cirrhotic patients

The SOF/pIFN/RBV for 12 weeks regimen was cost-effective in the treatment of non-cirrhotic patients falling below the threshold limit of €40,000/QALY considered for the Spanish setting. The 12-week SOF/DCV and the 24-week SOF/RBV treatment strategies resulted in incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) of €56,178/QALY and €120,812/QALY, respectively, with SOF/RBV dominated by SOF/pIFN/RBV and SOF/DCV. Estimations for the NT option in this cohort showed a total cost of €16,426, reaching a gain of 10.93 QALYs. For patients with a contraindication to INF or previous IFN failure response, the NT option could represent the SoC and was the comparator for the SOF/DCV option resulting in an ICER of €12,238/QALY.

3.1.2. Cirrhotic patients

In the cirrhotic subpopulation, when the SOF/pIFN/RBV 12-week option is compared to SoC (48 weeks of pIFN/RBV), an ICER of €18,374/QALY was obtained, representing a cost-effective intervention. The SOF/DCV/RBV for 24 weeks regimen achieved an ICER of €77,378/QALY compared to SoC. The NT option incurred total costs of €33,530 with a total gain of 7.38 QALYs. The ICER for

the 24-week SOF/DCV/RBV strategy versus NT was €37,322/QALY in patients unsuitable for IFN-based regimens.

Figures showing these results are included in the Technical Annex.

3.2. One-way sensitivity analysis

Drug acquisition costs were the main driver of the model. For patients with moderate fibrosis, the 12-week SOF/DCV strategy fell below the cost-effective threshold mainly due to reduction of 40% in the acquisition costs of the SOF/DCV regimen. For cirrhotic patients, the 24-week SOF/DCV/RBV option required further price reductions to become cost-effective. Applying a 0% discount rate also resulted in the SOF/DCV strategy becoming cost-effective in non-cirrhotic patients. This may be explained by the fact that health benefits are obtained in the long-term, while drug costs are incurred in the first cycle of the model.

The robustness of the results using probability sensitivity analysis is shown in Table 4, Figures 2 and 3, and Technical Annex.

4. Discussion

Outcomes from the analysis were dependent on the therapeutic regimen investigated and were specific to the patient subpopulation. The introduction of SOF to IFN-based regimens in patients with genotype 3 resulted in favorable ICERs, both in patients with 'moderate fibrosis' and 'cirrhotics,' achieving ICERs below the threshold in our analysis (€35,276/QALY and €18,374/QALY, respectively).

The results of the analysis for the IFN-free oral regimen of SOF/DCV, merits a more in-depth evaluation. When this regimen (12 weeks in patients with moderate fibrosis, and 24 weeks in patients with cirrhosis) was compared to 'NT' in patients unsuitable to receive IFN, ICERs obtained may be considered cost-effective (€12,238/QALY for 'moderate fibrosis' patients, and €33,530/QALY for cirrhotic patients). SOF/DCV therefore becomes, in this scenario, the only available therapeutic option for this subpopulation. However, prior to considering the use of this regimen, it is important to clearly define what constitutes 'contraindication to IFN.'

In contrast, for patients who are considered IFN suitable, where the SoC would be pIFN/RBV instead of 'NT,' the ICERs for the SOF/DCV regimen are considerably above the commonly accepted cost-effective threshold for both non-cirrhotic and cirrhotic patients. In this scenario, it is important to consider the patient's preference to avoid the use of IFN, taking into account the current short IFN-based strategies better tolerated than the 24–48-week-old regimens. This is supported by the results of the BOSON study, where the use of both IFN-based and IFN-free therapeutic options showed little appreciable difference in AE profiles [23]. Therefore, the significantly higher drug acquisition costs for the IFN-free regimens would hardly be justified.

One-way sensitivity analysis explored alternative scenarios, including those where reduced acquisition costs were considered. List prices often differ from public financed prices as special arrangements may be in place, and therefore

Table 3. Incremental cost-effectiveness ratios for different treatment strategies in 'moderate fibrosis' and 'cirrhotic' patients.

Therapeutic option	Total QALYs	Total costs (€2015)	ICER (€/QALY)	Probability of C/E at a threshold of €40,000/QALY
Moderate fibrosis patients				
SOF/pIFN/RBV for 12 weeks	15.44	46,332	35,276	77%
SOF/DCV for 12 weeks	15.54	72,843	56,178	22%
SOF/RBV for 24 weeks	15.06	86,323	120,812	Dom. opt.
RBV/pIFN for 24 weeks (SoC)	14.43	10,906	–	–
Cirrhotic patients				
SOF/pIFN/RBV for 12 weeks	10.51	59,441	18,374	99%
SOF/DCV/RBV for 24 weeks	10.64	155,201	77,378	6%
pIFN/RBV for 48 weeks (SoC)	9.06	32,886	–	–

C/E: Cost-effectiveness; DCV: daclatasvir; Dom. opt.: dominated option; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; pIFN: peginterferon; PSA: probabilistic sensitivity analysis; QALY: quality-adjusted life-year; RBV: ribavirin; SOF: sofosbuvir; SoC: standard of care.

Table 4. One-way sensitivity analysis.

ICER of therapeutic option vs. 24 week of pIFN/RBV (€/QALY) for 'moderate fibrosis' patients										
	Age at the start of the treatment				Tr. hep. to cirr.		SOF/DCV cost (€)		Discount rate	
	30	40	60	70	3.2	7.3	-20%	-40%	0%	6%
SOF/DCV for 12 weeks	35,412	43,130	79,823	127,537	66,775	49,321	43,613	31,048	29,031	94,507
SOF/pIFN/RBV for 12 weeks	21,987	26,902	50,568	81,665	42,337	30,723	27,229	19,182	17,520	60,267
SOF/RBV for 24 weeks	76,905	93,290	170,287	269,468	142,333	106,810	94,922	69,031	64,621	200,395

ICER of therapeutic option vs. 48 week of pIFN/RBV (€/QALY) for 'cirrhotic' patients										
	Age at the start of the treatment				SOF/DCV cost (€)		Discount rate			
	30	40	60	70	-20%	-40%	-40% and 12 weeks = 24 weeks	0%	6%	
SOF/DCV/RBV × 24 weeks vs. pIFN/RBV for 48 weeks	53,796	62,287	106,906	175,013	59,851	42,324	16,034	41,687	128,499	
SOF/pIFN/RBV × 12 weeks vs. pIFN/RBV for 48 weeks	12,693	14,700	25,788	43,499	12,783	7192	7192	8582	32,358	

cirr.: cirrhosis; DCV: daclatasvir; hep.: hepatitis; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; pIFN: peginterferon; QALY: quality-adjusted life-year; RBV: ribavirin; SOF: sofosbuvir, Tr.: transition.

reductions in acquisition costs may reflect real life practice, particularly from Public Health Services perspective. Reductions of 40% in drug acquisition costs made 'oral, IFN-free' SOF plus DCV strategies cost-effective, and according to our results, equivalent costs for 12- and 24-week regimens reduce uncertainty around cost-effectiveness for cirrhotic patients. Indeed, drug acquisition costs were found to be the main driver of the model, and therefore, efficient price policies could significantly enhance value for money in the treatment of CHC. This may be particularly relevant in the context of limited resources, where the provision of new health-care technologies may be constrained largely by the budgetary

impact. The pertinence of 'budget impact analysis' has been previously addressed by other authors [51].

Alternatively, transition rates from the 'moderate fibrosis' to the 'cirrhosis' health state were also explored in sensitivity analyses. This analysis, while an integral part of evaluation of cost-effectiveness of agents for HCV infection, is even more justified in patients with genotype 3 infection, as this genotype is associated with a more rapid progression of liver disease compared to other genotypes [52]. This is consistent with studies previously undertaken in the US Veterans cohort data set [10]. Increasing the annual transition rate for 'moderate hepatitis' to 'compensated cirrhosis' from 5.1% to 7.3%

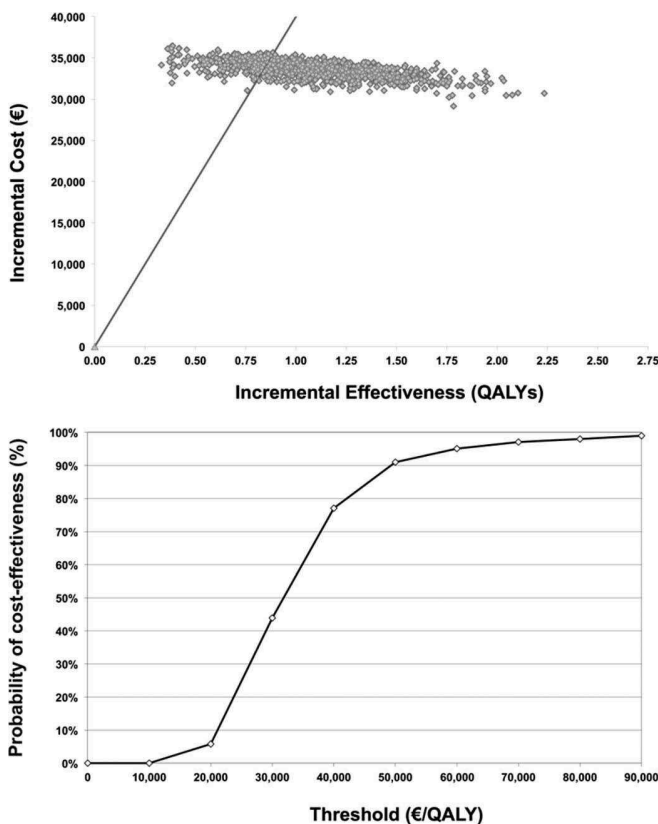


Figure 2. 'Cost-effectiveness' plane and 'acceptability curve' for 'SOF/pIFN/RBV' versus 'pIFN/RBV' in moderate fibrosis patients.

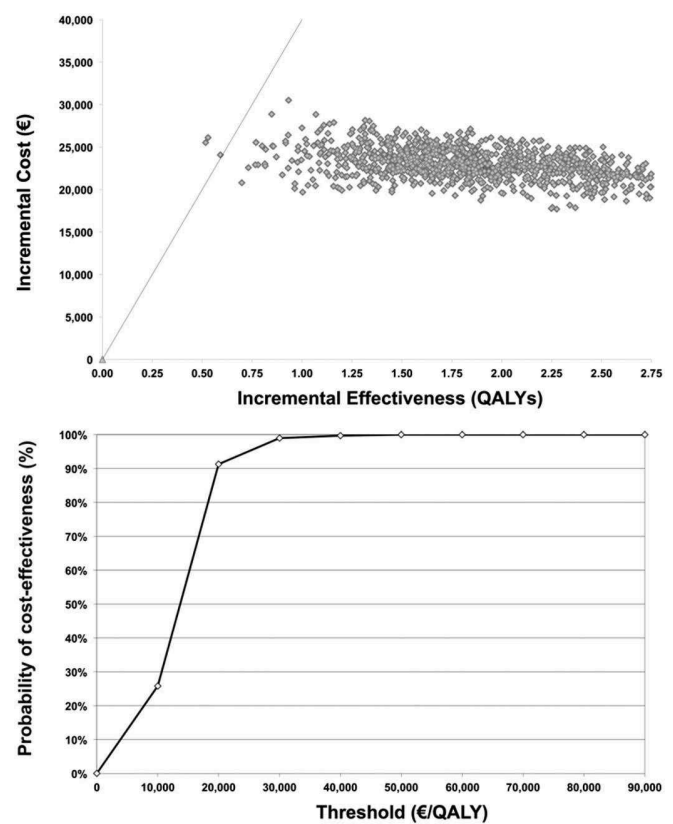


Figure 3. 'Cost-effectiveness' plane and 'acceptability curve' for 'SOF/pIFN/RBV' versus 'pIFN/RBV' in cirrhotic patients.

reduced the ICERs for the SOF/DCV strategy from €56,178/QALY to €49,231/QALY, with both ICERs remaining over the cost-effectiveness threshold of €40,000/QALY. Applying the increased transition probability rate to the SOF/pIFN/RBV regimen, reduced the ICER from €35,276/QALY, already under the threshold limit, further to €30,276/QALY. Therefore, these changes in transition probability rates did not impact significantly on the overall results of the analysis and did not alter the overall cost-effectiveness outcomes.

Variation in the discount rate was analyzed according to national guidelines that recommend its application to both costs and effects. Varying the base case rate of 3% from 0% to 6% is a common approach to evaluate the impact of the change. A significant ICER reduction was observed when a 0% discount rate was applied to non-cirrhotic or cirrhotic, resulting in both the SOF/pIFN/RBV and SOF/DCV regimens falling under the cost-effectiveness threshold. From a cost-effectiveness point of view, treatment for hepatitis C may behave more similar to a preventive intervention than to a therapeutic one. This is important when applying a discount rate for costs and outcomes, particularly for interventions with a high drug acquisition cost such as drugs for CHC. Future health-care resources avoided will be subject to discount rate application. Health-care interventions that obtain outcomes in a short time are not adversely affected by discount rate inclusion. However, in settings where health outcomes are obtained over a long-term period of time, cost-effectiveness analyses are significantly affected by discount rate variation. Due to the time difference between costs incurred and health benefits obtained in this setting, health-care systems may delay the provision of treatments and adopt a waiting strategy to allow for therapeutic alternatives with lower cost to be made available. Although this should be carefully analyzed in a 'budget impact study,' the key issue is that based on the medium- and long-term projections, this strategy could increase the burden of disease due to progression and it would be necessary to extend the resources intended for hospital admissions, complications, etc., especially if that delay is considered for 'moderate' and 'advanced' fibrosis stage patients. In this scenario, the potential HCV transmission by those untreated patients also should be considered.

The main limitation of our study centers on the source of efficacy data. First, no head-to-head clinical trial studies comparing therapeutic options were available, as sources of efficacy supporting licensing were based on primarily phase 2 trials. The absence of a 'common efficacy comparator' for the options considered precluded evidence synthesis using indirect comparison methods to estimate relative efficacy of the comparators. Thus, it was necessary to use alternative sources of data including observational data. For the 'moderate fibrosis' population, SVR rates for SOF/pIFN/RBV and SOF/RBV were obtained from the BOSON study, where SOF/DCV was not included. A second limitation arises for the efficacy estimates for the cirrhotic population who were underrepresented in the clinical trial program, and therefore, estimates of efficacy are associated with considerable uncertainty. In the ALLY-3 study, cirrhotic patients were treated with SOF/DCV for only 12 weeks with suboptimal results [17], and none of the 11 genotype 3 patients receiving SOF/DCV

for 24 week in AI-444-040 study were cirrhotic [53]. Indeed, evidence for the 24-week SOF/DCV/RBV strategy for genotype 3 cirrhotic patients was obtained from the 'expanded use' program, on a small sample size, thus limiting generalizability to a wider cohort of cirrhotic patients. Therefore, recommendations for SOF/DCV/RBV for 24 weeks in cirrhotic patients are primarily based on the suboptimal results obtained for the 12-week strategy, rather than a robust clinical evidence for the 24-week option.

In the recently published ALLY-3+ study [54], treatment duration of 16 weeks was investigated. Preliminary results based on SVR4 indicate high levels of clearance of viremia at this time point (94%). Confirmation of these results will be provided with SVR12 outcome data, although the number of patients included was very low (37 cirrhotics divided in two arms). These results may provide the impetus to shorten treatment duration to 16 weeks in clinical practice, which will result in a lower cost, impacting positively on cost-effectiveness.

A reinfection rate was not applied in this model mainly due to the limited data available on the potential for reinfections post SVR. As evidence accrues for patients who have been cleared of HCV infection, the reinfection rate will be of importance in considering the cost-effectiveness of these new agents.

The 12-week SOF/pIFN/RBV and 12–24 weeks SOF/DCV, based on fibrosis stage, represent highly effective options for patients with genotype 3 HCV infection. The findings from our analysis suggest that SOF/pIFN/RBV would be a cost-effective option to treat both 'moderate fibrosis' and 'cirrhotic' patients with genotype 3. The oral combination of SOF/DCV, 12 weeks for 'moderate fibrosis' and 24 weeks for 'cirrhotic' may merit acquisition cost reductions to fall below the cost-effectiveness threshold for the IFN suitable patients' subgroup.

Key issues

- Nowadays, genotype 3 patients are considered one of the most challenging populations to be treated, especially for advanced fibrosis.
- IFN-free combinations enable us to achieve high-efficacy figures in genotype 3 patients with a very favorable safety profile.
- A Markov model simulates disease progression for chronic hepatitis C, allowing us to estimate the incremental cost-effectiveness ratio among alternatives. Models are especially useful for this type of disorder where a relevant proportion of costs are incurred during the treatment period but health outcomes are obtained in the long term.
- A cost-effectiveness analysis for genotype 3 was assessed, including therapeutic options recommended by 2015 EASL guidelines. Analyses were separately carried out for moderate fibrosis and cirrhotic patients.
- Sofosbuvir-based triple therapy was an efficient option for moderate fibrosis and cirrhotic genotype 3 patients, with a low level of uncertainty.
- The SOF/DCV option was a cost-effective alternative for interferon-ineligible patients, but a reduction in drug acquisition cost was necessary to be under the threshold of €40,000/QALY for the IFN-eligible population.

- The lack of comparative studies among treatment alternatives increased the uncertainty surrounding the cost-effectiveness analysis.

Funding

This paper was not funded.

Declaration of interest

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

ORCID

Vicente Gimeno-Ballester  <http://orcid.org/0000-0002-9066-7903>

Javier Mar  <http://orcid.org/0000-0002-9455-4869>

References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (*) or of considerable interest (**) to readers

1. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology*. 2012;143:974–985.
2. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat*. 2014;21 (Suppl 1):60–89.
3. Vietri J, Prajapati G, El Khoury AC. The burden of hepatitis C in Europe from the patients' perspective: a survey in 5 countries. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:16.
- **This review describes in-depth the relevant factors associated with poor SVR rates in HCV genotype 3 infected patients.**
4. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, et al. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 2010;138(2):513–521.
5. Nevens F, Colle I, Michielsens P, et al. Resource use and cost of hepatitis C-related care. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:1191–1198.
6. Chen J, Florian J, Carter W, et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1450–1455.
7. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):677–684.
8. Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2010;52:652–657.
9. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59 (1):318–327.
10. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, et al. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* (Baltimore, MD). 2014;60(1):98–105.
11. Shah SR, Patel K, Marcellin P, et al. Steatosis is an independent predictor of relapse following rapid virologic response in patients with HCV genotype 3. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8):688–693.
12. Pawlotsky J-M. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1176–1192.
13. Buti M, Esteban R. Hepatitis C virus genotype 3: a genotype that is not 'easy-to-treat'. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9 (3):375–385.
14. Ferenci P. Treatment of hepatitis C in difficult-to-treat patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;12(5):284–292.
15. Ramos-Sánchez MDC, Martín-Gil FJ. [Changes in the distribution of hepatitis C virus (HCV) genotypes over the 1999–2010 period in northern Valladolid, Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2011;85:227–230.
16. EASL. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199–236.
17. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61 (4):1127–1135.
- **This multicenter open-label, two-cohort phase III study investigates the efficacy and safety of the SOF/DCV combination in HCV genotype 3 infected patients.**
18. Blázquez-Pérez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naive hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(10):919–931.
19. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blázquez A, et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C. *Gut*. 2015;64(8):1277–1288.
- **This article addresses in detail the methodological aspects concerning the Markov model.**
20. Sacristan JA, Oliva J, Del Llano J. What is an efficient health technology in Spain? *Gaceta Sanitaria*. 2002;4:334–343.
21. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368 (20):1878–1887.
22. Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1618–1628.
23. Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1462–1470.
- **This multicenter, randomized, open-label trial assesses the efficacy and safety of SOF/RBV with and without pIFN.**
24. Welzel TM, Ferenci P, Petersen J, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of HCV in patients with severe liver disease: interim results of a multicenter compassionate use program. 50th annual meeting of the European association for the Study of the Liver. Vienna; 2015.
- **This observational study shows the real world data of SOF/DCV combination in cirrhotic patients.**
25. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Daklinza. 2014. [cited 2015 Nov 12]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf
26. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Sovaldi. 2015. [cited 2015 Nov 12]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
27. General Spanish Council of Pharmacists. BOT database of pharmaceutical prices. 2015 [cited 2015 Nov 12]. Available from: <http://www.portalfarma.com/Paginas/default.aspx>
28. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975–982.
29. Hay JW, Smeeding J, Carroll NV, et al. Good research practices for measuring drug costs in cost effectiveness analyses: issues and recommendations: the ISPOR drug cost task force report - part I. *Value Health*. 2010;13:3–7.
30. Evon DM, Edwards A, Straub B, et al. Adherence to all-oral HCV treatment in patients with substance and alcohol use disorders. *Hepatology*. 2015;62:731A.
31. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, et al. Adherence to interferon (IFN) and ribavirin (RBV)-free regimens for treatment of

- chronic hepatitis C (CH-C): are there any associations with clinical and patient-reported outcomes (PROs)? *Am J Gastroenterol.* 2015;110:S895.
32. Hauser G, Awad T, Brok J, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD005441.
 33. Townsend R, McEwan P, Kim R, et al. Structural frameworks and key model parameters in cost-effectiveness analyses for current and future treatments of chronic hepatitis C. *Value Health.* 2011;14(8):1068–1077.
 34. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997;112(2):463–472.
 35. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, et al. [Cost effectiveness of the treatment of chronic hepatitis C with interferon-alpha]. *Gastroenterol Hepatol.* 1998;21(4):161–168.
 36. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, et al. Financial impact of two different ways of evaluating early virological response to peginterferon-alpha-2b plus ribavirin therapy in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(10):1043–1055.
 37. San Miguel R, Mar J, Cabasés JM, et al. Cost-effectiveness analysis of therapeutic strategies for patients with chronic hepatitis C previously not responding to interferon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:765–773.
 38. Grieve R, Roberts J, Wright M, et al. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut.* 2006;55(9):1332–1338.
 39. Cure S, Bianic F, Gavart S, et al. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in previously untreated chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Med Econ.* 2014;17(1):65–76.
 40. Cure S, Bianic F, Gavart S, et al. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in treatment-experienced chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Med Econ.* 2014;17(1):77–87.
 41. Kieran J, Mushtaq H, Bergin C, et al. Demographics and health-state utilities of Irish patients with hepatitis C infection; use of the 5-level EQ-5D questionnaire. *Value Health.* 2012;15(7):A528.
 42. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *BMJ.* 2013;346:f1049.
 43. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Med Decis Making.* 2012;32(5):690–700.
 44. Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol.* 2004;40(5):823–830.
 45. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, et al. Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol.* 2002;156(8):761–773.
 46. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria de resultados. 2010 [cited 2015 Sep 24]. Available from: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>
 47. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, et al. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med.* 1997;127(10):855–865.
 48. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154–170.
 49. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, et al. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value Health.* 2012;15(6):835–842.
 50. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
 51. van de Vooren K, Curto A, Garattini L. Pricing of forthcoming therapies for hepatitis C in Europe: beyond cost-effectiveness? *Eur J Health Econ.* 2015;16(4):341–345.
 52. Probst A, Dang T, Bochud M, et al. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression—a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2011;18:745–759.
 53. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370(3):211–221.
 54. Leroy V, Angus PW, Bronowicki J-P, et al. All-oral treatment with daclatasvir (DCV) plus sofosbuvir (SOF) plus ribavirin (RBV) for 12 or 16 weeks in HCV genotype (GT) 3-infected patients with advanced fibrosis or cirrhosis: the ALLY-3+ phase 3 study. *Hepatology.* 2015;62:1380A–81.
- **This study explores the possibility of reducing the length of treatment to 16 or 12 weeks using SOF/DCV/RBV combination in HCV genotype 3 cirrhotic patients.**

Technical annex.

Additional information describing study design, model's structural framework and parameters included in the deterministic and probabilistic sensitivity analysis.

Cost-effectiveness analysis of therapeutic options for chronic hepatitis C genotype 3 infected patients.

1.- Treatments strategies and effectiveness

Non-cirrhotic patients

EASL guidelines recommended three regimes [1]: SOF/pIFN/RBV for 12 weeks, SOF/RBV for 24 weeks and SOF/DCV for 12 weeks.

On the one hand, efficacy parameters for the SOF/pIFN/RBV and the SOF/RBV combinations were based on the BOSON CT [2], a phase IIIB trial performed to estimate the efficacy and safety of sofosbuvir plus ribavirin, with and without peginterferon-alfa in genotype 2 and 3 patients as follows:

- SOF/pIFN/RBV: pIFN alfa 2a 180 µg weekly plus body weight adjusted RBV and SOF 400 mg once daily for 12 weeks.
- SOF/RBV: body weight adjusted RBV and SOF 400 mg once daily for 24 weeks.

Genotype 3 represented up to 92% of patients included in the CT, with a SVR of 95 and 87 % for SOF/pIFN/RBV and SOF/RBV respectively.

On the other hand, efficacy parameters for the SOF/DCV option were obtained from the phase III ALLY-3 CT[3], trial as follows:

- DCV 60 mg plus SOF 400 mg once-daily for 12 weeks. The SVR reached was 97%.

Given the lack of control group in the cited CTs, the outcomes figures for pIFN/RBV group was obtained from an alternative source [4], with a 74% of SVR.

Cirrhotic patients

EASL guidelines recommended two regimes [1]: SOF/pIFN/RBV for 12 weeks, and SOF/DCV/RBV for 24 weeks.

The BOSON CT provided the evidence for SOF/pIFN/RBV (dosed as in non-cirrhotic) where the achieved SVR was 88%.

In the absence of CTs evaluating the SOF/DCV/RBV 24 weeks option in cirrhotic patients, efficacy parameters were obtained from the European Multicenter Compassionate Use Program in real-life clinical setting, where the achieved SVR was 92% [5].

The SVR rate for pIFN/RBV group was obtained from EPIC CT, with figures of 48% for this subpopulation [6].

Different variables introduced clinical and demographic heterogeneity in CTs populations (fibrosis, age, viral load, race...). However, patients included in CTs where SVR was obtained matched well (**Table I**).

2.- Cost estimations

Drug costs were estimated on the basis of the dosing and therapeutic schemes included in the CTs and SmPC. A perfect adherence was considered on estimations. Cost estimations for pIFN/RBV option took over a 13% of treatment discontinuation at week number 12 due to inadequate response [7]. The costs of the different therapeutic options are shown in the manuscript Table 1.

Monitoring costs. Health care monitoring resource consume was estimated as follows. 12-week course therapy included an initial physician visit, and 4 subsequent visits at weeks 4, 8, 12 and 12 weeks post end-of-treatment. Metabolic and blood cell counts were considered in all 5 visits, and HCV viral load was included at the initial visit and at weeks 4, 12 and post end-of-treatment. 24-week course therapy included 2 additional visits at week 18 and 24 that included metabolic and blood cell counts and a HCV viral load determination at week 24. 48-week course therapy included 3 more additional visits at weeks 32, 40 and 48 that included metabolic and blood cell count determinations. No additional HCV viral load was considered respect to the 24-week course of therapy because the 24 week determination would be transferred to 48 week.

Drug adverse reactions are often associated with an additional cost related to drugs consumption, medical visits, hospital admissions and other resources generated by their treatment. Oral DAA combinations are generally associated with a good tolerance and no additional cost was considered. IFN containing regimens are not as well tolerated, and flu-like symptoms and anemia are the most relevant side effects [4, 6]. The first one could not have relevant direct associated costs, and the second one is often managed with RBV dose reduction. The impact of these side effects on HRQL has been included in associated treatment disutility.

A poorer tolerance to IFN containing regimes is regarded for cirrhotic patients, so an associated side effects cost was considered for this subpopulation with an incidence of 12% neutropenia and 15% anemia [8, 9](**Table II**).

Health care resource costs were obtained from hospitals in the Basque Health Service in 2014. The estimated cost for each disease state is summarized in **Table III**. The transition costs were differentiated from state costs. The former corresponds to the in-hospital care of patients owing to different complications

related to chronic liver disease. The latter includes the cost of resources used in the follow-up [10]. In-hospital care costs for decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver transplant were obtained from the Basque Country Public Hospitals Statistics Costs System in 2014, based on the patient classification system DRG. Categories corresponding to each liver chronic condition were used for all public hospitals in the Basque Country.

Unit costs were obtained from an ad hoc micro-costing study carried out in all Basque Public Health-Care System hospitals. The costs of in-hospital events were based on the DRG system. Accounting Departments deliver annually resources unit costs and DRGs categories costs for the whole Basque Health Care System. The National Health Care System in Spain share the same funding system for every region in function of the population what means that costs from all regions are similar. These unit costs were checked with those in the Spanish Network of hospital costs (RECH) (<http://www.rechosp.org/rech/faces/es/jsf/index.jsp>) and the results matched well.

3.- Health Related Quality of life - Utilities

Health-state utilities are summarized in **Table IV**. Side effects associated with treatment affect patient's HRQL. Although there were no available data comparing disutility associated with the options evaluated, estimations were performed based on HRQL reduction for dual therapy (pIFN+RBV) published by Grieve *et al.* [11] Good tolerance of IFN-free regimens was considered to have a 50% decrease disutility respect to the SoC. Length of treatment was considered for final estimations in all cases.

4.- Markov model

The model starts at “moderate fibrosis” hepatitis C or “compensated cirrhosis” state where the patient may progress to more advanced disease. Patients in those initial states are susceptible to being treated or not with different antiviral therapeutic alternatives. A SVR from moderate hepatitis, considered the patient to be cured, progressing as the general population. Cirrhotic patients with SVR may evolution to decompensated cirrhosis or HCC at lower transition rates [12, 13]. Mild fibrosis population was not considered in the analysis.

When no SVR is achieved, the disease follows a process with different steps: moderate hepatitis, cirrhosis, decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver transplant and death.

Transition probabilities were obtained from the literature and the revision by Townsend *et al.*[12-19]. Those

probabilities are presented as annual probabilities in the manuscript (to facilitate comparison between studies) and as quarterly probabilities in **Table V**. Given the fast changes that occur during the advanced stages of chronic liver disease, the Markov cycle length was one trimester (3 months), as an annual cycle does not adequately reflect the changes that a patient undergoes. Quarterly probabilities were obtained first by calculating the annual rates and by dividing them by 4 to apply the formula $p = 1 - e^{-r}$ (where p is the probability and r the quarterly rate) [20]. Deterministic probabilities are transformed to quarterly rates by applying the formula $r = -\ln(1-p)/4$ and then converted to quarterly probabilities with the previous formula. The representation of decompensated cirrhosis in cost-effectiveness models varies widely in the literature because of its complex nature. The patient can begin with one or more types of decompensated cirrhosis and become subsequently hospitalized for an alternative form of decompensation. It was followed an approach based on a retrospective study that classified patients into four groups as a function of the first decompensation: ascites, hepatic encephalopathy, gastrointestinal hemorrhage due to portal hypertension and severe bacterial infection[16]. Based on the specific information from each group as a function of the initial decompensation, the re-hospitalization rates for each type of decompensation and death, hepatocellular carcinoma and transplantation rates were calculated. Thus, the structure of the model ensured that each type of decompensation could occur in each group. As a result, the costs as a function of the numbers and types of re-hospitalizations as well as the probability of death can be calculated separately for each group.

The patient could reach hepatocellular carcinoma status from decompensated cirrhosis or cirrhosis. The probability of transition from compensated cirrhosis to hepatocellular carcinoma is 1.4% per annum, according to Fattovich *et al.* [15] Transition probability from decompensated cirrhosis to hepatocellular carcinoma was obtained from Planas *et al.* [16] The annual mortality rate was 42.7% per annum in the hepatocellular carcinoma state [15]. Liver transplantation may be the appropriate treatment for two possible states of the disease, decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Other models do not include this second case, but as 23.9% of all liver transplants performed in Spain in 2010 were for this reason, this transition is justified [18]. Post-transplantation mortality is higher during the first year after transplantation (15% annually) than in subsequent years (3%) [18]. **Table VI** presents the basic figures of events and follow-up by type of initial decompensation obtained from Planas *et al.*, [16] which served to calculate both deterministic probabilities and beta distributions. **Table VII** shows the quarterly probabilities mean values applied in the deterministic models and the alpha and beta parameters used for each transition in the

probabilistic models to calculate the quarterly rates. Those rates were converted to probabilities (p) with the equation $p = 1 - e^{-r}$. The alpha parameter was the number of events for each transition and the beta was the follow-up time in quarterly minus the number of events because the mean rate is $\alpha/(\alpha+\beta)$.

5.- Base case results

Two figures have been included in the Technical Annex to represent the results of the base case in moderate fibrosis and cirrhotic patients (**Figure I and II**).

6.- Probabilistic sensitivity analyses

This approach is based on randomly varying all the parameters within a distribution range at the same time in each Monte Carlo simulation. This enables the examination of the effect of uncertainty in the model's variables. The advantages include the ability to provide global analysis of variability and new interpretative tools, such as the cost-effectiveness plane, acceptability curves, and the expected value of perfect information [21-24].

A distribution is attached to the range associated with each of the parameters in the analysis and a random generator selects values from the specified distribution. This allows the examination of the effect of joint uncertainty in the variables of the model. The model was run 1,000 times calculating the difference in cost (incremental cost) and effectiveness (incremental effectiveness) between both alternatives on each run. The results of the PSA are presented as a "cost-effectiveness" plane that displays graphically the variability between costs and effectiveness. Vertical axis represents the incremental cost of each simulation and horizontal axis the incremental effectiveness. The result of each run is plotted in the plane to produce a cloud of points [25]. The National Institute for Clinical Excellence (NICE) has acknowledged this method as the appropriate approach to reflect uncertainty in cost-effectiveness studies [26].

A report by Wright *et al.* described the distributions applied to the probabilistic sensitivity analysis, using beta functions for "probabilities" and "utilities", and gamma for "costs" [23]. Additionally, following the recommendations of Briggs *et al.*, both gamma and lognormal functions can be applied to "costs" [21].

Beta distributions parameters were calculated based on the confidence intervals obtained from the literature. Beta distribution is the appropriate function for probabilities given its range from zero to one. Its parameters are alpha and beta and the mean is calculated as $\alpha/(\alpha+\beta)$. Minimum and maximum figures described by Townsend *et al.* were used as an approximation of 95% confidence intervals when they were

not available. Therefore, the beta functions were estimated with the adequate quarterly mean and 95% confidence intervals.

The availability of patient-level data for “transition costs” allows applying a log-normal distribution and the inclusion of the information in the probabilistic sensitivity analysis (**Table VIII**). The cost of follow-up was based on the expert advice regarding resource consumption and the unit resource cost from Basque hospitals. Estimations were based on previous analysis [8]. Resources consumption and unit costs are shown in **Table III**.

“Utilities” were introduced as beta distributions (**Table IV**). The parameters for different beta distributions were calculated based on the confidence intervals from the literature[11].

Probabilistic sensitivity analysis results are shown in manuscript figures 2 and 3 for “base-case” cost-effective options (SOF/pIFN/RBV for 12 weeks either in “moderate fibrosis” or “cirrhotic” patients). **Figures III and IV** in the Technical Annex, show the results for “base-case” non-cost-effective options at official prices (IFN free regimes for both “moderate fibrosis” and “cirrhotic” patients).

7.- Model validation

Estimations of life expectancy in different health states of hepatitis C were made to validate the model. Both “life expectancies” from different states and the percentage of patients who progress to cirrhosis (21% at 20 years and 37.4% at 30 years) were calculated (**Table IX**). Those were similar to other models’ results [17]. Hepatic mortality (advanced liver disease, liver transplant, and liver related mortality) was separately calculated from other-cause mortality in a 49-years-old chronic hepatitis C patients’ cohort. Liver-related mortality accounted for 24% of total mortality.

SVR patients’ survival was similar to that of the general population. As expected, early stage chronic hepatitis C patients die from other causes and when decompensated cirrhosis stage is reached, death occurs due to liver disease complications.

8.- References

1. EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of hepatology*. 2015;63(1):199-236.
2. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1462–70.
3. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127-35.
4. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England journal of medicine*. 2013;368(20):1878-87.
5. Welzel TM, Ferenci P, Petersen J, Gschwantler M, Cornberg M, Berg T, et al. Daclatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients With Severe Liver Disease: Interim Results of a Multicenter Compassionate Use Program. *Wien*2015.
6. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1618-28.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-82.
8. Blazquez-Perez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naïve hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(10):919-31.
9. Buikema AR, Rosenblatt LC, Liu F, Gorsh B, White JC, Sill BE. Burden of side effects associated with treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2014;60:666A.
10. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, Lin M, Rossi SJ, Symonds WT, et al. Once-Daily Sofosbuvir Plus Ribavirin Given for 12 or 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients With HCV Infection: the QUANTUM Study2013.

11. Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, DeAngelis D, Rosenberg W, et al. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut*. 2006;55(9):1332-8.
12. Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault M-P, Giuily N, Castelnau C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Journal of hepatology*. 2010;52:652-7.
13. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):677-84.
14. 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(8):1068-77.
15. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-72.
16. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004;40(5):823-30.
17. Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, Goldie SJ. Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol*. 2002;156(8):761-73.
18. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria de resultados 2010. Available at: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx> (Last accessed 24 September 2015)
19. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 1997;127(10):855-65.
20. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD, et al. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. *Value Health*. 2012;15(6):835-42.

21. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. 2006.
22. O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willan A. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Medical care*. 1994;32:150-63.
23. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC, Investigators UKMHCT. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006;10(21):1-113, iii.
24. Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2002;22:290-308.
25. Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:2119-26.
26. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*. 2013;346:f1049.
27. Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, Greiner W, Ravens-Sieberer U, Aidelburger P, et al. Using competence network collaboration and decision-analytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon alpha-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):112-23.

9.- Tables

Table I. Demographics and baseline characteristics of CTs populations included in the analysis.

Non cirrhotics*	REFERENCE	GENOTYPE 3 (N)	AGE (median)	MALES (%)	RACE % (W/AS/AA)	log mean HCV-RNA	F0,F1,F2,F 3 (%)	F4 (%)
SOF/DCV x 12 weeks	[3]	101	53	57	91 / 5 / 4	<800,000 = 31% >800,000 = 69%	75	22
SOF/pIFN/RBV x 12 weeks	[2]	181	50	67	84 / 13 / 1	6,3 (0,69)	68	32
SOF/RBVx 24 weeks	[2]	182	49	65	84 / 13 / 1	6,2 (0,71)	69	31
RBV/pIFN x 24 weeks	[4]	176	48	64	87 / 6 / 2	6,0 (0,8)	79	21
Cirrhotics*								
Cirrhotics*	REFERENCE	GENOTYPE 3 (N)	AGE (median)	MALES (%)	RACE % (W/AS/AA)	log mean HCV-RNA	F0,F1,F2,F 3 (%)	F4 (%)
SOF/DCV/RBV x 24 weeks	[5]	39	56	70	91 / 4 / 2	6.02 (1.04- 7.16)	8	81
SOF/pIFN/RBV x 12 weeks	[2]	181	50	67	84 / 13 / 1	6,3 (0,69)	68	32
RBV/pIFN x 48 weeks	[6]	122	50.5	71	84 W	≤600,000 = 38% >600,000 = 61%	0	100

W: White; AA: African American; AS: Asian.

*: SVR for cirrhotic and non-cirrhotic was estimated according to the patients included in CTs for each fibrosis stage.

Table II. Side effects' cost estimations.

ANEMIA
<ul style="list-style-type: none"> • 2 physician visits • 2 laboratory tests • 15 % patients considered appropriate candidates for treatment with erythropoiesis-stimulating agents (epoetin alfa: dose of 40.000 UI / week).
NEUTROPENIA
<ul style="list-style-type: none"> • 2 physician visits • 2 laboratory tests • 20 % patient considered appropriate candidates for treatment with filgrastim (dose of 300 µg/week).
Estimations are based on previous analysis (Blazquez <i>et al.</i>)[8]

Table III. Follow-up costs (unit costs obtained from the Basque Public Hospitals accounting system 2014 and expert advice regarding resources consumption)

Disaggregated cost	Total cost (€)	Consultation	Lab tests	Echography	Endoscopy	Paracentesis	CT	In-hospital stay
Unit cost (€)		81.4	30	49.5	76.2	120.0	173.1	3,720.4
Mild hepatitis C	272	2	2	1				
Moderate hepatitis C	272	2	2	1				
Compensated cirrhosis	398	2	2	2	1			
Ascites	1,288	10	10	2	1	10		
GHPH	1,465	6	6	2	6	2		
Encephalopathy	518	2	2	2	1	1		
Bacterial infection	398	2	2	2	1			
HCC	4,734	4	4	4	1	1	1	1
Liver transplantation year 1	4,945	11	11	0	0	0	0	1
Liver transplantation year 2	4,166	4	4					1

CT: Computerized tomography; GHPH: gastrointestinal hemorrhage due to portal hypertension. HCC: hepatocellular carcinoma; Lab test: Laboratory test

Table IV. Markov model utility values and probabilistic parameters for states associated with hepatitis C (obtained from Grieve et al.) [11].

State	Average utility	Distribution	Parameter alpha	Parameter beta
Mild hepatitis	0.77	Beta	480	143.38
SVR mild hepatitis	0.82	Beta	55	12.07
Moderate hepatitis	0.66	Beta	165	90.15
SVR moderate hepatitis	0.77	Beta	130	38.8
Cirrhosis	0.55	Beta	50	40.91
SVR cirrhosis	0.61	Beta	110	64
Decompensated cirrhosis	0.45	Beta	110	134.44
HCC	0.45	Beta	110	134.44
Liver transplant	0.45	Beta	110	134.44

HCC: hepatocellular carcinoma; SVR: sustained viral response.

Table V. Markov model probabilistic parameters for quarterly transitions between chronic hepatic C disease states

State		Quarterly probability			Beta distribution		Source References
From	to	Mean	LowerCI	UpperCI	alfa	beta	
Mild Hepatitis C	Moderate Hepatitis C	0.00938	0.00486	0.01535	12	1,267	[27]
Moderate Hepatitis C	Compensated cirrhosis	0.01300	0.00826	0.01878	23	1,746	[27]
Compensated cirrhosis	Decompensated cirrhosis	0.01015	0.00585	0.01690	14	1,365	[16]
	HCC	0.00352					[16]
HCC	Death	0.12996	0.10489	0.15973	76	504	[16]

HCC: hepatocellular carcinoma.

Table VI. Number of events of decompensated cirrhosis stages associated with hepatitis C (raw data obtained from Planas et al.)[16].

	Group separated by initial decompensation				All
	Ascites	Encephalopathy	GHPH	Infections	
Patients; N	96	10	65	29	200
Follow-up; patient-trimesters	1,002.32	64.32	900.68	297.2	2,264.52
Ascites	102	3	33	21	159
Encephalopathy	61	21	101	11	194
GHPH	8	0	55	3	66
Infections	40	9	25	22	96
HCC	18	0	12	3	33
Transplantation	1	0	1	1	5
Death	35	6	12	10	63

GHPH: gastrointestinal hemorrhage due to portal hypertension. HCC: hepatocellular carcinoma

Table VII. Average quarterly probabilities and probabilistic parameters for quarterly transitions rates among decompensated cirrhosis stages associated with hepatitis C (from Planas et al.) [16]

From ascites to	Average Quarterly Probability	Rate Parameter alpha	Rate Parameter beta
Ascites	0.092	102	900.32
Encephalopathy	0.057	61	941.32
GHPH	0.008	8	994.32
Infections	0.038	40	962.32
HCC	0.018	18	984.32
Transplantation	0.001	1	1,001.32
Death	0.034	35	967.32
From encephalopathy to	Average rate	alfa	beta
Ascites	0.045	3	61.32
Encephalopathy	0.246	21	43.32
GHPH	0.000	0	64.32
Infections	0.123	9	55.32
HCC	0.000	0	64.32
Transplantation	0.000	0	64.32
Death	0.085	6	58.32
From GHPH to	Average rate	alfa	beta
Ascites	0.035	33	867.68
Encephalopathy	0.101	101	799.68
GHPH	0.058	55	845.68
Infections	0.027	25	875.68
HCC	0.013	12	888.68
Transplantation	0.001	1	899.68
Death	0.013	12	888.68
From infections to	Average rate	alfa	beta
Ascites	0.066	21	276.2
Encephalopathy	0.036	11	286.2
GHPH	0.010	3	294.2
Infections	0.069	22	275.2
HCC	0.010	3	294.2
Transplantation	0.003	1	296.2
Death	0.033	10	287.2
GHPH: gastrointestinal hemorrhage due to hypertension. HCC: hepatocellular carcinoma			

Table VIII. Estimated CHC state transition costs (from the Basque Public Hospitals accounting system 2014).

	Number of patients	Distribution	Mean Ln cost (€)	Standard deviation Ln cost (€)
Ascites	618	Lognormal	7.823	0.106
Encephalopathy	681	Lognormal	9.002	0.337
GPHH	433	Lognormal	7.817	0.106
Infections	623	Lognormal	8.061	0.654
HCC	136	Lognormal	10.122	0.889
Liver transplant	50	Lognormal	11.625	1.164
CHC: Chronic hepatitis C; GPHH: gastrointestinal hemorrhage due to hypertension				

Table IX. Chronic liver disease stage and general population life expectancies by age. Model validation.

Age	General population	Sustained Viral Response	Mild Hepatitis C	Cirrhosis	Decompensated Cirrhosis
40	43.36	42.67	39.61	23.47	8.99
50	34.22	33.34	32.08	21.36	8.84
60	25.13	24.59	24.23	18.38	8.56
70	17.07	16.52	16.49	14.33	7.99

10.- Figures.

Figure I. Cost-effectiveness of therapeutic options considered in the analysis for moderate fibrosis patients.

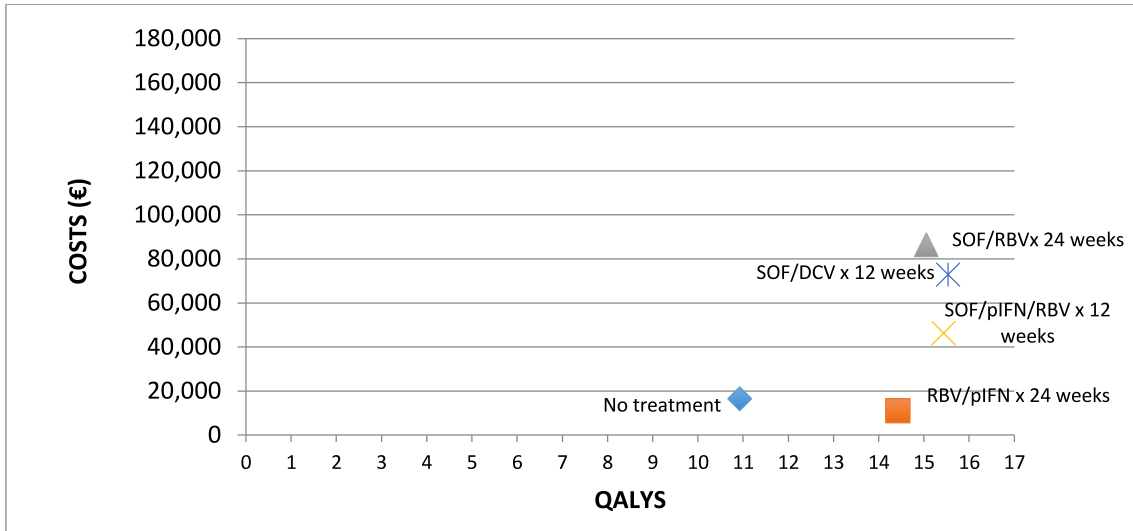


Figure II. Cost-effectiveness of therapeutic options considered in the analysis for cirrhotic patients.

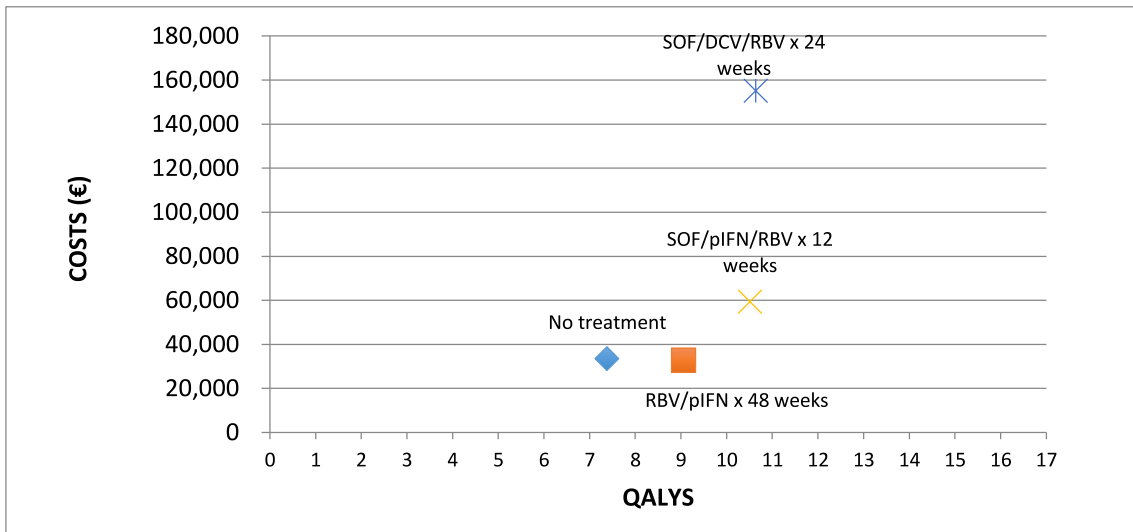
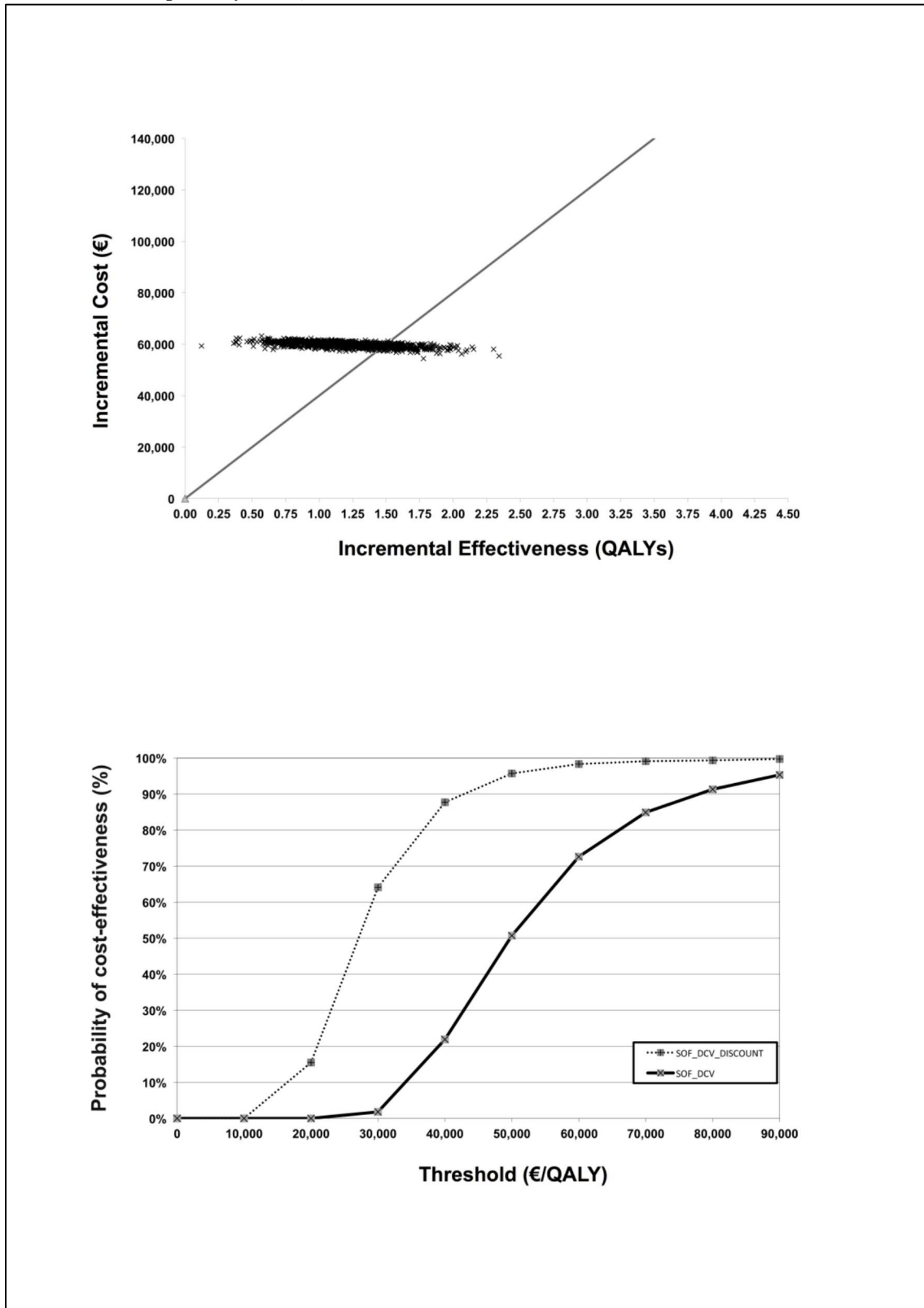


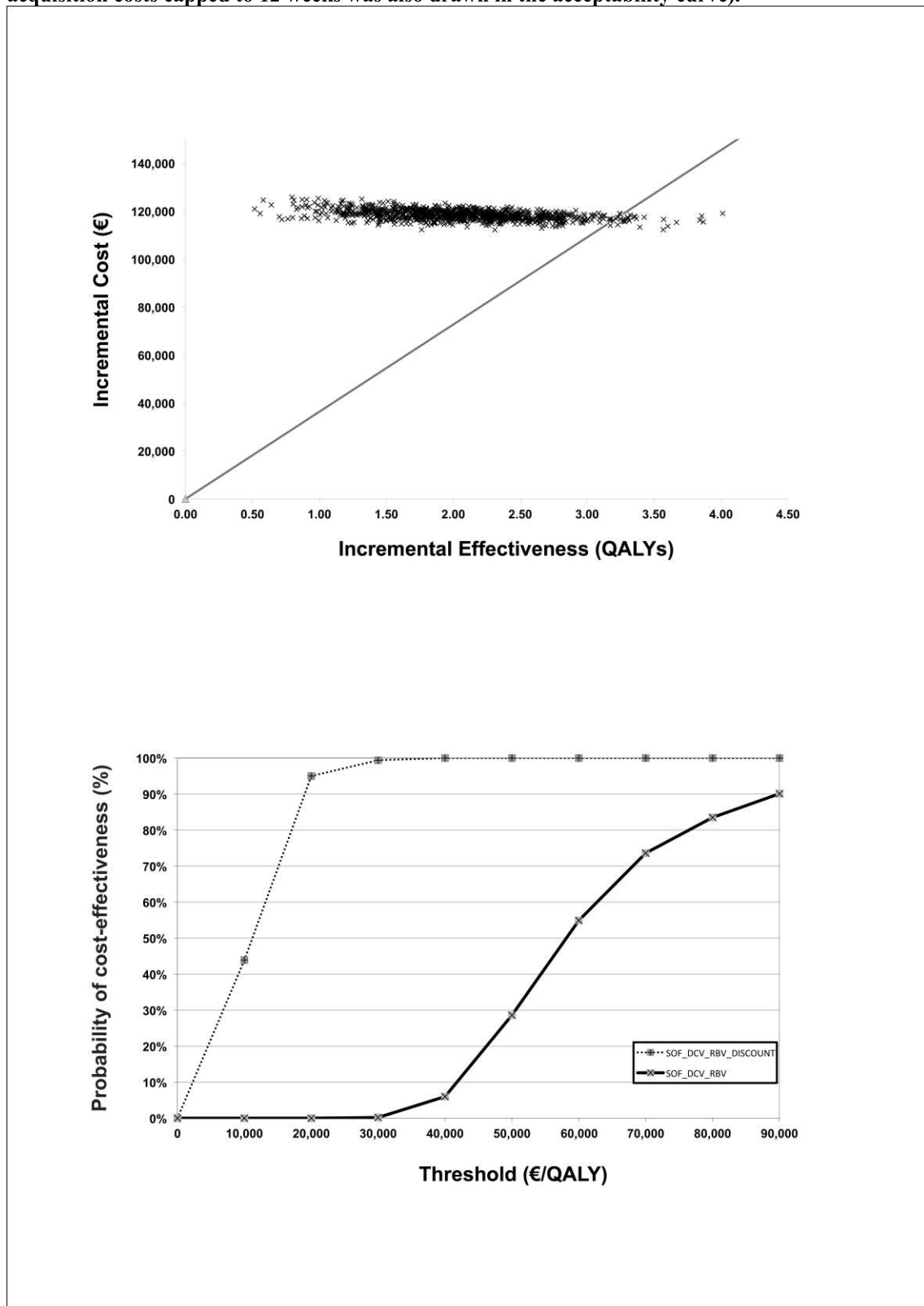
Figure III. Base-case “Cost-effectiveness” plane and “acceptability curve” for “SOF/DCVx12w” vs “pIFN/RBVx24w” in moderate fibrosis patients (a 40% reduction in drug acquisition costs was also drawn in the acceptability curve).



SOF_DCV: SOF+DCV for 12 weeks

SOF_DCV_DISCOUNT: SOF+DCV for 12 weeks with a drug acquisition cost reduction of 40%

Figure IV. Base-case “Cost-effectiveness” plane and “acceptability curve” for “SOF/DCV/RBVx24w” vs “pIFN/RBVx48w” in cirrhotic patients (a 40% discount in drug acquisition costs capped to 12 weeks was also drawn in the acceptability curve).



SOF_DCV_RBV: SOF+DCV+RBV for 24 weeks

SOF_DCV_DISCOUNT: SOF+DCV+RBV for 24 weeks with a drug acquisition cost reduction of 40% and capped to 12 weeks

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

La memoria que supone este trabajo para la defensa de la Tesis Doctoral se resume en cuatro artículos que tratan de estimar la razón coste-efectividad de las primeras combinaciones de AAD de segunda generación disponibles a nivel de práctica clínica en nuestro entorno sanitario. Los artículos han sido publicados en revistas del área clínica de “digestivo” o del área de “economía de la salud”. Dichos análisis parecen pertinentes, ya que los recursos disponibles son escasos, los costes de los tratamientos muy elevados, y las opciones de tratamiento son múltiples. De hecho, la llegada de estos nuevos fármacos suponía la posibilidad de tratamiento con esquemas diferentes al pegIFN/RBV no sólo para genotipo 1, sino también para el resto de genotipos. Al analizar la eficiencia de diferentes alternativas terapéuticas se ha observado que el RCEI varía en función de la combinación analizada y de la población estudiada, así como de otros factores revisados en nuestros análisis. De sus resultados, derivan algunas observaciones que cabe valorar.

En primer lugar, parece clara la superación del umbral coste-efectividad para aquellas opciones terapéuticas cuya duración fue de 24 semanas. Este hecho es especialmente llamativo para la opción SOF/RBV en el tratamiento de pacientes con el VHC genotipo 1, ya que esta alternativa combina un coste muy elevado con una discreta eficacia, si se compara con la terapia estándar en el momento del análisis. Esta opción terapéutica estaba registrada en ficha técnica pero no fue una recomendación de primera línea de las guías, y apenas ha sido empleada en la práctica clínica. El resto de combinaciones de AAD administradas durante 24 semanas (SOF/SMV y SOF/DCV) aportan también una razón coste-efectividad superior al umbral, pero en este caso depende de su coste, ya que el incremento marginal de eficacia respecto a su comparador presenta una magnitud considerable. Para estos casos, algunas situaciones analizadas en el análisis de sensibilidad univariante reducen el RCEI por debajo del umbral, como comentaremos posteriormente.

En segundo lugar, las combinaciones de AAD durante 12 semanas, presentan un RCEI por debajo del umbral en el caso del genotipo 1, donde la terapia de comparación presenta una RVS más moderada. En aquellos genotipos donde pegIFN/RBV aportaban mayor eficacia, como el caso de los genotipos 2 y 3, la razón coste-efectividad aumenta por encima del umbral, como por ejemplo los 56.178 €/AVAC obtenidos por la combinación SOF/DCV en pacientes genotipo 3 no cirróticos.

La triple terapia con SOF/pegIFN/RBV presenta para el caso base un RCEI por debajo del umbral, tanto para pacientes infectados por el VHC genotipo 1 como para los infectados por el genotipo 3, estando dichas opciones registradas en la ficha técnica de sofosbuvir, y recomendadas en las Guías en el momento de aprobación. De hecho, dicha combinación fue empleada en genotipo 1 en un momento inicial por presentar un coste inferior a la combinación

SOF/SMV, y en genotipo 3 previo a la llegada de DCV. Sin embargo, poco tiempo después, su uso en la práctica clínica se limitaba a casos anecdóticos. En el caso del genotipo 3, el coste de evitar la utilización de interferón puede entrar en conflicto con la eficiencia como valor en economía, ya que la triple terapia de SOF/pegIFN/RBV aportaba cifras de eficacia similares con costes muy inferiores al de los tratamientos libres de interferón. Por tanto, su uso deberá justificarse ponderando otros valores como la equidad frente a otros grupos de pacientes, las preferencias de los mismos, la facilidad de monitorización, o sobre todo la tolerancia. En referencia a este aspecto, hay que tener presente que la tolerancia del tratamiento con AAD durante 12 semanas dista mucho de la que se presentaba con pegIFN/RBV en tratamientos pasados, cuando estos se administraban durante 24 o 48 semanas.

La elaboración de un estudio coste-efectividad no es sólo la determinación de unos valores discretos de eficiencia en función de las alternativas comparadas. Es necesaria la realización de análisis de sensibilidad y la construcción de escenarios que pongan de manifiesto diferentes aspectos en función de las variables modificadas.

La edad de inicio de tratamiento del paciente influye de forma determinante en el RCEI, ya que los beneficios obtenidos por la curación de la infección se consigue a largo plazo, y por tanto, a mayor edad del paciente, menor es el impacto de negativizar la viremia y mayor la probabilidad de que un paciente curado debute con comorbilidades no hepáticas o fallezca por otras causas. Por tanto, cuanto menor es la edad de inicio de tratamiento más favorable es el RCEI del mismo. En el caso de las opciones consideradas coste efectivas para el caso base, la modificación de la edad de inicio hacía superar el umbral de eficiencia entre los 60 y 70 años en función de la opción considerada, teniendo en cuenta que éstos análisis se hicieron utilizando los costes de adquisición de los fármacos sin la aplicación de descuentos. La selección de esta variable para la realización del análisis de sensibilidad no es un aspecto menor, ya que actualmente se está observando un envejecimiento propio de la cohorte de pacientes, situándose la prevalencia de la enfermedad en torno a los 60 años (Razavi et al. 2013).

La hepatitis C es una enfermedad en la que la mayor parte de los costes de tratamiento se generan en el momento de la intervención y los beneficios se obtienen a largo plazo. Obtener una RVS supone detener o enlentecer la progresión de la enfermedad y limitar el consumo de recursos a largo plazo. Además, el efecto beneficioso de obtener la RVS no se observa solamente a nivel hepático, sino que también puede disminuir el riesgo cardiovascular y las complicaciones extrahepáticas. La tasa de descuento supone una penalización para aquellas intervenciones cuyos costes se generan en el momento inicial de la evaluación y los resultados se obtienen a largo plazo, como pueden ser intervenciones de naturaleza preventiva. En este sentido, el tratamiento de la hepatitis C se comporta más como una intervención preventiva que

curativa, ya que la negativización del virus en sangre previene en un futuro la aparición de complicaciones como las descompensaciones hepáticas, hepatocarcinoma o trasplantes. Dichas complicaciones suponen un elevado consumo de recursos sanitarios, pero al producirse con una diferencia temporal muy distante del momento de la intervención, la tasa de descuento penaliza al tratamiento en el RCEI.

El coste de adquisición de los fármacos es una variable fundamental en el modelo, y modificaciones de los mismos aportan cambios significativos del RCEI. En el caso de SOF, el análisis se realizó en 2014, en un momento donde el único precio disponible para el fármaco era el del programa de “uso expandido”, ya que no estaba comercializado en España. El empleo de dicho coste, nos llevó a aplicar descuentos del 20 - 40% en el análisis de sensibilidad univariante. La utilización de estos descuentos se realizó suponiendo que la comercialización de SOF generaría una reducción del coste respecto al del “uso expandido”, pero percibiéndose en aquel momento exagerada la cifra del 40%. La realidad es que sólo un año más tarde, las reducciones de coste eran superiores a las estimadas en el análisis de sensibilidad, y se hicieron extensibles al resto de las moléculas. Del mismo modo, el “*capping*” del coste de las 24 semanas a las 12 semanas, suponía una reducción del RCEI por debajo del umbral de eficiencia para las opciones de 24 semanas de duración, a excepción de la opción SOF/RBV que aun así se mantenía por encima del umbral. Esto es un aspecto ventajoso ya que estas opciones de 24 semanas (excepto SOF/RBV) aportan incrementos notables de RVS respecto a su comparador, pero con un incremento del coste muy elevado. De hecho, la aplicación de acuerdos de “*capping*” ha sido una práctica frecuente no sólo en el entorno español, sino también en otros países europeos.

En algunos casos concretos, y para facilitar el acceso al fármaco previo a la comercialización, se habilita su importación como medicamento especial a través de la Agencia Española del Medicamento. Es importante no pasar por alto las diferencias temporales que existen entre la publicación de los ensayos clínicos, la autorización y la comercialización de los fármacos. Actualmente, el período de tiempo desde que se autoriza un medicamento por la Comisión Europea y se comercializa en España puede oscilar entorno a 62 semanas (Mycka et al. 2016). Con el objetivo de disponer de la evaluación económica en el momento de la comercialización se utilizó el precio de SOF como medicamento especial, ya que la alternativa hubiera generado un importante retraso en la publicación del estudio.

El coste de adquisición de los medicamentos es una de las variables que mayor impacto presenta en nuestro análisis farmacoeconómico. Muchos de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la hepatitis C crónica presentan un precio notificado junto con un precio de facturación para el Sistema Nacional de Salud. Pero la realidad es bien distinta, al aplicarse importantes descuentos, especialmente desde la aprobación del “*Plan Estratégico Nacional*

para el abordaje la Hepatitis C”, e incluso con negociaciones posteriores en las Comunidades Autónomas por el hecho de priorizar o no determinadas alternativas terapéuticas. Este hecho hace que el empleo de costes reales no sea factible, por no tener el coste de los medicamentos un valor claramente definido. En este contexto, el precio real de adquisición de los medicamentos puede ser muy inferior al precio notificado, motivo por el cual se realizó un análisis de sensibilidad incluyendo descuentos superiores al 50%. Evidentemente, disminuir los costes de adquisición de los fármacos aumenta la eficiencia de los tratamientos. Sin embargo, cuando se analizan los tratamientos libres de interferón es necesaria la realización de importantes descuentos para alcanzar el umbral de eficiencia. Este fue el caso, por ejemplo, de SOF/RBV administrado durante 24 semanas en pacientes con VHC genotipo 3. A pesar de aplicar un descuento del 40% en el coste de adquisición de SOF, la combinación no alcanzó el umbral de eficiencia (Publicación 4), y de hecho, ésta alternativa no fue una opción empleada en la práctica clínica.

El grado de fibrosis en el que el paciente inicia tratamiento influye en la razón coste-efectividad en dos sentidos diferentes. Por una parte, cuando el grado de fibrosis es elevado (F3-F4), la progresión de los pacientes a estadios más avanzados tiene altas probabilidades de suceder en un corto periodo de tiempo. Por esta razón, el tratamiento puede frenar dicha progresión, consiguiendo para el paciente importantes resultados en salud que no están penalizados por la “tasa de descuento”, ya que dicha progresión se va a producir a corto plazo. Esto reduce la RCEI incluso considerando que aquellos pacientes cirróticos que alcanzan RVS pueden seguir progresando a estadios más avanzados de la enfermedad. En los grados de fibrosis bajos (F0-F1), la experiencia clínica dice que negativizar el virus supone anular la progresión del daño hepático a largo plazo, es decir, el paciente se convierte en un sujeto sano desde este punto de vista. Sin embargo, los estadios avanzados de la enfermedad quedan muy lejanos en el tiempo cuando los pacientes son F0-F1, y por tanto, los resultados futuros en términos de AVAC ganados y consumo de recursos ahorrados quedan reducidos por la tasa de descuento frente al elevado coste del tratamiento en el momento de la intervención. Por esta razón, y considerando los costes de tratamiento oficiales, la RCEI para los estadios de fibrosis baja se sitúa por encima de umbral de eficiencia.

Es importante a su vez valorar que en los pacientes con bajo grado de fibrosis, que generalmente carecen de síntomas, su percepción sobre la enfermedad podría no llevar asociada una necesidad de tratamiento, y por tanto, incidir negativamente sobre la adherencia al mismo, por lo que será necesario reforzar este aspecto. Además, la inclusión de esta población como candidata a tratamiento podría generar un impacto presupuestario difícil de asumir dependiendo del contexto. La decisión de tratar a un paciente en concreto siempre debe realizarse de manera

individualizada, teniendo en cuenta las preferencias del mismo, la evidencia científica, el juicio médico y los criterios de eficiencia.

Existen otras variables cuyo impacto es más discreto, como pueden ser las tasas de progresión o los valores de “utilidades” de cada estado de salud. En el primero de los casos, tasas más elevadas que las empleadas en el caso base influirán de forma positiva en la RCEI, ya que la curación del tratamiento aportaría resultados en una enfermedad que progresa más rápidamente. En el segundo caso, “utilidades” reducidas en los estadios avanzados también influirían en el mismo sentido sobre la RCEI. Alcanzar una RVS supondría reducir la progresión a estados de salud con “utilidad” baja, y por tanto llevaría consigo una mayor ganancia de AVACs.

En referencia a la metodología empleada para el análisis, es importante comentar algunos aspectos relacionados con la evaluación de la eficacia, estimación de los costes, implementación del modelo y análisis de la calidad de vida.

Por lo que respecta a la evaluación de la eficacia, se llevó a cabo una revisión detallada de la evidencia disponible para cada opción terapéutica comparada, adaptada a la subpoblación de pacientes que se evaluaba. Un aspecto relevante en muchas ocasiones es la baja calidad de la evidencia disponible, especialmente si se considera el tipo de fármacos en términos de eficacia y de coste. La mayoría de los ensayos clínicos no disponían de un brazo control frente a la terapia estándar, y en caso de haber más de un grupo de tratamiento, en realidad se analizaba la misma combinación modificando la duración del mismo y la adición o no de RBV. La ausencia de “brazo control” dificulta la realización de comparaciones indirectas donde se calcule la eficacia relativa de las diferentes opciones que no han sido comparadas “*head to head*”. Además, hay que tener en cuenta que en nuestro trabajo, las tasas de eficacia se han obtenido a partir de los datos publicados de los ensayos clínicos de forma agregada. Este hecho ha dificultado disponer de datos a nivel de paciente para realizar el análisis de diferentes subgrupos en función del genotipo, grado de fibrosis, carga viral, respuesta a tratamientos previos, etc. Debemos tener en consideración que esta investigación se ha realizado de forma independiente sin recibir financiación o información por parte de ninguna agencia evaluadora o laboratorio farmacéutico. En este sentido, iniciativas como la llevada a cabo por la Agencia Europea del Medicamento, facilitando el acceso a la información de los ensayos clínicos, puede ayudar a la realización de evaluaciones económicas de manera independiente con menor incertidumbre.

Un aspecto relacionado con la evaluación de la eficacia es la ausencia de determinadas subpoblaciones en los ensayos clínicos que sirvieron para la aprobación de la Ficha Técnica medicamentos. Un ejemplo serían los pacientes pretratados genotipo 1 en el desarrollo clínico

de SOF, siendo este tipo de paciente el más frecuente entre los candidatos a tratamiento en un primer momento tras su comercialización. Dicha carencia de información lleva a la ficha técnica a recomendar tratamientos con SOF/pegIFN/RBV durante 24 semanas, sin evidencia al respecto y con el elevado impacto económico que suponía en un momento donde no había acuerdos sobre “*capping*”.

Un aspecto relevante en nuestro análisis ha sido la estimación del consumo de recursos derivados de la atención sanitaria a partir de datos obtenidos en población española. Para ello, fue necesaria la elaboración de un estudio de microcostes para la obtención de los costes unitarios del Servicio de Contabilidad Analítica del Servicio Vasco de Salud – Osakidetza, lo que aporta validez externa a los resultados.

Respecto a la construcción del modelo, se introdujeron algunos cambios conceptuales en comparación a otros modelos previos publicados. En un primer lugar se produjo una reducción de la duración de los ciclos del modelo de Markov, de períodos anuales a trimestrales, lo que permite reproducir determinadas fases agudas de la enfermedad de forma más real. La modelización de la descompensación de la cirrosis en base a un estudio de Planas (2004), supone una evidencia más actualizada que la empleada en modelos previos (Fattovich et al. 1997). Por último, también se modificaron las probabilidades de transición en aquellos pacientes que alcanzan la RVS desde un estadio de cirrosis, incluyendo la posibilidad de progresar a estadios más avanzados de la enfermedad aún con viremia negativa. En base a las recomendaciones (Caro et al. 2012), nuestro modelo fue validado calculando las diferentes esperanzas de vida según el estado de salud y la progresión a cirrosis.

Entre las opciones terapéuticas evaluadas está la combinación de SMV/DCV, que nunca ha formado parte de las guías donde se establecen las recomendaciones de tratamiento y cuyo empleo fue testimonial, principalmente en pacientes genotipo 1b con función renal limitada. Fueron varias las razones que nos llevaron a realizar este análisis. En primer lugar, la existencia de un ensayo en curso que evaluaba la eficacia de dicha combinación, con comunicaciones parciales de sus resultados que aportaban una eficacia óptima. En segundo lugar, ser la opción terapéutica libre de interferón con menor coste, y que en nuestro entorno podía beneficiarse de ventajas económicas adicionales por los pactos de precios y “techos de gasto” de los diferentes laboratorios con el Ministerio de Sanidad. En tercer lugar, la posibilidad de disponer de una evaluación económica durante la realización del ensayo clínico.

La potencial utilización de esta opción terapéutica se limitaba a los pacientes genotipo 1b no cirróticos, que además no presentaran variantes genéticas de la NS5A asociadas a resistencia en

el momento del *screening*. Esta combinación presenta unos costes de adquisición inferiores a los de SOF/RBV administrados durante 24 semanas o SOF/SMV administrados durante 12 semanas, y una eficacia en torno al 90% de RVS. Estos dos factores permitieron que la combinación SMV/DCV obtuviera un RCEI por debajo del umbral de eficiencia. Por otro lado, los menores costes de adquisición pueden disminuir el impacto presupuestario facilitando el acceso a los tratamientos. A pesar de ser una subpoblación muy acotada, el genotipo 1b es el más abundante en España, y por tanto la potencial diana no era despreciable. Sin embargo, el hecho de ser dos fármacos con barrera genética baja, pudo ser la causa de la no promoción de esta opción terapéutica.

Como cualquier evaluación económica, nuestro trabajo presenta una serie de limitaciones cuya valoración resulta procedente. En primer lugar, las evaluaciones llevadas a cabo se realizaron desde la perspectiva del “Sistema Sanitario”, que es la más frecuente, y aunque resulta una orientación adecuada, las guías más actuales recomiendan incluir una perspectiva más amplia como es la perspectiva social (López Bastida et al. 2010). Sin embargo, la inclusión de los costes indirectos y de las pérdidas de productividad hubiera incrementado el número de asunciones a tener en cuenta en el modelo. Además, el efecto sobre la productividad no es igual en todos los pacientes, siendo nulo en los pacientes que se encuentran fuera del mercado de trabajo, lo que podría plantear problemas de índole ética.

Otro aspecto relevante es la no inclusión dentro del modelo del impacto de la curación sobre potenciales nuevos contagios. Es decir, las consecuencias desde el punto de vista de la salud pública de lo que supone negativizar el virus en la población de pacientes tratados, y que sin duda aporta un valor al tratamiento que impactaría de forma positiva en la estimación del RCEI. Del mismo modo, tampoco se ha estimado el efecto de las posibles reinfecciones que pueden sufrir los pacientes, cuestión que puede llegar a ser relevante cuando se analizan poblaciones con un elevado número de pacientes adictos a drogas por vía parenteral.

Otras limitaciones del modelo han sido comentadas previamente. Entre ellas, la ausencia de unos costes definidos para las opciones terapéuticas que han sido variables en el tiempo e incluso no muy transparentes, o la ausencia de datos de “utilidad” para los estados de salud obtenidos en nuestro entorno.

En un apartado anterior de esta discusión, hemos valorado la baja calidad de los ensayos clínicos como fuente de obtención de datos de eficacia. Este aspecto tiene un claro impacto sobre los resultados del modelo, aunque más que una limitación de nuestro trabajo, es una

limitación de los ensayos clínicos. Para ello, algunos de los análisis incluyeron estimaciones con modificaciones de las cifras de RVS.

En el momento de la realización de nuestros estudios, no existía un umbral definido para establecer la eficiencia de las diferentes intervenciones sanitarias. En el contexto español, clásicamente se ha utilizado el trabajo publicado por Sacristán et al. (Sacristán et al. 2002) para delimitar dicha frontera, que en nuestro caso actualizamos a un valor de 40.000 €/AVAC. La incertidumbre que lleva asociada la definición de este valor umbral, trata de compensarse con la estimación de las curvas de aceptabilidad que se obtienen de los análisis de sensibilidad probabilísticos, y que permite relacionar la probabilidad de que una opción sea coste-efectiva con diferentes valores umbrales.

La rápida disponibilidad de nuevos tratamientos ha planteado una serie de hechos interesantes. Por un lado, ha generado la necesidad de realizar una rápida actualización de las guías de tratamiento conforme a la continua aparición de los mismos. Por otro lado, ha provocado que diversas opciones terapéuticas analizadas en estos trabajos se hayan visto superadas por nuevos fármacos con una mayor eficacia.

La realización de estudios farmacoeconómicos permite identificar y analizar los beneficios obtenidos y los recursos empleados para cada una de las alternativas estudiadas de forma comparativa. Dado que los recursos de los que disponemos son limitados, es conveniente la realización de estudios que faciliten la toma de decisiones, teniendo en cuenta el coste de oportunidad.

Es importante considerar que la realización de estudios farmacoeconómicos responde a una demanda concreta en un contexto determinado. Siempre hay que valorar la idoneidad de la evaluación económica, así como la robustez de los datos disponibles. No obstante, la disponibilidad de evidencia más actualizada sobre las distintas variables del modelo, permite generar conocimiento mediante la repetición de las estimaciones, con el fin de disminuir la incertidumbre asociada al resultado.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

1. La farmacoeconomía aplicada al tratamiento de la hepatitis C crónica debe ser considerada un elemento relevante en la selección y posicionamiento terapéutico de las distintas alternativas terapéuticas disponibles.
2. Los AAD de segunda generación suponen un gran avance en el tratamiento de la hepatitis C crónica, alcanzando elevadas tasas de eficacia para todos los genotipos virales, con duraciones de tratamiento más breves y mejor toleradas.
3. Los modelos de Markov son una herramienta válida que permite modelizar enfermedades que presentan una evolución a largo plazo como la hepatitis C crónica, y cuantificar la incertidumbre relacionada con la eficiencia de los tratamientos.
4. El diseño del modelo utilizando tasas de transición calculadas en población española, así como el consumo de recursos a partir de datos adquiridos en nuestro entorno, permiten mejorar la reproducibilidad y la validez externa de los resultados en nuestro contexto.
5. Es necesario disponer de estudios de calidad en los que se evalúe la eficacia, con un diseño adecuado, un número de pacientes que permita analizar la heterogeneidad clínica y donde se expongan los resultados de forma detallada.
6. En el momento de la realización de nuestro trabajo, la triple terapia con SOF/pegIFN/RBV durante 12 semanas podía considerarse una intervención eficiente para el tratamiento de los pacientes genotipo 1 y genotipo 3.
7. El tratamiento con alternativas libres de IFN basadas en SOF/RBV durante 24 semanas supera el umbral de eficiencia para los genotipos 1 y 3 en los escenarios analizados.
8. El tratamiento con alternativas libres de IFN basadas en SOF al que se asocia DCV o SMV dependiendo del genotipo viral, aporta una RCEI por debajo del umbral para determinados escenarios con duraciones de 12 semanas al precio oficial de los fármacos, requiriendo para las opciones de 24 semanas una reducción del coste de los mismos.
9. El inicio del tratamiento a edades avanzadas disminuye la eficiencia de los tratamientos con AAD, circunstancia a tener en cuenta considerando el envejecimiento paulatino de la cohorte de pacientes candidatos a tratamiento.
10. La RCEI de los tratamientos con AAD mejora en la subpoblación de pacientes que presentan un grado de fibrosis más avanzado.
11. La aplicación de una tasa de descuento para costes y resultados futuros, impacta de forma negativa en la RCEI de los tratamientos de la hepatitis C crónica, ya que estos resultados, a diferencia del coste del tratamiento, se generan a largo plazo.

12. Un incremento de la velocidad de transición a cirrosis mejora la RCEI del tratamiento, hecho que presenta especial relevancia en pacientes con factores de riesgo que incrementen la progresión de la enfermedad.

CAPÍTULO 8

BIBLIOGRAFÍA

AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. septiembre de 2015;62(3):932-54.

Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*; septiembre de 2012;57(3):675-88.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Copegus: Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. [citado 24 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: http://aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65096/FT_65096.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados, co-infectados por el VIH y trasplantados hepáticos: nuevas recomendaciones [Internet]. 2014a [citado 23 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2013/docs/NI-MUH_16-2013-boceprevir-telaprevir.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes mono infectados [Internet]. 2014b [citado 23 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: <http://aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-criterios-VHC-mono infectados.pdf>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes co-infectados por el VIH y trasplantados hepáticos [Internet]. 2014c [citado 23 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2013/docs/NI-MUH_16-2013-boceprevir-telaprevir.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Simeprevir [Internet]. 2014d [citado 29 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-simeprevir-olysio.pdf>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Sofosbuvir (Sovaldi®) [Internet]. 2014e [citado 12 de octubre de 2016].

Recuperado a partir de:

<http://aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sofosbuvir-sovaldi.pdf>

Ampuero J, Romero-Gómez M, Reddy KR. Review article: HCV genotype 3 – the new treatment challenge. *Aliment. Pharmacol. Ther.* abril de 2014;39(7):686-98.

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(13):1207-17.

Barton P, Bryan S, Robinson S. Review article Modelling in the economic evaluation of health care : selecting the appropriate approach. *J Heal. Serv Res Policy.* 2004;9(2):110-8.

Behrens SE, Tomei L, De Francesco R. Identification and properties of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *EMBO J.* 2 de enero de 1996;15(1):12-22.

Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier a, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology.* 1999;30(4):1054-8.

Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, Von Wichmann MA, López-Aldeguer J, Mallolas J, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin. Infect. Dis.* 2012;55(5):728-36.

Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med. Decis. Making.* 1990;10(3):212-4.

Blázquez-Pérez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naive hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics.* 2013;31(10):919-31.

Bojke L, Claxton K, Sculpher M, Palmer S. Characterizing structural uncertainty in decision analytic models: a review and application of methods. *Value Health.* 2009;12(5):739-49.

Bolton-Maggs PHB, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br. J. Haematol.* 2013;163(3):303-14.

Boulant S, Montserret R, Hope RG, Ratinier M, Targett-Adams P, Lavergne JP, et al. Structural determinants that target the hepatitis C virus core protein to lipid droplets. *J. Biol. Chem.* 2006;281(31):22236-47.

Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J. Health Econ.* marzo de 2002;21(2):271-92.

Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. abril de 1998;13(4):397-409.

Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford University Press; 2016.

Briggs AH, O'Brien BJ. The death of cost-minimization analysis? *Heal. Econ*. 2001;10(2):179-84.

Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick E a L, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel a. D. Model parameter estimation and uncertainty: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-6. *Value Heal*. 2012;15:835-42.

Brooks R, Rabin R, De Charro F, editores. *The measurement and valuation of health status using EQ-5D: a European perspective: evidence from the EuroQol BIOMED Research Programme*. Springer Science & Business Media; 2013.

Buti M, Esteban R. Hepatitis C virus genotype 3: a genotype that is not «easy-to-treat». *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2015;9(3):375-85.

Cacoub P, Bourlire M, Lübbe J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: Patient management in the era of direct-acting antivirals. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*; 2012;56(2):455-63.

Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther. Adv. Infect. Dis*. 2016;3(1):3-14.

Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(1):47-56.

Cammà C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. septiembre de 2012;56(3):850-60.

Carmona I, Cordero P, Ampuero J, Rojas A, Romero-Gómez M. Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection. *Clin. Microbiol. Infect. Elsevier Ltd*; 2016;

Caro JJJ, Briggs a. HAH, Siebert U, Kuntz KMKM. modeling good research practices—overview: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Health*. 2012;15:796-803.

Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Kidney Int.* 2009;76(8):818-24.

Chevaliez S, Pawlotsky J-M. HCV Genome and Life Cycle. *Hepat. C Viruses Genomes Mol. Biol. Horizon Bioscience*; 2006.

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989;244(4902):359-62.

Christopher P, Murray JL. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117-71.

Claxton K, Sculpher M, McCabe C, Briggs A, Akehurst R, Buxton M, et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: Not an optional extra. *Health Econ.* 2005;14(4):339-47.

Committee for Medicinal Products for Human Use. Sovaldi: Assessment report [Internet]. Eur. Med. Agency. 2013 [citado 17 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf

Consejería de Sanidad y Política Social. Resolución de 15 de marzo de 2013 del Director Gerente del Servicio Murciano de Salud, sobre las condiciones económicas aplicables a la prestación de servicios concertados de asistencia sanitaria en el ámbito de la Región de Murcia. *Bol. Of. la Región Murcia.* 2013;69:11743-52.

Dakin H, Devlin N, Feng Y, Rice N, O'Neill P, Parkin D. The influence of cost-effectiveness and other factors on NICE decisions. *Health Econ.* 23 de septiembre de 2014;19(11):1300-17.

Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology.* febrero de 2010;138(2):513-21, 521-6.

Drummond AM, Brixner D, Gold M, Kind P, McGuire A, Nord E, et al. Hacia un Consenso Sobre AVAC. *Value Health.* 2009;6(Suplemento 1):S31.

Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* Oxford university press; 2015.

Dumont S, Cheng W, Serebrov V, Beran RK, Tinoco I, Pyle AM, et al. RNA translocation and unwinding mechanism of HCV NS3 helicase and its coordination by ATP. *Nature.*

2006;439(7072):105-8.

Edlin R, McCabe C, Hulme C, Hall P, Wright J. Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment. Adis International Ltd; 2015.

El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. Elsevier Inc.; 2012;142(6):1264-1273.e1.

European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatol*. 2015;63(1):199-236.

European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatol*. 2017;66(1):153-94.

European Medicines Agency. Victrelis: Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. 2012 [citado 17 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf

European Medicines Agency. Daklinza: Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. 2013. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf

European Medicines Agency. Sovaldi: Detalles de la autorización [Internet]. 2014 [citado 17 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/human_med_001723.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

European Medicines Agency. Sovaldi: Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. 2015 [citado 19 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf

European Medicines Agency. Pegasys: Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. 2016a. Recuperado a partir de: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf

European Medicines Agency. Incivo: Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. 2016b. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf

Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and

-
- mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-72.
- Fenwick E, O'Brien BJ, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves - Facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ*. 2004;13(5):405-15.
- Forns 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*. junio de 2014;146(7):1669-79.e3.
- Foster GR. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *J. Viral Hepat*. septiembre de 2009;16(9):605-11.
- Foster GR, Goldin RD. *Management of Chronic Viral Hepatitis*. Taylor & Francis; 2002.
- Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin with or Without Peginterferon-Alfa in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients with Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1462-70.
- Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000;355(9207):887-91.
- Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S237-44.
- 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*. 26 de septiembre de 2002;347(13):975-82.
- Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH. All-oral sofosbuvir-based 12-week regimens for the treatment of chronic HCV infection: the ELECTRON study. 2013;58(Suppl. 1):S6-7.
- Garrison LP, Mansley EC, Abbott TA, Bresnahan BW, Hay JW, Smeeding J. Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost-Effectiveness Analyses: A Societal Perspective: The ISPOR Drug Cost Task Force Report—Part II. *Value Health*. 2010;13(1):8-13.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna K V, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. Nature Publishing Group; 2009;461(7262):399-401.
- Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in

- chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003;124(1):97-104.
- Goossens N, Negro F. The impact of obesity and metabolic syndrome on chronic hepatitis C. *Clin. Liver Dis. Elsevier Inc*; 2014;18(1):147-56.
- Gordon SC, Pockros PJ, Terrault NA, Hoop RS, Buikema A, Nerenz D, et al. Impact of disease severity on healthcare costs in patients with chronic hepatitis C (CHC) virus infection. *Hepatology*. 2012;56(5):1651-60.
- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S45-57.
- Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014;59(1):109-20.
- Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, DeAngelis D, Rosenberg W, et al. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut*. 2006;55(9):1332-8.
- Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol. Nature Publishing Group*; 2013;10(9):553-62.
- Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J. Hepatol*. 2011;55(1):192-206.
- Hay JW, Smeeding J, Carroll N V., Drummond M, Garrison LP, Mansley EC, et al. Good research practices for measuring drug costs in cost effectiveness analyses: issues and recommendations: the ISPOR Drug Cost Task Force report-Part I. *Value Health*. 2010;13(1):3-7.
- Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu. Rev. Pathol*. 2011;6:425-56.
- Hézode C, Alric L, Brown A, Hassanein T, Rizzetto M, Buti M, et al. Randomized controlled trial of the NS5A inhibitor daclatasvir plus pegylated interferon and ribavirin for HCV genotype-4 (COMMAND-4). *Antivir. Ther*. 2015;21(3):195-205.
- Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J. Hepatol*. 2013;59:434-41.
- Howard TC, Lok AS, Locarnini SA, Zuckerman AJ, editores. *Structure and Molecular Virology*. 4.^a ed. *Viral Hepat*. Oxford: John Wiley & Sons; 2014.

Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology*. diciembre de 2003;125(6):1695-704.

Jacobson I, Zeuzem S, Flisiak R, Knysz B, Lueth S, Zarebska-Michaluk D, et al. Daclatasvir plus telaprevir plus peginterferon alfa/ribavirin for hepatitis C virus genotype 1. *World J. Gastroenterol*. 2016;22(12):3418-31.

Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky V V, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9941):403-13.

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K V, 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(20):1867-77.

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*. 23 de junio de 2011;364(25):2405-16.

Johannesson M. *Theory and Methods of Economic Evaluation of Health Care*. Boston, MA: Springer US; 1996.

John-Baptiste A a, Tomlinson G, Hsu PC, Kraiden M, Heathcote EJ, Laporte A, et al. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol*. 2009;104(10):2439-48.

Jones CT, Murray CL, Eastman DK, Tassello J, Rice CM. Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *J. Virol*. 2007;81(16):8374-83.

Jönsson B. Editorial: Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur. J. Heal. Econ*. 2009;10(4):357-9.

Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology*. 2014;60(1):98-105.

Kielhorn A, Schulenburg J. *The health economic handbook*. 2.^a ed. Chester: Adis International Ltd; 2000.

Kim JL, Morgenstern KA, Lin C, Fox T, Dwyer MD, Landro JA, et al. Crystal structure of the hepatitis C virus NS3 protease domain complexed with a synthetic NS4A cofactor peptide. *Cell*.

18 de octubre de 1996;87(2):343-55.

Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology*. mayo de 2012;55(5):1620-8.

Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, Vu T, Higgins Y, Torbenson MS, et al. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: Prospective analysis of 435 liver biopsy pairs. *Hepatology*. 2014;59(3):767-75.

Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in HCV Genotype 1-Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study. *Hepatology*. 2016;

Lalezari J, Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Sheikh A, Freilich B, Nelson DR, et al. 61 Once Daily Psi-7977 Plus Pegifn/Rbv in a Phase 2B Trial: Rapid Virologic Suppression in Treatment-Naive Patients With Hcv Gt2/Gt3. *J. Hepatol*. 2011;54:S28.

Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, Lin M, Rossi SJ, Symonds WT, et al. Once-Daily Sofosbuvir Plus Ribavirin Given for 12 or 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients With HCV Infection: the QUANTUM Study. *EASL 48th Annu. Meet*. 2013.

Latt N, Alachkar N, Gurakar A. Hepatitis C virus and its renal manifestations: A review and update. *Gastroenterol. Hepatol*. 2012;8(7):434-45.

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(20):1878-87.

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*. agosto de 2016;64(2):360-9.

Lawitz E, Poordad FF, Brainard D, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without compensated cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 study. *Hepatol. Int*. 2014a;8(1):S219-20.

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 (London, England)*. 2014b;384(9956):1756-65.

Lenz O, Verbinnen T, Fevery B, Tambuyzer L, Vijgen L, Peeters M, et al. Virology analyses of

HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. *J. Hepatol.* 28 de mayo de 2015;62(5):1008-14.

Lewandowski CM, Co-investigador N, Lewandowski CM. Applied Methods of Cost-Benefit Analysis in Health Care. *Eff. Br. mindfulness Interv. acute pain Exp. An Exam. Individ. Differ.* 2015;1:1689-99.

Lindenbach BD, Rice CM. Flaviviridae: the viruses and their replication. *Fields Virol.* Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia; 2001;1:991-1041.

Linley WG, Hughes DA. Reimbursement decisions of the All Wales Medicines Strategy Group: influence of policy and clinical and economic factors. *Pharmacoeconomics.* 1 de septiembre de 2012;30(9):779-94.

López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac. Sanit.* 2010;24(2):154-70.

Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The Increasing Burden of Mortality From Viral Hepatitis in the United States Between 1999 and 2007. *Ann. Intern. Med.* 2012;156(4):271.

Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ESA, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9941):414-26.

Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editores. *Short Guide to Hepatitis C.* Flying Publisher; 2011.

Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology.* 2003;38(1):50-6.

Mihm S, Fayyazi A, Hartmann H, Ramadori G. Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype. *Hepatology.* 1997;25(3):735-9.

Miller RH, Purcell RH. Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* marzo de 1990;87(6):2057-61.

Miyazawa Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, Zayas M, et al. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol.* 2007;9(9):1089-97.

-
- Moyer V. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 3 de septiembre de 2013;159(5):349-57.
- Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C Virus Genotype 7, a New Genotype Originating from Central Africa. *J. Clin. Microbiol.* 2015;53(3):967-72.
- Mycka J, Dellamano R, Lobb W, Dalal N, Dellamano L, Sagaydachnaya O, et al. Regulatory approval to patient access: An evaluation of EU5 and US national timing differences-an update (2009-2015). *Value Health.* 2016;19(3):A281.
- Navarro D, Casas P, Nieto L, Viciano I, Martínez-Sapiña AM, Rodríguez MJ, et al. Prevalencia y distribución de genotipos del VHC en España durante el periodo 2000-2015 (Estudio GEHEP 0005). II Congr. Nac. del Grup. Estud. las Hepat. Víricas la SEIMC. 2016.
- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir and sofosbuvir in treatment-experienced patients infected with HCV genotype 3: A subanalysis of the ALLY-3 phase 3 study. *Hepatology.* 2015;22(4):1127-35.
- Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science.* 1998;282(5386):103-7.
- Ng V, Saab S. Effects of a Sustained Virologic Response on Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;9(11):923-30.
- NICE Citizens Council. How should NICE assess future costs and health benefits? [Internet]. 2011 [citado 11 de septiembre de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/Media/Default/Get-involved/Citizens-Council/Reports/cc-report17-equity-efficiency.pdf>
- Nkontchou G, Zioli M, Aout M, Lhabadie M, Baazia Y, Mahmoudi A, et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J. Viral Hepat.* 2011;18(10):516-22.
- Osakidetza. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de uso hospitalario: Informe de evaluación N° 20 [Internet]. 2010 [citado 1 de mayo de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi03/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/adjuntos/telaprevir_informe.pdf
- Osinusi A, Meissner EG, Lee Y-J, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin

for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA*. 28 de agosto de 2013;310(8):804-11.

Pavlović D, Neville DCA, Argaud O, Blumberg B, Dwek RA, Fischer WB, et al. The hepatitis C virus p7 protein forms an ion channel that is inhibited by long-alkyl-chain iminosugar derivatives. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. National Academy of Sciences*; 13 de mayo de 2003;100(10):6104-8.

Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky J-M. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. enero de 2004;39(1):5-19.

Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science*. 30 de octubre de 1998;282(5390):938-41.

Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J. Hepatol*. mayo de 2004;40(5):823-30.

Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med*. 31 de marzo de 2011a;364(13):1195-206.

Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med*. 31 de marzo de 2011b;364(13):1195-206.

Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349:825-32.

Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and Ribavirin: Effective in Patients With Hepatitis C Who Failed Interferon alfa/Ribavirin Therapy. *Gastroenterology*. mayo de 2009;136(5):1618-1628.e2.

Ramos-Sánchez M del C, Martín-Gil FJ. [Changes in the distribution of hepatitis C virus (HCV) genotypes over the 1999-2010 period in northern Valladolid, Spain]. *Rev. Esp. Salud Publica*. enero de 2011;85(2):227-30.

Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, Estes C, Pasini K, Poynard T, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*. 2013;57(6):2164-70.

Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): A randomised, double-blind, non-inferiority

phase 3 trial. *Lancet Infect. Dis.* Elsevier Ltd; 2015;15(1):27-35.

Reed KE, Rice CM. Overview of hepatitis C virus genome structure, polyprotein processing, and protein properties. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2000;242:55-84.

Romero-Gómez M, Fernández-Rodríguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2008;48(5):721-7.

Sacristán J a., Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac. Sanit. Elsevier;* 2002;16(4):334-43.

San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Mar J. Cost-effectiveness of protease inhibitor based regimens for chronic hepatitis C: a systematic review of published literature. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2014;14(3):387-402.

Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006;43(6):1303-10.

Sarrazin C, Lathouwers E, Peeters M, Daems B, Buelens A, Witek J, et al. Prevalence of the hepatitis C virus NS3 polymorphism Q80K in genotype 1 patients in the European region. *Antiviral Res. Netherlands;* 2015;116:10-6.

Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, Roccasecca RM, Acali S, Filocamo G, et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J.* 1 de octubre de 2002;21(19):5017-25.

Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaeys G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J. Hepatol.* diciembre de 2012;57(6):1379-90.

Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, Henderson K, Schlutsmeyer S, Whitmore TE, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat. Immunol.* 2003;4(1):63-8.

Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann. Intern. Med.* 4 de abril de 2000;132(7):517-24.

Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, et al. State-Transition Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Value Heal.* septiembre de 2012;15(6):812-20.

Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is

associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;8(3):280-8.

Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin M V, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology.* 2016;63(2):408-17.

Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med. Decis. Making.* 1993;13(4):322-38.

Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology.* abril de 2005;41(4):790-800.

Susser S, Welsch C, Wang Y, Zettler M, Domingues FS, Karey U, et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology.* 2009;50(6):1709-18.

Svarovskaia ES, Dvory-Sobol H, Parkin N, Hebner C, Gontcharova V, Martin R, et al. Infrequent development of resistance in genotype 1-6 hepatitis C virus-infected subjects treated with sofosbuvir in phase 2 and 3 clinical trials. *Clin. Infect. Dis.* 2014;59(12):1666-74.

Svensson M, Nilsson FOL, Arnberg K. Reimbursement Decisions for Pharmaceuticals in Sweden: The Impact of Disease Severity and Cost Effectiveness. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(11):1229-36.

Swain MG, Lai M, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon Alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1593-601.

Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* Nature Publishing Group; 2009;461(7265):798-801.

Torrance GW, Feeny D. Utilities and quality-adjusted life years. *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 1989;5(4):559-75.

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.* Elsevier Inc.; 2011;14(8):1068-77.

Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383(9930):1749-61.

US Foods and Drug Administration. Sovaldi: Drug Details [Internet]. 2013 [citado 17 de

septiembre de 2016]. Recuperado a partir de:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med.* 2007;147(10):677-84.

Verma S, Wang C-H, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients? *Clin. Infect. Dis.* 2006;42(2):262-70.

Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology.* 1999;29(3):908-14.

Ware Jr JE. SF-36 health survey update. *Spine (Phila. Pa. 1976).* LWW; 2000;25(24):3130-9.

Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N. Engl. J. Med.* 31 de marzo de 1977;296(13):716-21.

Welzel TM, Herzer K, Ferenci P, Petersen J, Gschwantler M, Cornberg M, et al. P0772: Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of HCV in patients with severe liver disease: Interim results of a multicenter compassionate use program. *J. Hepatol.* Vienna; abril de 2015;62(Supplement 2):S619-20.

Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut.* 7 de noviembre de 2016;65(11):1861-70.

Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver;* 2014;61(1):S58-68.

Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC, UK Mild Hepatitis C Trial Investigators. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2006;10(21).

Yetano Laguna J, López Arbeloa G. Manual de descripción de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico. 5.^a ed. Osakidetza. Servicio vasco de salud, editor. Vitoria-Gasteiz; 2010.

Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;37(6):647-52.

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(25):2417-28.

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.* 2014/05/06. United States; 22 de mayo de 2014a;370(21):1993-2001.

Zeuzem S, Hezode C, Bronowicki J-P, Loustaud-Ratti V, Gea F, Buti M, et al. Daclatasvir in Combination With Simeprevir ± Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. 21st Conf. Retroviruses Opportunistic Infect. (CROI 2014). Boston, MA; 2014b. p. Abstract 28LB 201.

Zeuzem S, Hezode C, Bronowicki J-P, Loustaud-Ratti V, Gea F, Buti M, et al. Daclatasvir plus simeprevir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *J. Hepatol.* Netherlands; febrero de 2016;64(2):292-300.

Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB, Italian Association of the Study of Liver Commission on Extrahepatic Manifestations of HCV infection. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig. Liver Dis.* enero de 2007;39(1):2-17.

Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. *Bol. Of. del Estado.* 2010;126:45070-128.

Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. *Boletín Of. del Estado.* 2011;93143-68.

