

## Evaluación económica de una estrategia poblacional de tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa

Javier Mar<sup>1,2,3</sup>, Oliver Ibarrondo<sup>1</sup>, Iván Martínez-Baz<sup>4,5</sup>, Regina Juanbeltz<sup>4,5,6</sup>, Ramón San Miguel<sup>6</sup>, Itziar Casado<sup>4,5</sup>, Arantazu Arrospe<sup>1,2,3</sup> y Jesús Castilla<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación AP-OSIs Gipuzkoa. Organización Sanitaria Integrada Alto Deba. Mondragón, Guipúzcoa. <sup>2</sup>Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Bilbao. <sup>3</sup>Instituto de Investigación Biodonostia. San Sebastián, Donostia. <sup>4</sup>Instituto de Salud Pública de Navarra – IdiSNA. Pamplona. <sup>5</sup>CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid. <sup>6</sup>Departamento of Farmacia. Complejo Hospitalario de Navarra – IdiSNA. Pamplona

**Recibido:** 22/03/2018 · **Aceptado:** 17/04/2018

**Correspondencia:** Javier Mar. Unidad de Investigación AP-OSIs Gipuzkoa. Organización Sanitaria Integrada Alto Deba. Av. Navarra, 16. 20500 Mondragón, Guipúzcoa. **e-mail:** javier.marmedina@osakidetza.eus

### RESUMEN

El elevado coste inicial de los antivirales frente a la hepatitis C impulsó el “Plan Estratégico Nacional para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud”. El objetivo de este estudio fue la evaluación económica de los dos primeros años de su aplicación en Navarra. Se modelizó con datos de cada paciente el cambio que la respuesta viral sostenida (RVS) produce en la historia natural de la hepatitis C frente a una alternativa sin tratamiento. Mediante simulación de eventos discretos se midió desde la perspectiva del Servicio Navarro de Salud el coste-efectividad y el impacto presupuestario de los pacientes tratados. Se trataron 656 pacientes y el 98% tuvo RVS. El coste medio de los tratamientos fue de 18.743 euros por paciente. La razón coste-efectividad incremental (RCEI) media con descuento fue de 5.346 euros por año de vida ajustado por calidad, siendo más eficiente a medida que aumentó el nivel de fibrosis, hasta alcanzar niveles de dominancia en la fibrosis grado 4. Los costes asociados a la enfermedad hepática crónica disminuyeron a medida que se fue expresando el beneficio del tratamiento. La aplicación del Plan Estratégico es coste-efectiva con una RCEI muy por debajo del umbral, ya que el coste del tratamiento se compensa en gran parte con el ahorro en gasto sanitario a largo plazo. El impacto presupuestario prevé un ahorro neto a partir del tercer año. Los dos parámetros determinantes fueron la disminución del precio del tratamiento y la RVS cercana al 100% de los pacientes.

**Palabras clave:** Antivirales de acción directa. Estudio coste-efectividad. Hepatitis C crónica. Años de vida ajustados por calidad. Sofosbuvir.

### INTRODUCCIÓN

La disponibilidad de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento de la hepatitis C crónica ha provocado un cambio significativo en la epidemiología de

la enfermedad (1,2). Hasta el año 2012, el tratamiento se basaba en el uso de peg-interferón y ribavirina, que aportaban una eficacia del 40-80% en función del genotipo y grado de fibrosis hepática, con importantes efectos secundarios (3,4). En 2012 se introdujeron los AAD de primera generación (boceprevir y telaprevir), mejorando la eficacia, pero empeorando el perfil de seguridad (5,6). La segunda generación de AAD disponible en 2014, cambió de forma radical el abordaje terapéutico de la hepatitis C crónica (7). La posibilidad de asociar estas moléculas en tratamientos libres de interferón, más breves, bien tolerados y con eficacias superiores al 95%, aumentó la demanda de tratamiento por los pacientes. El elevado coste de estos fármacos generó tensiones financieras en los Sistemas Sanitarios, y en España, impulsó la puesta en marcha en marzo de 2015 del “Plan Estratégico Nacional para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud” (PENHC) (8).

El PENHC fue acompañado del mayor presupuesto de la historia de la sanidad española dirigido de forma finalista a una enfermedad concreta (8). Desde el punto de vista de la evaluación económica, el problema no era el coste-efectividad de los medicamentos, sino su impacto presupuestario (8,9). El análisis del impacto presupuestario (AIP) es una herramienta de planificación que estima los cambios esperados en el gasto de un sistema sanitario tras la adopción de una nueva intervención. Puede ser independiente o parte de una evaluación económica integral junto con un estudio coste-efectividad (ECE) (9).

Los ECE basados en los ensayos clínicos mostraron que los nuevos AAD eran, en general, eficientes desde la perspecti-

Mar J, Ibarrondo O, Martínez-Baz I, Juanbeltz R, San Miguel R, Casado I, Arrospe A, Castilla J. Evaluación económica de una estrategia poblacional de tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa. Rev Esp Enferm Dig 2018;110(10):621-628.

DOI: 10.17235/reed.2018.5605/2018

va del sistema de salud español (2,10-12). Sin embargo, en la práctica clínica puede haber importantes diferencias con respecto a los ensayos clínicos en parámetros de eficacia, seguridad, consumo de recursos sanitarios o coste de los medicamentos. Este hecho, unido a la heterogeneidad clínico-epidemiológica de la hepatitis C crónica, podría generar variaciones en la eficiencia de los nuevos tratamientos (13). En el PENHC se señalaba la carencia de información basada en la práctica real acerca de la efectividad terapéutica de los AAD y se establecía como objetivo su monitorización (8). A partir de bases de datos administrativas, epidemiológicas y clínicas se ha monitorizado la población con infección activa por el virus de hepatitis C residente en Navarra con información sobre el grado de fibrosis hepática, el tratamiento y su resultado (14). Esta información abre el camino a conocer el resultado económico y de beneficio en salud de los AAD.

El objetivo de este estudio fue la evaluación económica de la aplicación del PENHC en Navarra en sus dos primeros años de funcionamiento, mediante la estimación de la razón el coste-efectividad y el AIP con los parámetros obtenidos de la práctica clínica ("real-world data") en la población de pacientes con hepatitis C crónica tratados.

## MÉTODOS

Mediante simulación de eventos discretos (15) se modelizó de forma individual para cada paciente el cambio que la respuesta viral sostenida (RVS) produjo en la historia natural de la hepatitis C frente a una alternativa sin tratamiento. El modelo permitió calcular los resultados en salud medidos en años de vida ajustados por calidad (AVAC) y los costes, para obtener la razón coste-efectividad y el impacto presupuestario desde la perspectiva del Servicio Navarro de Salud. Se empleó un horizonte temporal que abarcaba la vida del paciente para el cálculo de la razón coste-efectividad y 30 años para el AIP. La aplicación de la estrategia nacional se comparó con la alternativa de la ausencia de tratamiento, ya que el PENHC establece la no idoneidad de los antiguos tratamientos y que los nuevos se apliquen a todos los pacientes de forma gradual (8). El ECE se realizó con descuento del 3%, tanto para los costes como para la efectividad, estimando a su vez el ICER sin descuento en el análisis de sensibilidad (16). Para el AIP no se aplicó descuento en las estimaciones de costes (9).

### Población de estudio

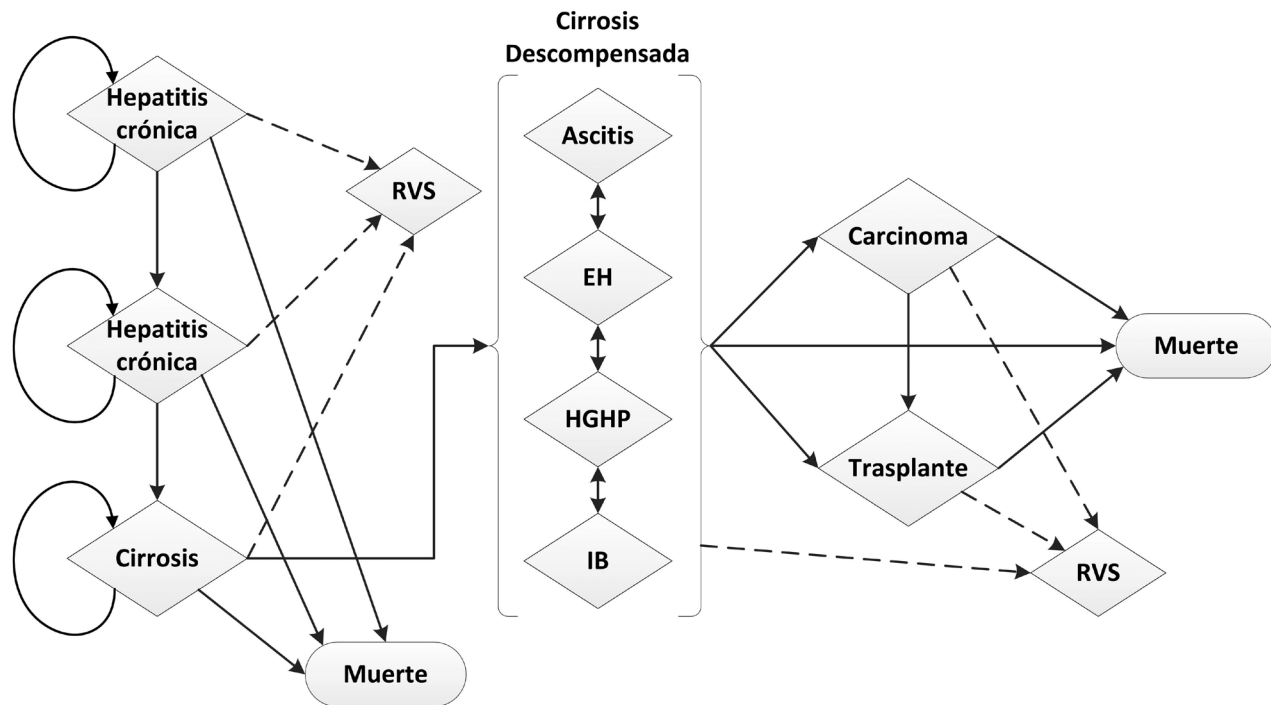
La población considerada incluyó al conjunto de pacientes con infección crónica por el virus de hepatitis C con residencia estable en Navarra, tratados con AAD entre el 1 de abril de 2015 y el 31 de diciembre de 2016. El modelo reprodujo individualmente las características clínico-epidemiológicas (sexo, edad, grado de fibrosis, coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), RVS y coste del tratamiento) de cada paciente tratado. El tratamiento seleccionado se actualizó periódicamente en función de la aparición de nuevos tratamientos. Las opciones terapéuticas disponibles se priorizaron en función de la evidencia de su eficacia y seguridad, así como de su coste, con el fin de seleccionar las opciones más eficientes. Las opciones empleadas cronológicamente fueron sofosbuvir/simeprevir, ombitasvir/

paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir, sofosbuvir/ledipasvir, elbasvir/grazoprevir o sofosbuvir/daclatasvir. En el caso del genotipo 3 se empleó la combinación sofosbuvir/daclatasvir. Otras combinaciones pan-genotípicas más recientes no estuvieron disponibles en el periodo del estudio.

### Modelo de simulación de eventos discretos

La simulación de eventos discretos es una técnica de modelización que permite construir modelos poblacionales útiles para llevar a cabo ECE y AIP (9,15,17). El software utilizado para la programación fue R. El modelo se estructuró en dos etapas (Fig. 1). En la primera, el paciente evoluciona entre los estados de fibrosis mediante ciclos anuales hasta alcanzar la primera descompensación de la cirrosis. Sus parámetros se obtuvieron de la literatura por no disponer de estudios específicos en población española, aplicando probabilidades de transición entre los diferentes grados de fibrosis, ajustadas por edad y sexo (1, 18). Posteriormente, los pacientes evolucionaban de cirrosis compensada a cirrosis descompensada y hepatocarcinoma también en base a probabilidades de transición provenientes de la literatura (18). En la segunda etapa, la fase de enfermedad hepática crónica avanzada se modelizó con los resultados de un estudio en población navarra que analizó la supervivencia en las diferentes etapas posteriores a la descompensación de la cirrosis, y permitió disponer de las funciones específicas del tiempo hasta la ocurrencia de nuevas descompensaciones, hepatocarcinoma y trasplante hepático (19). Partiendo de las causas de descompensación inicial categorizadas en cuatro grupos (ascitis, encefalopatía hepática, infección bacteriana y varices esofágicas), se calcularon los costes por el número y tipo de re-hospitalización entre los pacientes con cirrosis descompensada. Como análisis de sensibilidad probabilístico se llevaron a cabo mil simulaciones de la cohorte de pacientes que se analizaron mediante el plano coste efectividad (15,16), que consiste en un gráfico de dispersión de puntos en el que los valores del eje de abscisas representan la efectividad incremental (medida en AVAC) y los valores del eje de ordenadas el coste incremental (expresado en euros) de cada simulación (20).

Los pacientes que alcanzaban la RVS se consideraron curados. En los casos de fibrosis 3 y 4 con viremia negativa se mantuvo la progresión de la enfermedad hacia cirrosis descompensada o hepatocarcinoma con una probabilidad más baja (18). Sin embargo, los pacientes con tratamiento fallido o sin tratamiento evolucionaban a lo largo de la historia natural de la enfermedad. El modelo consideró la supervivencia diferencial condicionada por la existencia de coinfección con el VIH (21). La mortalidad extra-hepática se incorporó en el modelo asignando tiempo hasta muerte por causas extra-hepáticas mediante una función de supervivencia paramétrica de Gompertz calculada a partir de las tasas de mortalidad de la población general de Navarra mediante una función de densidad de vida (22). Dado que los parámetros se calcularon en población general, se aplicó un ajuste mediante un hazard ratio, debido a que su mortalidad extra-hepática es mayor en pacientes con hepatitis C crónica (23). Los pacientes en lista de espera de trasplante por cirrosis descompensada fueron tratados con los nuevos fármacos en función a la práctica clínica habitual. Los pacientes trasplantados tratados con éxito se consideraron curados



**Fig. 1.** Diagrama de flujo del modelo de historia natural de la hepatitis C (RVS: respuesta viral sostenida; EH: encefalopatía hepática; HGHP: hemorragia gástrica por hipertensión portal; IB: infección bacteriana).

y con una evolución igual a cualquier paciente trasplantado por causa distinta a la infección por virus C (18).

### Costes y utilidades

El coste de los fármacos dependió de las combinaciones empleadas y descendió a lo largo de los dos años. El estudio recogió para cada paciente el coste real del esquema terapéutico aplicado a partir de los registros del Servicio de Farmacia.

Para la estimación de los costes de la progresión de la enfermedad, se diferenció entre costes de transición o coste de evento, y costes derivados de cada estado de salud. Los primeros corresponden a la atención hospitalaria de las complicaciones de la enfermedad hepática crónica y los segundos incluyen los recursos utilizados durante el seguimiento de los pacientes. Los costes de los pacientes ingresados por cirrosis descompensada, hepatocarcinoma y trasplante hepático se obtuvieron de las tarifas por los servicios prestados por el Servicio Navarro de Salud que están basadas en la clasificación de los pacientes por grupos relacionados de diagnóstico de 2014 (24). Los costes de monitorización se calcularon de acuerdo con la práctica médica habitual y los costes unitarios del Servicio Navarro de Salud (24). Los tratamientos de 12 semanas de duración incluyeron una visita médica inicial y 4 visitas posteriores en las semanas 4, 8 y 12 y a las 12 semanas post-tratamiento. En todas las visitas se incluyó la toma de muestras para análisis bioquímico y recuento hematológico. La determinación de la carga viral se incluyó en la visita inicial y en las semanas 4 y 12, y a las 12 semanas post-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.

Cada estado de salud incluido en el modelo recibió un valor de utilidad específico según la gravedad de la enfermedad. En ausencia de información de la población española, los valores de utilidad se obtuvieron de un estudio británico que se basó en las tarifas EQ-5D y Time Trade-Off (25).

La validación externa del modelo se efectuó estimando el porcentaje de pacientes que progresaron a cirrosis partiendo de una estructura poblacional similar a la de los pacientes tratados. Debido a la diferente progresión por sexo incorporada en el modelo (2), este parámetro se calculó de forma separada para hombres y mujeres. Además se calculó la esperanza de vida en varios estados de la enfermedad hepática crónica, la tasa de mortalidad por causas hepáticas (enfermedad hepática avanzada, trasplante hepático y/o mortalidad hepática relacionada) y la tasa de mortalidad por causas ajenas a la enfermedad hepática en una cohorte teórica de pacientes con una edad de 49 años.

## RESULTADOS

La población de estudio incluyó a 656 pacientes con infección crónica por el virus de hepatitis C en Navarra y tratados entre el 1 de abril de 2015 y el 31 de diciembre de 2016. Un 78% de los pacientes tenía entre 40 y 60 años y el 68% eran hombres. El 68% de los individuos presentaba infección por genotipo 1 del VHC y el 20% tenía coinfección

por el VIH. El 30% de los pacientes tenían fibrosis grado F0-F1, el 29% F2-F3, y el 38% tenían diagnóstico de cirrosis sin antecedente de descompensación (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características, costes de tratamiento y respuesta viral sostenida de la cohorte de pacientes tratados por la infección del virus de la hepatitis C en Navarra

	n (%)
Total	656 (100%)
<i>Grupos de edad (años)</i>	
20-29	9 (1,4%)
30-39	38 (5,8%)
40-49	222 (33,8%)
50-59	294 (44,8%)
60-69	58 (8,8%)
70-79	34 (5,2%)
80-89	1 (0,2%)
<i>Genotipo</i>	
1a	230 (35,1%)
1b	218 (33,2%)
2	10 (1,5%)
3	122 (18,6%)
4	70 (10,7%)
Otros	6 (0,9%)
<i>Sexo</i>	
Mujer	211 (32,2%)
Hombre	445 (67,8%)
<i>Coinfección con VIH</i>	
Positivo	132 (20,1%)
Negativo	524 (79,9%)
<i>Estadios de la enfermedad</i>	
F0	37 (5,6%)
F1	160 (24,4%)
F2	111 (16,9%)
F3	82 (12,5%)
Cirrosis compensada	248 (37,8%)
Cirrosis descompensada	11 (1,7%)
Hepatocarcinoma	5 (0,8%)
Trasplantado	2 (0,3%)
<i>Respuesta viral sostenida*</i>	
F0	37 (100%)
F1	158 (98,75%)
F2	108 (97,30%)
F3	81 (98,78%)
Cirrosis compensada	241 (97,18%)
Cirrosis descompensada	11 (100%)

(Continúa en la columna siguiente)

**Tabla 1 (Cont.).** Características, costes de tratamiento y respuesta viral sostenida de la cohorte de pacientes tratados por la infección del virus de la hepatitis C en Navarra

*Respuesta viral sostenida\**

Hepatocarcinoma	5 (100%)
Trasplantado	2 (100%)
Total	643 (98,02%)

*Costes medios del tratamiento por estadio*

F0	17.546 €
F1	16.391 €
F2	17.366 €
F3	18.111 €
Cirrosis compensada	20.706 €
Cirrosis descompensada	30.767 €
Hepatocarcinoma	18.823 €
Trasplantado	21.805 €
Promedio	18.743 €

F0-F4: fibrosis estadios 0 a 4. \*Porcentaje calculado sobre el número de pacientes en cada estadio de la enfermedad.

Los resultados de validación mostraron que desde el diagnóstico el 10% y el 15% de las mujeres progresaron a cirrosis en los primeros 20 y 30 años respectivamente, frente al 13% y 16% de los hombres. En la validación de la esperanza de vida se vio que es decreciente a medida que progresa la enfermedad hepática crónica (Tabla 2). En estadios iniciales las muertes se debieron principalmente a causas ajenas a la enfermedad hepática, mientras que las complicaciones hepáticas ganaron relevancia en el estadio de cirrosis descompensada.

La razón coste-efectividad incremental media con descuento del conjunto de la cohorte fue de 5.346 euros/AVAC, siendo más eficiente a medida que aumentó el nivel de fibrosis, hasta alcanzar niveles de dominancia en la fibrosis grado F4 (Tabla 3). La RCEI fue notablemente más alta en el grupo con cirrosis descompensada y hepatocarcinoma pendientes de trasplante, y alcanzó 57.821 euros/AVAC. Las estimaciones de la RCEI en el modelo probabilístico se situaron en el cuadrante con costes y efectividades incrementales positivos del plano coste-efectividad y todas las RCEIs se encontraron lejos del umbral de eficiencia de 20.000 euros/AVAC (Fig. 2). El resultado sin descuento fue en la misma línea, aunque los menores costes incrementales indican que es a largo plazo donde se esperan los ahorros en los costes de la enfermedad hepática avanzada (Tabla 3).

El impacto epidemiológico (Tabla 4) y el impacto presupuestario (Fig. 3) se calcularon con un enfoque poblacional. El coste total de los tratamientos en el período de estudio fue de 13 millones de euros. Los costes asociados a la enfermedad hepática crónica van disminuyendo a medida que se va expresando el beneficio del tratamiento y, en consecuencia, aumenta el ahorro debido a los casos evitados de cirrosis descompensada, hepatocarcinoma y trasplante hepático. En la tabla 3 se muestra la evolución quinquenal

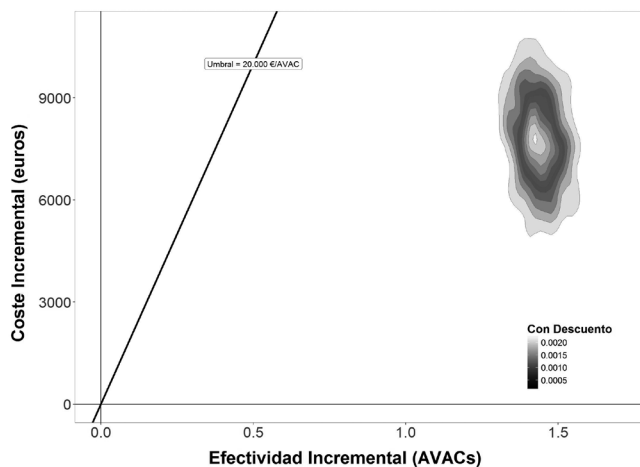
**Tabla 2.** Validación del modelo mediante el cálculo de la supervivencia por estado para diferentes edades

Edad	Población general	Respuesta viral sostenida	Hepatitis C moderada	Cirrosis	Cirrosis descompensada
40	39,24	38,41	37,84	22,88	5,35
50	29,73	29,48	29,19	19,03	5,10
60	20,97	20,50	20,54	14,68	4,63
70	13,45	13,26	13,23	10,74	4,02

**Tabla 3.** Análisis coste-efectividad con descuento y sin descuento de la aplicación de la estrategia nacional de la hepatitis C en Navarra

	Con descuento		Tratamientos con AAD		Sin tratamiento		
	Coste	Utilidad	Coste	Utilidad	Δ Coste	Δ AVACs	RCEI
F0-F1 (197)	16.861	11,77	5.396	10,61	11.464	1,16	9.898
F2-F3 (193)	18.484	10,48	9.378	8,76	9.106	1,71	5.343
F4 (248)	25.762	7,49	29.314	6,06	-3.552	1,44	Dominante
CD + HC + TH (18)	183.110	5,85	76.183	4	106.927	1,85	57.821
Total (656)	25.265	9,61	17.552	8,16	7.713	1,45	5.346
	Sin descuento		Nuevos tratamientos		Sin tratamiento		
	Coste	Utilidad	Coste	Utilidad	Δ Coste	Δ AVACs	RCEI
F0-F1 (197)	16.867	17,01	7.310	14,81	9.557	2,20	4.357
F2-F3 (193)	18.836	14,67	13.539	11,83	5.297	2,84	1.893
F4 (266)	27.711	10,27	40.141	7,91	-12.429	2,36	Dominante
CD + HC + TH (18)	206.023	7,8	89.940	4,9	116.083	2,9	39.982
Total (656)	26.726	13,46	23.811	11,04	2.914	2,42	1.216

AAD: antivirales de acción directa; AVAC: Años de vida ganados ajustados por calidad; RCEI: razón coste-efectividad incremental; F0-F4: fibrosis estadios 0 a 4; CD: cirrosis descompensada; HC: hepatocarcinoma; TH: trasplante de hígado.

**Fig. 2.** Análisis de sensibilidad probabilístico. Plano coste-efectividad comparando la estrategia de tratamiento versus no tratamiento.

en cada estado de la enfermedad hepática crónica de los 656 pacientes según la alternativa terapéutica aplicada. El número de pacientes que fallecen a los 30 años por enfer-

medad hepática pasa de 100 en la alternativa de no tratamiento, a 22 en la de tratamiento, y el total de muertos, de 489 a 448. El número de pacientes en estado de cirrosis desciende de forma importante con el tratamiento.

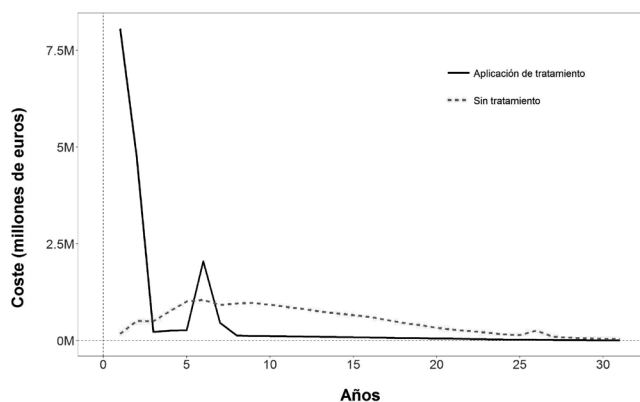
## DISCUSIÓN

La aplicación del Plan Estratégico en sus dos primeros años ha sido una intervención coste-efectiva con una RCEI muy por debajo del umbral de aceptabilidad para nuestro entorno sanitario. Este resultado se debe a la compensación del coste del tratamiento por el consumo de recursos sanitarios evitados a medio y largo plazo, debido a la reducción de eventos relacionados con las complicaciones de la enfermedad hepática avanzada. Aunque las autoridades sanitarias españolas nunca han definido una cifra de referencia o una metodología para apoyar un umbral de disposición a pagar en las evaluaciones económicas, una RCEI de 5.400 euros/AVAC es considerada muy eficiente. Desde hace años se ha utilizado el umbral de 30.000 euros/AVAC propuesto por Sacristán y cols. en 2002 a partir de una revisión de la literatura (27). Recientemente, Vallejo-Torres y cols. han actualizado esa cifra teniendo en cuenta el gasto en salud de las diferentes comunidades autónomas, para situarlo entre 22.000 y 25.000 euros/AVAC (10). Nuestro trabajo

**Tabla 4.** Impacto epidemiológico de la aplicación de la estrategia nacional de la hepatitis C en Navarra. Evolución del número de individuos por estadio y opción de tratamiento

	Alternativa	Año 0	Año 5	Año 10	Año 15	Año 20	Año 25	Año 30
Fibrosis 0-3	Tratamiento	390	7	3	3	2	2	1
	No	390	372	307	240	184	135	99
Cirrosis	Tratamiento	248	6	5	4	3	3	1
	No	248	223	190	152	123	93	64
RVS	Tratamiento	0	599	538	448	367	280	203
	No	0	0	0	0	0	0	0
CD	Tratamiento	11	13	2	2	1	1	0
	No	11	16	21	15	8	4	1
HC	Tratamiento	5	7	3	3	2	1	0
	No	5	8	9	7	6	4	1
TH	Tratamiento	2	0	1	2	2	1	1
	No	2	4	7	8	7	4	2
TS	Tratamiento	0	2	9	4	2	1	1
	No	0	0	0	0	0	0	0
MOC	Tratamiento	0	19	84	175	257	346	426
	No	0	20	80	165	241	321	389
MCH	Tratamiento	0	3	10	16	19	21	22
	No	0	13	43	70	87	95	100

RVS: respuesta viral sostenida; CD: cirrosis descompensada; HC: hepatocarcinoma; TH: trasplante de hígado; TS: trasplante libre de virus de hepatitis C; MOC: muerte por causas ajenas a complicaciones hepáticas; MCH: muerte por complicaciones hepáticas.



**Fig. 3.** Impacto presupuestario de la aplicación de la estrategia nacional de la hepatitis C en Navarra.

mostró una RCEI mucho más favorable que la estimada previamente a partir de los resultados de los ensayos clínicos (2,11,12,18), lo que se explica por la reducción del precio de los AAD, y la utilización como comparador de la ausencia de tratamiento activo. Aunque tanto el análisis del conjunto de la muestra como el de los pacientes con niveles de fibrosis F0-F3 muestran un resultado por debajo del umbral, el tratamiento de los pacientes con nivel F4 es dominante. El concepto de dominancia en la evaluación económica implica que la intervención o decisión bajo evaluación debe ser adoptada porque mejora los resultados de salud medidos en AVAC y ahorra costes (16,20). Por el

contrario, en los pacientes pendientes de trasplante por padecer cirrosis descompensada y hepatocarcinoma, la RCEI es superior al umbral. El motivo de esa falta de eficiencia del tratamiento es que en los pacientes no tratados se ahorran los costes del trasplante de los pacientes que mueren antes de recibirlo. Cuando aparecieron los nuevos AAD se les dio prioridad para el tratamiento precisamente por ese alto riesgo de muerte.

Los dos parámetros determinantes en los modelos coste-efectividad del tratamiento de la hepatitis C fueron el porcentaje de RVS y el coste del tratamiento (28). La efectividad de los tratamientos cercana al 100% con datos de "vida real" ha sido determinante para la disminución del RCEI. El coste de las primeras combinaciones de AAD libres de interferón llegó a alcanzar los 100.000 euros en las fases iniciales de acceso al mercado, como el caso de los regímenes de 24 semanas con sofosbuvir y simeprevir (2). Sin embargo, el coste de los fármacos ha sido muy inferior en los últimos años como consecuencia de las negociaciones para la financiación pública de estos tratamientos dentro del PENHC. Por otro lado, la baja RCEI está condicionada por emplear como comparador la opción "no tratamiento". La "visión poblacional" de tratamiento a larga escala desarrollada por el PENHC no incluía un tratamiento basado en peg-interferón y ribavirina por dos motivos: en los pacientes con fibrosis avanzada estaría contraindicado el uso de interferón, y los pacientes con bajo grado de fibrosis rechazaban un tratamiento con una eficacia parcial e importantes reacciones adversas. Nuestros resultados son consistentes con los del estudio de Turnés y cols. que analizó el impac-

to económico y en salud del primer año de aplicación del PENHC (29). Sin embargo, al haber utilizado parámetros procedentes del mundo real en lugar de los ensayos clínicos la RVS en nuestro estudio fue mayor (98%). Además, al utilizar el precio real de los medicamentos y haber reducido éstos su precio en el segundo año, el coste medio por paciente fue menor.

Nuestras estimaciones son conservadoras desde el punto de vista de los costes de seguimiento, ya que desde la aparición de los AAD de segunda generación se ha llevado a cabo una monitorización menos intensiva, al haber demostrado buena tolerancia y seguridad (6,30). En nuestro estudio, consideramos un consumo mayor de recursos asociado a consultas médicas y analíticas que el de la práctica clínica actual. Sin embargo, la fase inicial de su uso terapéutico, estuvo condicionada por el previo manejo terapéutico del peg-interferón y ribavirina, asociados a boceprevir y telaprevir, que requirió una estrecha monitorización (3). Posteriormente, la duración de los tratamientos se ha reducido, y la baja incidencia de efectos adversos ha relajado el seguimiento de la terapia con los AAD, que ya raramente asocian ribavirina.

El AIP permite anticipar el flujo financiero necesario para abordar el coste del tratamiento de la hepatitis C en Navarra. El balance empieza a ser positivo, o de ahorro neto, a partir del tercer año (31). El coste total del tratamiento de los 645 pacientes fue de 12,1 millones de euros y evitará la evolución a estadios avanzados de la enfermedad hepática crónica lo que reducirá en 30 el número total de muertos a los 30 años (32). El pico de coste en el sexto año se debe a los trasplantes necesarios en los pacientes que fueron tratados en el estadio de cirrosis descompensada o hepatocarcinoma.

La mayor parte de los estudios de evaluación económica del tratamiento de la hepatitis C se han basado en modelos de Markov que modelizan la historia natural en cohortes de pacientes (33). En este estudio hemos utilizado la "simulación de eventos discretos", que incorpora las características de los pacientes de forma individual (15,17,33) y reproduce exactamente la cohorte tratada y el momento del tratamiento. Se han modelizado dos cohortes, una en el año 1 y otra en el año 2, con un enfoque multicohorte que no es posible con modelos de Markov (15,17,33).

El análisis de las diferencias de la RCEI según el estadio del paciente en el momento del tratamiento apoya la decisión de priorizar a los pacientes con mayor riesgo vital, tal como ya consideró PENHC (8). La explicación del gradiente de eficiencia a medida que avanza el grado de fibrosis se debe a que en los primeros estadios la probabilidad de llegar a la etapa final de la enfermedad hepática crónica es menor, porque la muerte puede producirse antes por otras causas. El tratamiento de los pacientes con cirrosis tiene más impacto en la supervivencia, ya que disminuye la probabilidad de mortalidad por causas hepáticas, que en estos pacientes es especialmente alta. El resultado es una situación de dominancia, con un coste incremental negativo y una efectividad incremental positiva (16,20).

Una limitación del estudio es el empleo de valores de calidad de vida relacionada con la salud provenientes de un estudio realizado en el Reino Unido. La razón es la falta de

disponibilidad de estudios de medida de utilidades llevados a cabo en España (25).

En conclusión, la aplicación del Plan Estratégico es coste-efectiva con una RCEI muy por debajo del umbral de aceptabilidad, ya que el coste del tratamiento se compensa en gran parte con el ahorro en gasto sanitario a largo plazo. El impacto presupuestario anticipó un ahorro neto a partir del tercer año. Los dos parámetros determinantes fueron la disminución del precio del tratamiento y la RVS cercana al 100% de los pacientes tratados.

## FUENTES DE FINANCIACIÓN

Este trabajo es parte del estudio EIPT-VHC, financiado por el Plan Estratégico Nacional de la Hepatitis C del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad a través de CIBER de Epidemiología y Salud Pública del Instituto de Salud Carlos III. También ha sido financiado en parte por el Instituto de Salud Carlos III con el Fondo de Desarrollo Regional Europeo (CM15/00119, CM17/00095 y INT17/00066).

## BIBLIOGRAFÍA

- Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2014;21(Suppl. 1):34-59. DOI: 10.1016/S0168-8278(14)61324-6
- San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blázquez A, et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C. *Cut* 2015;64:1277-88. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307772
- Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl. 1):S237-44. DOI: 10.1053/jhep.2002.36810
- McHutchison JG, Ware JE Jr, Bayliss MS, et al; Hepatitis Interventional Therapy Group. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 2001;34(1):140-7. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)00026-X
- 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;31:919-31. DOI: 10.1007/s40273-013-0080-3
- Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014;147:132-142.e4.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-87. DOI: 10.1056/NEJMoa1214853
- Secretaría General de Sanidad y Consumo. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales y Consumo; 2015. Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf) Acceso 01/03/2018.
- Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health* 2014;17(1):5-1. DOI: 10.1016/j.jval.2013.08.2291
- Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, et al. On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? *Value Health* 2016;19:558-66.
- Gimeno-Ballester V, Mar J, O'Leary A, et al. Cost-effectiveness analysis of therapeutic options for chronic hepatitis C genotype 3 infected patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(1):85-93. DOI: 10.1080/17474124.2016.1222271

12. Mar J, Mar-Barrutia L, Gimeno-Ballester V, et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-simeprevir regimens for chronic hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis. *Med Clin (Barc)* 2016;146(2):61-4. DOI: 10.1016/j.medcle.2015.09.005
13. Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health* 2007;10(5):326-35. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x
14. Aguinaga A, Díaz-González J, Pérez-García A, et al. The prevalence of diagnosed and undiagnosed hepatitis C virus infection in Navarra, Spain, 2014-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.12.008
15. Karnon J, Stahl J, Brennan A, et al. Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. *Med Decis Making* 2012;32:701-11. DOI: 10.1177/0272989X12455462
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. DOI: 10.1007/s10198-010-0244-4
17. Arrospe A, Rue M, van Ravesteyn NT, et al. Economic evaluation of the breast cancer screening programme in the Basque Country: retrospective cost-effectiveness and budget impact analysis. *BMC Cancer* 2016;16:344. DOI: 10.1186/s12885-016-2386-y
18. Younossi ZM, Park H, Saab S, et al. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:544-63. DOI: 10.1111/apt.13081
19. Mar J, Martínez-Baz I, Ibarrodo O, et al. Survival and clinical events related to end-stage liver disease associated with HCV prior to the era of all oral direct-acting antiviral treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;0:1-10. DOI: 10.1080/17474124.2017.1383155
20. Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, et al. Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gac Sanit* 2010;24:209-14. DOI: 10.1016/j.gaceta.2010.02.006
21. Sawinski D, Forde KA, Locke JE, et al. Race but not Hepatitis C co-infection affects survival of HIV+ individuals on dialysis in contemporary practice. *Kidney Int* 2018;93(3):706-15. DOI: 10.1016/j.kint.2017.08.015
22. Román R, Comas M, Hoffmeister L, et al. Determining the lifetime density function using a continuous approach. *J Epidemiol Community Health* 2007;61(10):923-5.
23. Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, et al. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:279-90. DOI: 10.7326/0003-4819-156-4-201202210-00005
24. RESOLUCIÓN 626/2014, de 5 de junio, del Director Gerente del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, por la que se actualizan las tarifas por los servicios prestados por el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. 2014. Disponible en: [https://www.navarra.es/home\\_es/Actualidad/BON/Boletines/2014/133/](https://www.navarra.es/home_es/Actualidad/BON/Boletines/2014/133/) [Acceso 01/03/2018].
25. 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. DOI: 10.1136/gut.2005.064774
26. 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. DOI: 10.1093/aje/kwf100
27. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, et al. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002;16:334-43
28. Chhatwal J, He T, Lopez-Olivo MA. Systematic Review of Modelling Approaches for the Cost Effectiveness of Hepatitis C Treatment with Direct-Acting Antivirals. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(6):551-67. DOI: 10.1007/s40273-015-0373-9
29. Turnes J, Domínguez Hernández R, Casado MA. Value and innovation of direct-acting antivirals: Long-term health outcomes of the strategic plan for management of hepatitis C in Spain. *Rev Esp Enferm* 2017;109(12):809-17. DOI: 10.17235/reed.2017.5063/2017
30. Juanbeltz R, Goñi Esarte S, Úriz-Otano JI, et al. Safety of oral direct acting antiviral regimens for chronic hepatitis C in real life conditions. *Postgrad Med* 2017;129(4):476-483. DOI: 10.1080/00325481.2017.1311197
31. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez Barrios JM, et al. Principios, métodos, y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en sanidad. *Pharmacoecon Spanish Res Artic* 2005;2:65-79. DOI: 10.1007/BF03320900
32. 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. DOI: 10.1053/gast.1997.v112.pm9024300
33. Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics* 2008;26(2):131-48. DOI: 10.2165/00019053-200826020-00004