



ORIGINALES

Análisis coste-utilidad de la triple terapia con telaprevir en pacientes con hepatitis C no tratados previamente

Maria Buti¹, Blanca Gros², Itziar Oyagüez², Raúl J Andrade³, Miguel A. Serra^{4,5}, Juan Turnes⁶ y Miguel A. Casado²

¹Hospital Vall d' Hebrón, Barcelona. ²Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid. ³Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁴Hospital Clínico de Valencia, Valencia. ⁵Universidad de Valencia, Valencia. ⁶Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España.

Resumen

Introducción: En España, con una prevalencia del 2,5%, la hepatitis C (VHC) se asocia a una elevada morbi-mortalidad. El tratamiento combinado de telaprevir y peginterferon/ribavirina ([T/PR]) es eficaz en pacientes con VHC-G1. El objetivo primario de este estudio fue evaluar la relación coste-utilidad (RCUI) de [T/PR] versus peginterferon alfa 2a/ribavirina ([PR]) en pacientes naïve VHC-G1, según el grado de fibrosis y bajo la perspectiva del sistema sanitario español.

Metodología: La eficacia y la incidencia de efectos adversos (EAs) se obtuvieron de los estudios ADVANCE y OPTIMIZE. La estimación de los costes de monitorización, de manejo de EAs y de la enfermedad por estados de salud (€, 2014) fueron proporcionados por el panel de expertos, según bases de costes nacionales, excepto el coste de trasplante y post-trasplante obtenido de publicaciones. Se aplicó la deducción obligatoria a los costes farmacológicos (precio de venta del laboratorio). La tasa de descuento considerada para los costes y beneficios fue 3% anual.

Resultados: [T/PR] proporcionó mejores resultados en salud (0,96 Años de Vida Ajustados por Calidad, AVAC) y mayor coste (17.495€) comparado con [PR], resultando una RCUI de [T/PR] versus [PR] de 18.288€/AVAC para toda la cohorte, 14.152€/AVAC para fibrosis moderada, 11.364€/AVAC para fibrosis en puentes y 15.929€/AVAC para cirrosis. Considerando toda la vida del paciente, [T/PR] podría evitar 12 cirrosis y 4 trasplantes cada 1.000 pacientes. Con una RCUI inferior a 30.000€/AVAC en el 69% de las simulaciones del análisis probabilístico [T/PR] sería eficiente versus [PR] en pacientes naïve, independientemente del grado de fibrosis.

Cost-utility analysis of triple therapy with telaprevir in treatment-naïve hepatitis C patients

Abstract

Introduction: The prevalence of Hepatitis C (HCV) in Spain is 2,5%, with a high morbimortality rate. Triple therapy based on telaprevir plus peginterferon/ribavirin ([T/PR]) has demonstrated to be an effective approach in treatment-naïve G1-HCV patients. This analysis evaluated, through a Markov model, the incremental cost-effectiveness ratio of triple therapy compared to peginterferon/ribavirin ([PR]) alone in naïve patients depending on fibrosis stage, from the Spanish Healthcare Authorities perspective.

Methods: Efficacy results and adverse events incidence were based on the combined results of ADVANCE and OPTIMIZE studies. Adverse events and disease-related costs (€, 2014) were built up from panel expert opinion except from transplant and post-transplant costs, taken from published data. Drug costs were obtained from national databases and adjusted for the mandatory deduction. Outcomes and costs were both discounted at 3%/year.

Results: The analysis shows higher costs and improved outcomes associated with [TR/PR] relative to [PR] alone, resulting in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of €18,288/QALY for all the cohort, €14,152/QALY for moderate fibrosis, €11,364/QALY for bridging fibrosis, €15,929/QALY for cirrhosis. Over a lifetime period, the use of [T/PR] could avoid 12 cirrhosis and 4 liver transplants per 1,000 patients compared to [PR] alone. The probabilistic analysis, following 10,000 Montecarlo simulations, demonstrated the probability of an ICER below a €30,000/QALY gained threshold of 69%. At a willingness-to-pay of €30,000/QALY, [T/PR] could be considered as an

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ioyaguez@porib.com (Itziar Oyagüez).

PALABRAS CLAVE

Hepatitis C; Genotipo 1; Telaprevir; Coste-utilidad; Peginterferon alfa 2a; Ribavirina

Farm Hosp. 2014;38(5):418-429

Introducción

La prevalencia de la hepatitis C (VHC) en España se sitúa en un 2,5%, una de las más altas en los países de nuestro entorno¹.

A pesar de que la infección aguda es autolimitada, la tasa de cronicidad alcanza el 75-85%², desarrollando cirrosis el 16% de los pacientes a los 20 años del inicio de la enfermedad³. La incidencia de carcinoma hepatocelular en estos pacientes es del 1,1% a un año, 1,9% en tres años y 5,0% en cinco años⁴.

El número de fallecimientos atribuibles a VHC en España se estimó en el año 2010 en 4.342, sobre un total de 360.391 muertes producidas ese año⁵.

Por otro lado, el coste asociado a la progresión y las complicaciones derivadas de la patología hepática también tienen un impacto relevante. Según un estudio naturalístico multicéntrico retrospectivo llevado a cabo en Europa, la enfermedad hepática supuso un coste promedio mensual de 644,77€ por paciente, siendo el 50,6% costes derivados de la hospitalización⁶.

El objetivo de la terapia en pacientes con VHC es alcanzar Respuesta Viral Sostenida (RVS), que se define como la ausencia de ARN-VHC en el suero, a los seis meses de finalizar el tratamiento. Un estudio prospectivo en 1.000 pacientes con VHC demostró que aquellos pacientes que lograban alcanzar una RVS tuvieron una tasa de trasplante (2,2% versus 21,3%) y muerte (2,7% versus 27,2%) diez veces menor que aquellos en los que el tratamiento no fue efectivo^{7,8}.

Hasta la aparición de los nuevos inhibidores de proteasa (telaprevir y boceprevir), el tratamiento de elección en los pacientes con VHC genotipo 1 consistía en la administración de biterapia con peginterferon y ribavirina ([PR]). La incorporación de estos inhibidores a la biterapia se conoce como triple terapia.

El tratamiento con telaprevir asociado a [PR] ([T/PR]) ha demostrado una eficacia superior frente a [PR] en términos de RVS en ensayos fase III en pacientes pre-tratados (REALIZE)⁹ y sin tratamiento previo (ADVANCE)¹⁰ (OPTIMIZE)¹¹.

El estudio pivotal fase III ADVANCE¹⁰, demostró una diferencia en RVS en los pacientes con [T/PR] frente a los pacientes tratados con [PR] del 31% (IC95% (24 - 38), $p < 0.001$). Posteriormente se llevó a cabo el estudio OPTIMIZE¹¹ que demostró resultados similares de eficacia para la administración de telaprevir en combinación con [PR] cada 8 o cada 12 horas.

efficient option compared with [PR] alone for treatment-naïve genotype 1 HCV patients, over a lifetime horizon.

KEYWORDS

Hepatitis C; Telaprevir; Genotype 1; Cost-effectiveness; Peginterferon alfa 2a; Ribavirine

Farm Hosp. 2014;38(5):418-429

Dadas las diferencias en RVS de [T/PR] frente a [PR] cabría esperar por lo tanto una importante reducción de la mortalidad y de la tasa de trasplante en estos pacientes, sin embargo [T/PR] presenta una mayor incidencia de efectos secundarios y un mayor coste de tratamiento.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficiencia de la triple terapia con telaprevir en comparación con la biterapia en tres subgrupos de pacientes sin tratamiento previo (naïve), en función del grado de fibrosis hepática (fibrosis moderada, fibrosis en puentes y cirrosis), en España. El estudio incluyó también el análisis de una cohorte conjunta de los 3 subgrupos para dimensionar los resultados obtenidos en cada subpoblación.

Métodos**Diseño del modelo**

Para estimar los costes y los beneficios en salud del tratamiento de una cohorte de pacientes con VHC en España, se utilizó un modelo de Markov diseñado en Excel que consideraba 13 estados de salud, definidos a partir de la historia natural de la enfermedad. El presente análisis es una adaptación al entorno español del modelo presentado al National Institute for health and Care Excellence (NICE). En la Figura 1 aparece el diagrama

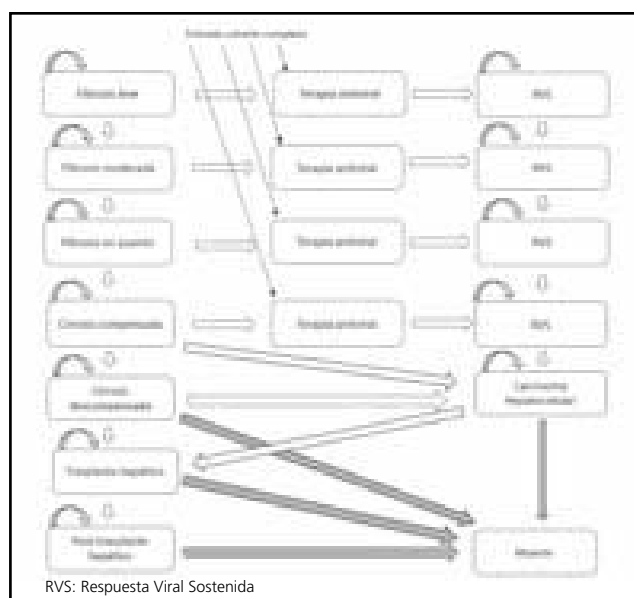


Figura 1. Modelo de Markov.

ma en el que se representan dichos estados de salud junto con las posibles transiciones entre ellos, descritas mediante flechas. Las probabilidades de transición, reflejo de la evolución natural de la enfermedad, se obtuvieron de la literatura^{12,13}, ajustándose según la medida de eficacia en RVS observada en los ensayos clínicos^{10,11} para cada una de las alternativas evaluadas^{12,13} (Tabla 1). Se consideró la tasa de mortalidad por cualquier causa por franjas de edad¹⁴ y en el caso de hepatocarcinoma, trasplante hepático y postrasplante se ajustó esta tasa según datos publicados¹².

Población en estudio

Las 3 subpoblaciones según grado de fibrosis hepática (fibrosis moderada, fibrosis en puentes y cirrosis), analizadas en el modelo consistieron en cohortes hipotéticas de 1.000 pacientes con VHC genotipo 1, con una edad media de 49 años¹⁰.

La cohorte conjunta de los 3 subgrupos, presentó una distribución según grados de fibrosis representativa de los pacientes analizados en los estudios ADVANCE¹⁰ y OPTIMIZE¹¹, ponderada según la población incluida en

Tabla 1. *Parámetros clínicos*

Estados de salud	Probabilidad de transición	
Fibrosis leve – Fibrosis moderada	0,035 ¹³	
Fibrosis moderada – Fibrosis en puentes	0,048 ¹³	
Fibrosis en puentes – Cirrosis Compensada	0,048 ¹³	
Cirrosis Compensada – Cirrosis Descompensada	0,039 ¹²	
Cirrosis Compensada – Carcinoma Hepatocelular	0,014 ¹²	
Cirrosis Compensada RVS- Carcinoma Hepatocelular	0,007*	
Carcinoma Hepatocelular - Trasplante Hepático	0,040 ¹²	
Carcinoma Hepatocelular – Muerte	0,430 ¹²	
Trasplante Hepático - Muerte	0,210 ¹²	
Post Trasplante Hepático - Muerte	0,057 ¹²	
Estados de salud	Utilidad ¹⁶	
Fibrosis leve	0,77	
Fibrosis moderada	0,66	
Fibrosis en puentes	0,55	
Cirrosis compensada	0,55	
Cirrosis descompensada	0,45	
Carcinoma Hepatocelular	0,45	
Trasplante Hepático	0,45	
Post trasplante	0,67	
Cohortes	Tasa de RVS (%)	
	[PR]	[T/PR]
Cohorte completa**	42,52	69,14
Fibrosis moderada ^{10,11}	47,52	77,38
Fibrosis en puentes ^{10,11}	32,69	64,15
Cirrosis compensada ^{10,11}	33,33	53,23
Efectos adversos	Incidencia (%)**	
	[PR]	[T/PR]
Anemia	24,76	47,66
Diarrea	19,16	24,72
Exantema	47,20	59,94
Náuseas	33,18	42,00
Prurito	40,19	52,02

[T/PR]: triple terapia basada en peginterferon alfa, ribavirina y telaprevir, [PR]: biterapia basada en peginterferon alfa y ribavirina.

*Dato facilitado por el panel de expertos

**Datos agregados para toda la cohorte de pacientes, ponderados en función del grado de fibrosis (fibrosis moderada, fibrosis en puentes, cirrosis) del estudio ADVANCE¹⁰ y OPTIMIZE¹¹

cada uno de ellos: 41,1% con fibrosis leve, 35,5% con fibrosis moderada, 14,2% con fibrosis en puentes y un 9,2% cirrosis. Los pacientes comenzaron la simulación en el estado de salud determinado por esta distribución.

Alternativas terapéuticas

Las dos alternativas en estudio fueron la biterapia basada en peginterferon alfa 2a (Pegasys®) combinado con ribavirina frente a la triple terapia que incorpora telaprevir (Incivo®).

Las dosis y pautas de tratamiento de los fármacos en estudio se obtuvieron de ficha técnica¹⁵. Las posologías consideradas fueron 180µg semanales para peginterferón alfa 2a, 1.200mg y 2.250mg diarios para la ribavirina y telaprevir respectivamente.

La duración total del tratamiento prevista en ambas ramas, se estableció en 48 semanas. La pauta de [T/PR],

incluía la administración de telaprevir combinado con peginterferón alfa (2a o 2b) y ribavirina durante 12 semanas, seguidas de 36 semanas de tratamiento únicamente con [PR] hasta completar las 48 semanas. En el caso de los pacientes con respuesta virológica rápida o respuesta rápida viral extendida (ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12 del tratamiento) la duración del tratamiento se acortó a 24 semanas¹⁵.

La duración del tratamiento contempló las reglas de discontinuación recogidas en ficha técnica, según controles de carga viral y situación clínica del paciente¹⁵.

Los datos ponderados de eficacia según la duración del tratamiento (Tabla 3) y la incidencia de efectos adversos (Tabla 2) se obtuvieron a partir de los estudios ADVANCE¹⁰, y OPTIMIZE¹¹ en función de la población incluida en cada uno de ellos.

Tabla 2. Costes unitarios (€, 2014)

Coste farmacológico	Dosis	Coste por semana ¹⁸ (€)
Peginterferon α2a (Pegasys®)	180 µg/semana	177,7
Ribavirina	1.200 mg/día	73,58
Telaprevir (Incivo®)	2.250 mg/día	2.051,28
Estados de salud	Coste de estado de salud (por ciclo) (€)	
Fibrosis leve	268,61 *	
Fibrosis moderada	310,78 *	
Fibrosis en puentes	310,78 *	
Cirrosis compensada	565,41 *	
Cirrosis descompensada	2.302,45 *	
Carcinoma Hepatocelular	8.770,01 *	
Trasplante Hepático	123.686,23 ²²	
Post trasplante		
Seguimiento primer año	36.152,96 ²²	
Seguimiento segundo año	18.076,47 ²²	
Efectos adversos	Coste de manejo de efectos adversos (por evento) (€)*	
Exantema	984,09	
Prurito	179,32	
Náuseas	0	
Diarrea	0	
Anemia	876,70	
Monitorización	Costes de monitorización (por ciclo) (€)*	
Diagnóstico	1.409,62	
4 semanas	798,51	
12 semanas	1.104,90	
18 semanas	1.273,75	
24 semanas	1.934,71	
28 semanas	2.040,24	
48 semanas	2.885,19	

* Los costes unitarios fueron definidos por el panel de expertos en función de los recursos sanitarios empleados en cada caso. El coste asociado a estos recursos sanitarios se obtuvo de bases de datos nacionales^{18,21}

Utilidades

Los datos sobre calidad de vida se extrajeron de un estudio en el que se estableció la utilidad asociada en estos pacientes según su gravedad¹⁶ (Tabla 1). Este estudio evidenció además que la posible aparición de efectos secundarios durante el tratamiento con interferón se asoció con una reducción de la calidad de vida percibida por los pacientes del 12,3% tras el tratamiento con [PR] y 11,4% con [T/PR]¹⁶.

Medida de los resultados obtenidos

La eficacia de las alternativas evaluadas, condicionó la progresión de la enfermedad y consecuentemente la supervivencia final de la cohorte analizada. El análisis de la eficiencia, consideró los resultados en salud en términos de supervivencia media por paciente, medida como Años de Vida ganados (AVG) al final de la simulación, que posteriormente se ajustaron con los valores de utilidades correspondientes, para expresarse como Años de Vida Ajustados por Calidad de vida (AVAC).

La estimación de la relación coste-utilidad incremental (RCUI) entre las dos alternativas en estudio para cada una de las subpoblaciones según el grado de fibrosis: fibrosis moderada, fibrosis en puentes y cirrosis se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$RCUI = \frac{\text{Coste [T/PR]} - \text{Coste [PR]}}{\text{AVAC [T/PR]} - \text{AVAC [PR]}}$$

Además, se estimó la RCUI para la cohorte conjunta de las 3 subpoblaciones de pacientes.

Perspectiva, tasa de descuento y horizonte temporal

En el análisis se consideró la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, aplicándose una tasa de descuento anual del 3% a los costes y a los efectos en salud¹⁷ durante un horizonte temporal (70 años) que abarca toda la vida del paciente.

Recursos y costes

En línea con la perspectiva del análisis, únicamente se incluyeron costes directos: costes farmacológicos, costes de monitorización, costes de manejo de la enfermedad en cada estado de salud y coste de manejo de efectos adversos.

Los costes farmacológicos se calcularon a partir del precio de venta al laboratorio (PVL)¹⁸, aplicando la correspondiente deducción^{19,20}. Para el coste de ribavirina se consideró el coste del genérico de menor precio.

La identificación y estimación del número de recursos necesarios (número de consultas médicas necesarias, pruebas diagnósticas, medicación, etc) para la monitorización del tratamiento y el manejo de la enfermedad y de los efectos adversos que se produjeron, fue llevada a cabo por el panel de expertos de este estudio. Según la

recomendación de este panel, no se consideró ningún coste asociado al manejo de la diarrea y las náuseas. Los costes unitarios de cada recurso se obtuvieron a partir de bases de datos de costes sanitarios nacionales²¹ excepto el coste derivado del trasplante hepático y el seguimiento de estos pacientes que provino de la literatura científica²², aplicándose en los casos necesarios la variación del IPC correspondiente desde el año de origen de los costes localizados al año del presente análisis.

Todos los costes incluidos en el modelo se expresaron en euros (€, año 2014) y aparecen recogidos en la Tabla 2.

Análisis de sensibilidad

Con el objetivo de evaluar la influencia de la variación de una serie de parámetros en los resultados del modelo y confirmar su robustez, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad determinísticos univariantes (ASD) y probabilístico (ASP). En el ASD se modificó la tasa de descuento (0%-5%), el horizonte temporal del estudio (20 años) y los costes asociados a los diferentes estados de salud (+/-50%) y al manejo de efectos adversos (+/-50%). Por último, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad considerando las utilidades descritas para población española en enfermos con Hepatitis Viral B²³.

El ASP se realizó mediante 10.000 simulaciones de Montecarlo, variándose la tasa de RVS, las probabilidades de transición entre estados de salud (distribución beta), las utilidades asociadas a los mismos (distribución beta) y el porcentaje de RVS alcanzado para [PR] y [T/PR] (distribución gamma)

Resultados

El porcentaje de pacientes que alcanzó una RVS con [T/PR] fue de 69,14% frente a 42,54% de pacientes en [PR], con una diferencia del 26,60% a favor de [T/PR]. Este porcentaje varió en el análisis por subgrupos siendo 29,86% en los pacientes con fibrosis moderada, 31,46% en los pacientes con fibrosis en puentes y 19,92% en los pacientes cirróticos.

Por otro lado, [T/PR] consiguió evitar 12 casos de cirrosis y 4 trasplantes hepáticos.

Al final de la simulación, la terapia con [T/PR] aportó 0,18 AVG adicionales por paciente que la terapia con [PR]. Esta diferencia varió entre las cohortes según el grado de fibrosis desde 0,11 en fibrosis moderada, 0,43 en fibrosis en puentes y 0,69 en la población cirrótica.

En términos de supervivencia ajustada por calidad de vida, el tratamiento con [T/PR] aportó 13,87 AVAC frente a 12,91 AVAC con [PR], con una diferencia favorable a [T/PR] de 0,96 AVAC por paciente. Según el análisis por subgrupos de pacientes, [T/PR] versus [PR] aportó 1,22 AVAC más en pacientes con fibrosis moderada, 1,57 AVAC en pacientes con fibrosis en puentes y 1,19 AVAC en pacientes cirróticos.

Tabla 4. Resultados del caso base.

	[T/PR]	[PR]	Incremental
Costes totales			
Cohorte completa	36.843€	19.348€	17.495€
Fibrosis moderada	34.921€	17.530€	17.390€
Fibrosis en puentes	40,826€	22,890€	17,935€
Cirrosis	49.223€	30.350€	18.873€
Coste farmacológico			
Cohorte completa	29.662€	9.825€	19.837€
Fibrosis moderada	29.706€	9.794€	19.912€
Fibrosis en puentes	29.659€	9.317€	20.342€
Cirrosis	30.502€	8.566€	21.396€
Resultados en salud			
RVS			
Cohorte completa	69,14%	42,54%	26,60%
Fibrosis moderada	77,38%	47,52%	29,86%
Fibrosis en puentes	64,15%	32,69%	31,46%
Cirrosis	53,23%	33,33%	19,92%
Casos de cirrosis			
Cohorte completa	60	72	-12
Casos de trasplante			
Cohorte completa	6	10	-4
AVG			
Cohorte completa	17,95	17,77	0,18
Fibrosis moderada	18,19	18,08	0,11
Fibrosis en puentes	17,78	17,35	0,43
Cirrosis	15,61	14,92	0,69
AVAC			
Cohorte completa	13,87	12,91	0,96
Fibrosis moderada	14,31	13,09	1,22
Fibrosis en puentes	12,44	10,87	1,57
Cirrosis	10,56	9,37	1,19
RCEI (€/AVG) [TPR] vs [PR]			
Cohorte completa	99.312€/AVG		
Fibrosis moderada	166.778€/AVG		
Fibrosis en puentes	41.859€/AVG		
Cirrosis	27.231€/AVG		
RCUI (€/AVAC)			
Cohorte completa	18.288€/AVAC		
Fibrosis moderada	14.152€/AVAC		
Fibrosis en puentes	11.364€/AVAC		
Cirrosis	15.929€/AVAC		

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; AVG: Años de Vida Ganados; RCEI: Ratio Coste-Efectividad Incremental; RCUI: Ratio Coste-Utilidad Incremental; RVS: Respuesta Viral Sostenida, [T/PR]: triple terapia basada en peginterferon alfa, ribavirina y telaprevir, [PR]: biterapia basada en peginterferon alfa y ribavirina.

El tratamiento con la combinación de [T/PR] conllevó un coste asociado de 36.843€ (29.662€ coste farmacológico) por paciente respecto al tratamiento con [PR] que supuso 22.229€ por paciente (9.825€ coste farmacológico), con una diferencia de 17.495€ asociado a [T/PR]. En función del grado de fibrosis, la diferencia de costes entre [T/PR] y [PR] fue de 17.390€ (fibrosis moderada), 17.935€ (fibrosis en puentes) y 18.873€ (cirrosis).

Los costes y los resultados en salud obtenidos tras el tratamiento con [T/PR] y [PR] aparecen recogidos en la Tabla 4.

Por lo tanto, la RCUI de [T/PR] frente a [PR] resultó ser 18.288€/AVAC. Al realizar el análisis por cohorte de población según el grado de fibrosis se obtuvieron unas RCUI de 14.152€/AVAC para fibrosis moderada, 11.364€/AVAC para fibrosis en puentes y 15.929€/AVAC para la población cirrótica.

La ausencia de umbral de eficiencia oficial en España, dificulta la interpretación de los resultados obtenidos. En el caso de considerar aceptable un umbral de 30.000€/AVAC²⁴, que es empleado como valor de referencia en la mayoría de las evaluaciones económicas publicadas para el entorno español²⁵, la combinación de [T/PR] podría considerarse una estrategia eficiente frente a [PR] en el tratamiento de la VHC, independientemente del grado de fibrosis de los pacientes, España, ya que los RCUI obtenidos, fueron inferiores al mencionado umbral.

Análisis de sensibilidad

Los resultados de los análisis de sensibilidad realizados confirmaron la robustez del modelo.

El empleo de los valores de utilidad alternativos se asoció a las mayores diferencias respecto al caso base, aumentándose en un 50% la RCUI en la población global, un 76% en fibrosis leve, un 150% en fibrosis moderada y un 49% en cirrosis (Tabla 5).

En todos los casos, los valores de los RCUI obtenidos fueron inferiores a 30.000€/AVAC²⁴, pudiendo considerarse la combinación de [T/PR] una estrategia eficiente, si se aceptara este valor como umbral de aceptabilidad.

El coste asociado al manejo de efectos adversos fue el parámetro que tuvo un menor impacto en los resultados, independientemente del grado de fibrosis.

Los resultados en términos de ganancia de AVG, AVAC y costes asociados a cada uno de los tratamientos al final del ASP aparecen recogidos en la Tabla 6. En la Figura 2 aparecen representadas las curvas de aceptabilidad correspondientes a este análisis. En las simulaciones de Montecarlo realizadas resultaron inferiores al valor de 30.000€/AVAC²⁴, el 61% de resultados en la cohorte de fibrosis moderada, el 97% en fibrosis en puentes, el 22% en cirrosis, y el 68,6% para la cohorte conjunta de pacientes.

Para los análisis por subgrupos de pacientes, el 61% de resultados estuvo por debajo de los 30.000€/AVAC fue en fibrosis moderada, el 97% en fibrosis en puentes y el 22% en cirrosis.

Discusión

La principal aportación de este estudio radica en ser el primer análisis coste-utilidad realizado en España, que incluye resultados de la eficiencia de la triple terapia frente a la biterapia por subgrupos de pacientes en función del grado de fibrosis. Dada la heterogeneidad en términos de impacto clínico y económico de estos pacientes según su gravedad y la progresión de la enfermedad hepática, el análisis por subgrupos permite reflejar de manera pormenorizada la eficiencia del tratamiento en estos pacientes a lo largo de su evolución.

En este sentido, el programa de Vigilancia Epidemiológica²⁶ establecido en julio de 2013 está permitiendo eva-

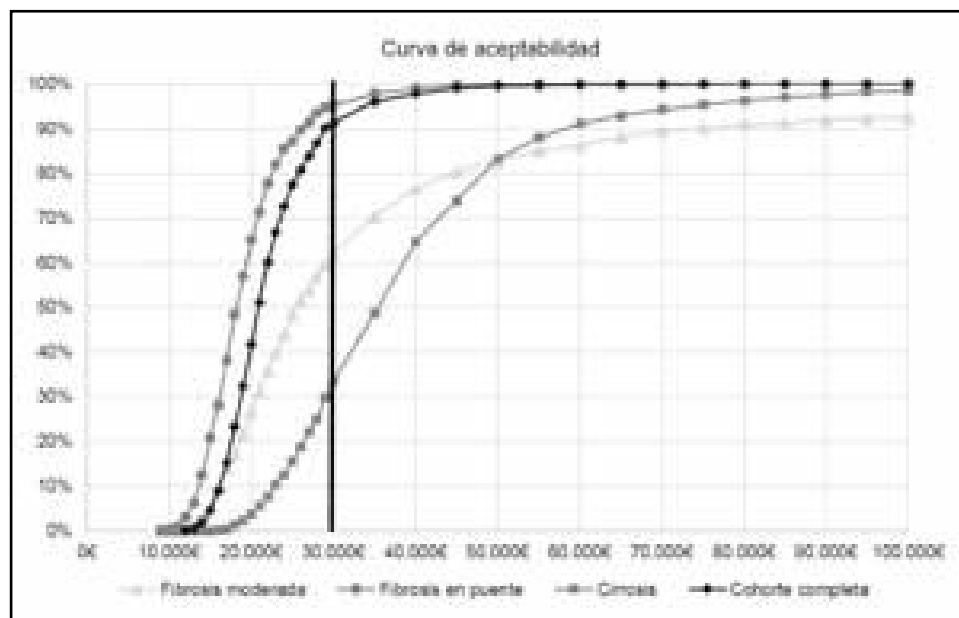


Figura 2. Análisis de sensibilidad probabilístico. Curva de aceptabilidad.

Tabla 5. Análisis de sensibilidad determinístico

Análisis de sensibilidad realizados		Cohorte completa		Fibrosis moderada		Fibrosis en puentes		Cirrosis	
CASO BASE RCUI (€/AVAC) [T/PR] vs [PR]		18.288€	% variación respecto a caso base	14.152€	% variación respecto a caso base	11.364€	% variación respecto a caso base	15.929€	% variación respecto a caso base
AS1	Tasa de descuento=0	10.505€	-42,56	8.075€	42,94	6.302€	-44,55	8.836€	-44,53
AS2	Tasa de descuento=5	24.693€	35,02	19.072€	34,77	15.359€	35,15	21.825€	37,01
AS3	Horizonte temporal 20 años	26.596€	45,43	20.406€	44,19	16.707€	47,02	23.223€	45,79
AS4	Costes EA+50%	18.482€	1,06	14.411€	1,84	11.460€	0,84	16.034€	0,66
AS5	Costes EA-50%	18.119€	-0,93	13.892€	-1,64	11.165€	-1,75	15.825€	-0,65
AS6	Costes manejo enfermedad+50%	17.305€	-5,37	13.269€	-6,23	10.672€	-6,09	14.624€	-8,19
AS7	Costes manejo enfermedad-50%	19.270€	5,37	15.034€	6,23	12.056€	6,09	17.234€	8,19
AS8	Utilidades artículo Herdman26	27.402€	49,84	24.947€	76,28	28.407€	149,97	23.675€	48,63

AS: Análisis de sensibilidad; AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; EA: Efectos Adversos; RCUI: Relación Coste-Utilidad Incremental; T/PR]: triple terapia basada en peginterferon alfa, ribavirina y telaprevir, [PR]: biterapia basada en peginterferon alfa y ribavirina.

Tabla 6. Resultados ASP (promedio e IC 95%)

	[T/PR]		[PR]	
	Promedio	IC 95%	Promedio	IC 95%
AVG				
Cohorte completa	17,908	(17,903-17,913)	17,760	(17,754--17,767)
Fibrosis moderada	18,192	(18,191-18,194)	18,078	(18,073--18,083)
Fibrosis en puentes	17,802	(17,793-17,810)	17,802	(17,793--17,811)
Cirrosis	15,196	(15,148-15,243)	14,932	(14,887--14,977)
AVAC				
Cohorte completa	13,163	(13,143-13,183)	12,500	(12,483-12,5171)
Fibrosis moderada	12,662	(12,621-12,702)	11,992	(11,964-12,0201)
Fibrosis en puentes	12,455	(12,417-12,493)	17,802	(17,793-17,8105)
Cirrosis	10,175	(10,126-10,223)	9,636	(9,590-9,6811)
Costes (€, 2014)				
Cohorte completa	36.970,13€	(36.930,10-37.010,16)	19.364,65€	(19.305,38-19.423,92)
Fibrosis moderada	34.881,33€	(34.845,85-34.916,81)	17.807,10€	(17.743,70-17.870,50)
Fibrosis en puentes	40.715,32€	(40.619,50-40.811,14)	21.980,40€	(21.853,25-22.107,56)
Cirrosis	50.578,27€	(50.377,55-50.778,99)	29.908,85€	(29.699,23-30.118,46)

AVG: Años de vida ganados; AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; EA: Efectos Adversos; RCUI: Relación Coste-Utilidad Incremental; T/PR]: triple terapia basada en peginterferon alfa, ribavirina y telaprevir, [PR]: biterapia basada en peginterferon alfa y ribavirina.

luar de forma precisa el impacto de esta enfermedad en la población española²⁶ en términos clínicos a lo largo de los diferentes estadios de la enfermedad.

La gravedad de esta enfermedad radica no sólo en la elevada morbilidad asociada, sino que al no producir síntomas evidentes, se dificulta el diagnóstico y el acceso precoz de los pacientes a los tratamientos²⁷, aumentando los costes sanitarios asociados por la progresión de la enfermedad hepática en estos pacientes²⁸.

En este sentido, a pesar de que la prevalencia de la VHC está disminuyendo con el tiempo, se prevé que la carga futura de la enfermedad se incrementará, aumentando también el coste económico asociado²⁸.

En las evaluaciones económicas llevadas a cabo por Agencias Evaluadoras independientes como el Scottish Medical Consortium (SMC) o el NICE la terapia con telaprevir en pacientes naïve también resultó ser eficiente con una RCUI de 14.230€/AVAC (£, 2011)²⁹ y 13.553€/AVAC (£, 2010)³⁰. En concreto, el presente análisis es una adaptación al entorno español del modelo presentado al NICE.

Por otro lado, existen cuatro estudios coste-utilidad de [T/PR] frente a [PR] en pacientes naïve publicados hasta el momento de la realización de este análisis, uno de ellos realizado en el entorno español.

Las comparaciones directas con evaluaciones económicas llevadas a cabo en un entorno nacional diferente deben realizarse con cautela, debido a las posibles diferencias en la metodología empleada, los años de referencia de los costes y la variabilidad asociada al manejo de los pacientes y la organización sanitaria que son específicos de cada país.

Dos de las tres evaluaciones económicas identificadas realizadas en otros países, utilizaron el mismo modelo que el empleado en el presente análisis. En ambos casos, los estudios se llevaron a cabo bajo la perspectiva del sistema sanitario inglés, obteniéndose una RCUI de 13.553€/AVAC (£, 2010)³¹ y 12.733€/AVAC (valores del año no especificado)³² respectivamente. El tercer estudio se realizó en el entorno estadounidense, obteniéndose una RCUI de 16.778\$/AVAC (valores del año no especificado)³³. En todos los casos, [T/PR] resultó una estrategia eficiente versus [PR], situándose todos las RCUI por debajo del umbral de aceptabilidad comúnmente aceptado en estos países (30.000€/AVAC en Reino Unido, y 30.000\$/AVAC en Estados Unidos).

En España, ha sido publicado recientemente un artículo en el que se comparaba la eficiencia del tratamiento con [T/PR] frente a [PR] en una cohorte de pacientes naïve con VHC, situándose la RCUI 33.751€ (€, 2012)³⁴.

El presente análisis posee una serie de fortalezas respecto a esta publicación entre las que cabe destacar la distribución inicial de la población en estudio según el grado de fibrosis obtenida de los estudios ADVANCE y OPTIMIZE, lo que en opinión del panel de expertos refleja en mayor medida la realidad de la práctica clínica.

La estimación de RCUI de una cohorte completa de pacientes con VHC englobando pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve, no refleja adecuadamente la eficiencia del tratamiento en el marco asistencial actual, de acuerdo a las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³⁵.

Asimismo los datos de eficacia en este caso incorporan los resultados del estudio OPTIMIZE, a los datos del ADVANCE, lo que permite ajustar los resultados obtenidos en pacientes con grados de fibrosis más avanzada (fibrosis en puentes y cirrosis), dado el mayor número de pacientes de este perfil incluidos en el estudio OPTIMIZE.

La ausencia de umbral de eficiencia oficial en España imposibilita extraer conclusiones definitivas. Una revisión reciente²⁵ de publicaciones de las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias en España desde el año 2003, revela que el 66% de las mismas emplea como umbral de eficiencia orientativo el valor de 30.000€/AVAC. En línea con esta tendencia, los datos obtenidos del presente análisis permitirían concluir que [T/PR] es una estrategia eficiente frente a la [PR] en el tratamiento de pacientes naïve en España, de acuerdo a las recomendaciones de uso establecidas por la AEMPS.

El tratamiento con [TPR] en fases menos avanzadas de la enfermedad, representados en el presente análisis por la cohorte de pacientes con fibrosis moderada aportó mayores beneficios en salud que [PR], y con el razonamiento anteriormente explicado, podría entenderse como una estrategia eficiente. Los resultados de los análisis de sensibilidad realizados corroboran la robustez de estas conclusiones.

El presente análisis no está exento de limitaciones, entre las que cabe destacar la utilización de estudios llevados a cabo en otros países como fuentes de datos, debido a la falta de publicaciones disponibles en España. Sin embargo, las características de la población considerada para estos estudios se ajustan a los datos epidemiológicos en este tipo de pacientes en España³⁶ y, por lo tanto, el panel de expertos consultado consideró que los datos epidemiológicos incluidos en el modelo son representativos de población española.

La calidad de vida reflejada en las utilidades está fuertemente relacionada con aspectos socioculturales. En ausencia de datos de utilidades en población española en el caso base del presente análisis fue necesario el empleo de valores de población en UK. Para evaluar la influencia de este parámetro se realizó un análisis de sensibilidad determinístico con utilidades obtenidas específicamente en población española, pero referidos a hepatitis B, en lugar de C. Resulta difícil, concluir si las diferencias observadas, se deben a diferencias en la patología o a diferencias en el perfil de la población. En este sentido sería recomendable la realización de estudios de calidad de vida en pacientes españoles con VHC que permitiesen incluir datos de utilidad en este tipo de pacientes en futuras evaluaciones económicas.

El presente análisis se realizó con la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, aportando información útil para las Autoridades Sanitarias. La dificultad de disponer de datos sobre el impacto de la enfermedad en la productividad laboral imposibilitó la incorporación de costes indirectos que se requiere para aplicar la perspectiva social, a pesar del interés que estos resultados hubieran podido suscitar.

A pesar de que [T/PR] está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con VHC genotipo 1 con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis)¹⁵, la AEMPS recomienda en el Informe de Utilidad Terapéutica la administración de la triple terapia basada en [PR] y un inhibidor de la proteasa (telaprevir o boceprevir) únicamente en pacientes con un grado de fibrosis moderada y genotipo de la IL28B no favorables (TT o CT) o bien pacientes con fibrosis avanzada en la biopsia hepática o una elastografía hepática >9,5 kilopascales³⁵.

Además, la eficacia de la triple terapia con telaprevir ha sido contrastada en la práctica clínica habitual³⁴, y por lo tanto debe considerarse una alternativa terapéutica mientras no se disponga de fármacos orales con mayor eficacia y menos efectos adversos. Los resultados de este análisis son útiles para maximizar los beneficios en salud favoreciendo el acceso de los pacientes a los tratamientos que existen actualmente, reduciendo el impacto económico asociado a la progresión de la enfermedad hepática.

Conflicto de intereses

BG, IO y MAC son empleados de PORIB, una consultora especializada en Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias que ha recibido financiación no condicionada por parte de Janssen para el desarrollo del análisis. MB, RJA, MAS y JT declaran haber recibido financiación no condicionada de Janssen, por su participación como panel de expertos para validación de la práctica clínica en España.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los revisores de Farmacia Hospitalaria, los comentarios aportados durante la revisión del manuscrito.

Bibliografía

1. Esteban JI, Saulea S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*. 2008;48:148-62.
2. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):47-52.
3. Thein H, Yi Q, Dore G, Krahn M. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and metaregression. *Hepatology*. 2008;48:418-31.
4. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136:138-48.
5. García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, de Larrea-Baz NF, Alvarez E. Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding health problem. *J Viral Hepat*. 2011;18:e453-60.
6. Fagioli S, Scalone L, Ciampichini R, Fusco F, Gaeta L, Del Prete A, et al. Societal burden in patients with chronic hepatic diseases: the COME study results. *Journal of Hepatology*. 2012;2: S11-S12.
7. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. HALT-C Trial Investigators. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2429-2441.
8. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;52(3):833-844.
9. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S et al.; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-28.
10. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al.; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-16.
11. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV et al.; OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013; 310(23):2510-22.
12. Shepherd J, Jones J. A systematic review of the cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2007;7(6):577-95.
13. Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, De Angelis D, Thomson BJ, Ryder SD et al., Trent HCV Study Group. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009; (2):171-80.
14. Instituto Nacional de Estadística. Tasa de mortalidad por todas las causas. Año 2012. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/prov/I0/&file=01004.px&type=pcaxis&L=0> (Acceso 20 marzo, 2014)
15. European Public Assessment Report Incivo. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf. (Acceso 20 marzo, 2014).
16. 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):1-113, iii.
17. 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.
18. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos BotPlus 2.0. URL disponible en: <https://botplusweb.portal-farma.com/>. (Acceso 26 diciembre, 2012)
19. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE de 24 de mayo de 2010:126. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf>. (Acceso 11 marzo 2014).
20. 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. BOE de 20 de Agosto de 2011:200. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf> (Acceso 11 marzo 2014).
21. Oblíkue Consulting Base de datos sanitarios eSalud. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (Acceso 11 marzo 2014).
22. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular

- carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut*. 2002;50(1):123-8.
23. Herdman M, Ossa D, Briggs A, Casnovas T, García-Samaniego J, Fuste LC et al. Chronic Hepatitis B Infection in a Spanish population. 12th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Paris. 2006.
 24. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002; 16:334-43.
 25. Rodríguez Barrios JM, Pérez Alcántara F, Crespo Palomo C, González García P, Antón De Las Heras E, Brosa Riestra M. The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications. *Eur J Health Econ*. 2012;13(6):723-40.
 26. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Orden por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica, referentes a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, sus modalidades de declaración y las enfermedades de ámbito regional. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/va/normativa/docs/Orvigilanciaepidemiologica.pdf>. (Acceso 9 abril 2014)
 27. Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward). *Journal of Viral Hepatitis*, 2014, 21 (Suppl. 1), 1–4.
 28. 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;57:2164-70.
 29. Scottish Medicine Consortium. telaprevir 375mg film-coated tablets (Incivo®). 2011;SMC 743/11. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advices/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf. (Acceso 11 marzo 2014)
 30. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13486/58478/58478.pdf>. (Acceso 11 marzo 2014)
 31. Curtis S, Cure S, Gavart S, Dearden L, Fleischmann J, Ouwens, et al. The Cost-effectiveness of Telaprevir in Combination with Pegylated Interferon Alfa and Ribavirin for the Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2012; P 1102.
 32. Cure S, Bianic F, Gavart S, Curtis S, Lee S, Dusheiko G. 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.
 33. Brogan AJ, Talbird SE, Thompson JR, Miller JD, Rubin J, Deniz B. Cost-effectiveness of Telaprevir Combination Therapy for Chronic Hepatitis C. *PLoS One*. 2014;9(3):e90295.
 34. 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.
 35. Berenguer J, Calleja JL, Esteban R, Fernandez MJ, Forn X, González J. Departamento de medicamentos de uso humano. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Criterios y recomendaciones generales en el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica (VHC) en pacientes mono infectados. Informe de utilidad terapéutica. UT/V1/28022012. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados_28-02-12.pdf. (Acceso 10 marzo, 2014)
 36. Solà R, Cruz De Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, Sunyer J, Covas MI, Marrugat J. Prevalencia de las hepatitis B y C en diversas comarcas de Cataluña: estudio transversal. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:90-5.
 37. Werner, C. R., Franz, C., Egetemeyr, D. P., Janke-Maier, P., Malek, N. P., Lauer, U. M. and Berg, C. P. (2013), Efficacy and safety of telaprevir (TVR) triple therapy in a 'real-life' cohort of 102 patients with HCV genotype 1: interim analysis after 24 weeks of treatment. *Journal of Viral Hepatitis*. *J Viral Hepat*. 2014;21(5):333-40.