



10

RESULTADOS EN SALUD EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA

MARÍA BUTI FERRET, MARÍA QUERALT GORGAS,
MIGUEL A. RODRÍGUEZ SAGRADO

10.1. INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es un problema de salud global que afecta a más de 170 millones de personas en todo el mundo. La prevalencia actual en Europa varía según el país, y oscila entre el 2-3 % de la población total (Myers *et al.*, 2015; Ansaldi *et al.*, 2014; Negro, 2014).

La prevalencia real en España no es bien conocida. En el año 2013 se estimaba que 473.000 personas tenían hepatitis C, definida por la presencia de RNA-VHC (Omata *et al.*, 2016).

La evolución natural de la enfermedad hace que el 60-90 % de los pacientes infectados desarrollarán una hepatitis C crónica y, de estos, el 20 % desarrollarán una cirrosis (Myers *et al.*, 2015; Ansaldi *et al.*, 2014 y Omata *et al.*, 2016). La descompensación de la cirrosis puede causar insuficiencia hepática o carcinoma hepatocelular (3-5 % a los 5 años) (Razavi *et al.*, 2014).

Por tanto, la detección temprana y el tratamiento son muy importantes para la prevención de estos eventos (Ansaldi *et al.*, 2014; Omata *et al.*, 2016; Reid, Price y Tien, 2017; Fernández Rodríguez y Gutierrez Garcia, 2014; Benítez-Gutiérrez *et al.*, 2016). Algunos autores estiman que la hepatitis C crónica es responsable de aproximadamente un millón de muertes por año en todo el mundo (Ansaldi *et al.*, 2014).

La carga social y económica de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es considerable y ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a recomendar estudios locales para definir el alcance del problema y dar prioridad a las medidas preventivas (Baylis, Heath y Collaborative Study Group, 2011; Lauffenburger *et al.*, 2014), entre la que se destaca el tratamiento de los pacientes infectados para controlar la transmisión de la enfermedad.

El arsenal terapéutico cuenta con los nuevos fármacos antivirales de acción directa (AAD) que son mucho más seguros, de administración oral y con una altísima eficacia, que permiten la curación de más del 95 % de los pacientes (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, [2018]). Sin embargo, estos nuevos regímenes de AAD implican un incremento en el presupuesto de los sistemas de salud a corto plazo, debido al elevado coste de dichos fármacos y al aumento significativo de pacientes candidatos a recibir tratamiento por sus elevadas tasas de eficacia y excelente perfil de seguridad. Sin embargo, estos tratamientos implican una dismi-

nución en las necesidades de atención sanitaria (menos visitas médicas, de enfermería, de farmacia, analíticas, etc.).

Por este motivo en España y en otros países (Alves *et al.*, 2016; Association Francaise pour l'Etude du Foie (AFEF), 2015; Australian Government Department of Health, 2018) se han establecido políticas sanitarias que, basadas en la limitación de recursos económicos disponibles, permitan el tratamiento prioritario de los pacientes con mayor grado de fibrosis (y por tanto con mayor riesgo de evolución de la enfermedad) para conseguir beneficios a corto plazo en forma de curación de la enfermedad y disminución de las complicaciones clínicas derivadas de la enfermedad hepática o de las enfermedades extrahepáticas de la infección, y para conseguir beneficios a largo plazo, por los costes evitados del tratamiento de posibles complicaciones futuras derivadas de la evolución de la enfermedad. En fases posteriores, se ha generalizado el uso de los AAD a todos los pacientes infectados.

En España, el Plan Estratégico para el Abordaje de la hepatitis C (PEACH) ha permitido que numerosos pacientes hayan tenido acceso a los tratamientos de la hepatitis C (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2020).

■ 10.1.1. Resultados en salud clínicos (*Clinical outcomes assessments*)

a. Resultados comunicados por los clínicos (*Clinician-reported outcomes*)

Los AAD han revolucionado el tratamiento de la hepatitis crónica C. Las tasas de curación de la infección crónica por VHC definidas por la respuesta virológica persistente (RVP) en los sujetos incluidos en los ensayos clínicos de los fármacos más recientemente aprobados como sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) o glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) o elbasvir /grazoprevir (EBV/GZR) son muy elevadas con duraciones de tratamiento entre 8 y 12 semanas y un perfil de seguridad y tolerancia excelente (European Association for the Study of the Liver, 2018). Incluso en pacientes con cirrosis descompensada en los que el interferón estaba contraindicado, los nuevos antivirales orales son capaces de eliminar la infección por VHC de una manera muy eficaz y segura (Mangia *et al.*, 2018). Sin embargo, las tasas de RVP con los antivirales orales en pacientes descompensados son más bajas que en los pacientes con cirrosis, especialmente en los pacientes infectados por genotipo 3 (European Association for the Study of the Liver, 2018). Pocas incertidumbres quedan en el tratamiento de los pacientes con hepatitis C como la necesidad de añadir ribavirina (RBV) al régimen antiviral en los casos de cirrosis descompensada y el retratamiento de los pacientes que han fracasado a los antivirales más potentes como SOF/VEL o GLE/PIB.

La erradicación viral en pacientes con hepatitis crónica C se asocia a la mejoría en la evolución clínica a medio y largo plazo tanto en morbilidad como en mortalidad, así como en resultados informados por el paciente (PROs) (European Association for the Study of the Liver, 2018). Sin embargo, en pacientes con

cirrosis descompensada, no está claro si el tratamiento y el aclaramiento del VHC es a largo plazo beneficioso, especialmente en aquellos sujetos con enfermedad hepática descompensada en los que la enfermedad hepática puede estabilizarse y no progresar a una fase en la que esté indicado el trasplante hepático pero el sujeto puede quedar con una calidad de vida pobre, lo que se conoce como “el Purgatorio MELD” (European Association for the Study of the Liver, 2018).

La experiencia clínica con los últimos tratamientos aprobados en práctica clínica empieza a ser importante. El régimen de SOF/VEL, combina un análogo de los nucleótidos con un inhibidor de NS5A con actividad pangenotípica, y se administra en forma de un comprimido al día durante 12 semanas en todos los pacientes independientemente del genotipo viral y del grado de fibrosis. Mangia *et al.*, han comunicado los resultados en 1.099 pacientes tratados con esta combinación durante 12 semanas (Mangia *et al.*, 2018). La mayoría eran hombres (55 %), edad media 63,2 con una elevada proporción de casos con edad superior a 70 años (39 %) y 223 (43,5 %) tenían cirrosis o fibrosis avanzada. El genotipo 1 se detectó en 36,2 % casos, el genotipo 2 en 46,8 %, el genotipo 3 en 17,2 % y genotipo 4 en 9,8 %. La tasa de RVP por intención de tratar fue del 98,6 % y en los pacientes que terminaron el seguimiento del 99 %. No se observaron diferencias en las tasas de curación en relación con genotipo. Solo cuatro pacientes interrumpieron prematuramente el tratamiento y no se reportaron efectos adversos graves (Mangia *et al.*, 2018).

En pacientes infectados por genotipo 3, la combinación SOF/VEL durante 12 semanas fue evaluada en un estudio de fase 3 (Astral 3) que mostro tasas de RVP muy elevadas, del 95 %, si bien estas tasas fueron numéricamente inferiores (91 %) en los pacientes con cirrosis comparadas con las observadas en los pacientes sin cirrosis (97 %). Esto motivó la realización de un estudio multicéntrico español que evaluó la eficacia y seguridad de SOF/VEL ± RBV durante 12 semanas en pacientes infectados por genotipo 3 con cirrosis hepática. Un total de 204 sujetos con cirrosis y genotipo 3 fueron incluidos. Las tasas de RVP fueron del 91 % para el brazo SOF/VEL y del 96 % para el brazo SOF/VEL+RBV. Las tasas de respuestas fueron idénticas para los pacientes previamente tratados con SOF/VEL o SOF/VEL+RBV. Entre los pacientes que recibieron SOF/VEL se observaron 5 recaídas mientras que en el brazo SOF/VEL+RBV se observaron 2 recaídas. Un paciente en cada grupo interrumpió el tratamiento, en el brazo SOF/VEL debido a ansiedad y en el brazo SOF/VEL+RBV debido a aumento en los niveles de bilirrubina. Los efectos adversos más comunes fueron astenia (27 %), cefalea (24 %) e insomnio (12 %). No se observaron efectos adversos graves (Esteban *et al.*, 2018).

La combinación glecaprevir (un inhibidor de NS3/4A) y pibrentasvir (un inhibidor de NS5) es un régimen pangenotípico con tasas de RVP en los estudios de registro del 98 %. Esta combinación se administra durante 8 semanas en los pacientes sin cirrosis y durante 12 semanas en los pacientes con cirrosis. Los primeros datos de práctica clínica fueron presentados por Berg *et al.*, en un estudio realizado en Alemania que incluyó 414 pacientes, la mayoría no tratados previamente y sin cirrosis hepática, por lo que recibieron 8 semanas de tratamiento. Los datos preli-

minares en 96 pacientes muestran una tasa de RVP del 97 %. Tres pacientes interrumpieron el tratamiento por efectos adversos no relacionados con la medicación siendo la tasa de curación del 100 % (Berg *et al.*, 2018). Un estudio similar con la misma combinación realizado en Italia incluyó 723 pacientes, con edades entre 21 y 89 años, 49 % varones, la mayoría no cirróticos (93 %) y la mitad infectados por el genotipo 1. La tasa de RVP en los primeros 44 pacientes que han completado las 8 semanas de tratamiento fue del 97,7 %. No se reportaron efectos adversos relevantes (D'Ambrosio *et al.*, 2018).

Finalmente, la combinación elbasvir/grazoprevir, fármacos coformulados en 1 comprimido que se administra una vez al día durante 12 semanas ha sido evaluada en práctica clínica en pacientes infectados por genotipo 1 y 4. Esta combinación ha sido aprobada para utilizarse en sujetos infectados por genotipo 1 y/o 4. Los resultados de práctica clínica recogidos en la base de datos de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) incluyeron 804 pacientes, la mayoría (72 %) genotipo 1b, sin cirrosis hepática (86 %) que recibieron EBV/GZV durante 12 semanas. Las tasas de RVP en los pacientes que han finalizado el seguimiento fue del 96,9 % (570/588), sin diferencias entre genotipo 1 y 4. Tres pacientes interrumpieron el tratamiento y los efectos más comunes fueron astenia o síntomas gastrointestinales de intensidad leve o moderada (Hernández-Conde *et al.*, 2018).

En resumen, estos estudios demuestran que, en práctica clínica, en una población de sujetos con hepatitis crónica C más heterogénea y con comorbilidades, los resultados reportados por los clínicos son muy similares a los observados en los estudios de registro en términos de eficacia clínica, tolerabilidad y seguridad. Ello hace que el cumplimiento del tratamiento sea muy bueno.

b. Resultados percibidos por los pacientes (*Patient-reported outcomes*)

Los PRO incluyen cualquier resultado derivado de los informes de los pacientes. Más específicamente, los PRO se definen como cualquier informe del estado de salud del paciente que comunica directamente el mismo, sin que su respuesta sea interpretada por un médico o cualquier otra persona (European Association for the Study of the Liver, 2018). Los PRO incluyen conceptos tales como calidad de vida, adherencia al tratamiento y toxicidad percibida reportada como síntomas auto informados, que son medidas de la experiencia de los pacientes con el tratamiento y un complemento clave de los resultados clínicos (U.S. Department of Health and Human Services FDA *et al.*, 2006). También incluyen otras mediciones de la experiencia subjetiva de los pacientes con enfermedades y tratamientos que, al igual que los conceptos mencionados anteriormente, no pueden ser capturados directamente por marcadores clínicos objetivos, pero que son útiles desde una perspectiva clínica y de salud pública, como el estigma percibido de la enfermedad, el acceso y la satisfacción con la atención (U.S. Department of Health and Human Services FDA *et al.*, 2006) o la productividad laboral (Younossi *et al.*, 2016a). Estos últimos tienen consecuencias inmediatas en la vida cotidiana y la condición social de las

personas, y al igual que los anteriores tienen repercusiones económicas a nivel de toda la sociedad.

Es conocido que los pacientes con hepatitis crónica C tienen los PRO deteriorados en comparación con las personas no infectadas y reportan una peor calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), especialmente en la dimensión vitalidad. La CVRS deteriorada en pacientes con hepatitis crónica C se observa incluso en aquellos sujetos con enfermedad hepática leve, y se debe principalmente a una fatiga persistente y otras manifestaciones extrahepáticas, incluidas el deterioro del funcionamiento cognitivo debido a la acción de virus de la hepatitis C en el sistema nervioso central, así como comorbilidades asociadas frecuentes como depresión. La enfermedad hepática avanzada, y especialmente la cirrosis, empeoran la CVRS, principalmente en algunas dimensiones de CVRS como la actividad, energía, vitalidad y fatiga. La evaluación de los PRO ayuda a conocer el impacto del tratamiento de la hepatitis C. Esto fue específicamente importante en la era de terapias basadas en interferón, ya que estas terapias se asociaron con múltiples efectos secundarios.

Los primeros análisis de los PRO en pacientes que recibieron AAD se centraron en la experiencia directa de los pacientes en los síntomas auto reportados de calidad de vida o fatiga.

Diferentes instrumentos psicométricos se utilizan para evaluar PRO en pacientes con hepatitis C siendo los más utilizados la encuesta de 36 *ítems* de forma abreviada del estudio de resultados médicos (SF-36), el Perfil de Impacto de Enfermedad (SIP), y el Cuestionario de Productividad del Trabajo y Deterioro de la Actividad Problema de salud específico (WPAI: SHP). Además, se han utilizado instrumentos específicos de enfermedad hepática como *Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV* (CLDQ-HCV), y la calidad de vida de la enfermedad hepática ([LDQOL] –forma corta) e instrumentos específicos de fatiga como el formulario de inventario de síntomas de fatiga multidimensional (MFSI-SF) y la evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas: fatiga (FACIT F).

La mayoría de los datos PRO de la literatura publicada sobre AAD se refieren a ensayos clínicos que evaluaron regímenes basados en sofosbuvir. Los hallazgos muestran mejoras tempranas y sustanciales de PRO con regímenes libres de interferón y RBV (European Association for the Study of the Liver, 2018). Los ensayos ASTRAL-1, -2, -3 y -4 incluyeron pacientes con hepatitis C infectados con diferentes VHC genotipos, tratados con SOF/VEL con o sin RBV. En un análisis *post-hoc*, Younossi *et al.*, compararon los cambios entre los PRO basales y después del tratamiento en pacientes sin cirrosis, con cirrosis compensada, y con cirrosis descompensada (Younossi *et al.*, 2016b). Los resultados mostraron una mejora significativa en las puntuaciones de los PRO (CVRS, fatiga, trabajo y productividad) durante el tratamiento y después de alcanzar la RVP especialmente en pacientes con cirrosis descompensada.

El tratamiento con elbasvir/grazoprevir en pacientes naive con hepatitis crónica C impactó de forma positiva en la CVRS, los niveles de fatiga, la productividad laboral comparado con placebo (Younossi *et al.*, 2016b). Estos hallazgos fueron confirmados en pacientes sin tratamiento previo con coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (ensayo C-EDGE CO-INFXN). Además, en personas con hepatitis crónica C que se inyectan drogas y reciben tratamiento sustitutivo con metadona, la administración de EBV/GZR se asoció con cambios más favorables en CVRS que el uso de placebo, para las subescalas de Salud general, Vitalidad, Salud mental y en las puntuaciones de Componente Mental de la escala MOS SF-36 (Scheiner *et al.*, 2016). En todos los estudios, los pacientes que reciben tratamiento con AAD y ribavirina informan de peores PRO que aquellos que reciben solo AAD, debido a los efectos adversos de la ribavirina, como la anemia y la fatiga asociada.

No existen datos del mundo real sobre PRO en pacientes con hepatitis crónica C tratados con AAD, especialmente en poblaciones vulnerables con menor acceso a la atención, tales como usuarios de drogas por vía parenteral. Están en curso varios estudios de cohortes de pacientes con hepatitis C algunos de ellos incluyendo coinfectados con el VIH que están recolectando datos de PRO. Por ejemplo, en la cohorte francesa HEPATHER, HRQL se recogen los PRO de pacientes con hepatitis C que reciben diferentes regímenes antivirales con el fin de estimar la CVRS para realizar posteriormente un análisis de costo-efectividad.

En el estudio francés del ANRS CO13, la cohorte HEPAVIH, también colecta datos de CVRS, fatiga, síntomas autoinformados y conductas adictivas antes y después del tratamiento con AAD en pacientes con hepatitis C coinfectados con VIH y en seguimiento en clínicas ambulatorias (Arduino *et al.*, 2016). Los PRO relacionados con conductas adictivas, como el consumo de drogas, tabaco o alcohol, también son muy útiles no solo antes y durante el tratamiento contra el VHC, sino también después de lograr la eliminación del VHC, como estos comportamientos pueden agravar las comorbilidades relacionadas con el VHC.

La investigación de PRO en los pacientes con hepatitis C tratados con AAD debe continuarse especialmente en sujetos que pertenecen a grupos vulnerables y en el contexto de reinfección por VHC. Los datos actualmente disponibles principalmente provienen de ensayos clínicos, que tienen varias limitaciones. Primero, el período de observación es limitado a la duración de los ensayos, siendo lo más común de entre 6 meses y tres años. Segundo, la evaluación de PRO en ensayos clínicos generalmente se programa coincidiendo con los resultados de eficacia, pero rara vez después. Por lo tanto, se necesitan estudios con un seguimiento más largo para documentar los cambios en PRO tras finalizar el tratamiento. Los estudios de seguimiento más largos son también necesarios para documentar las reinfecciones múltiples del VHC y para implementar programas de reducción de daños en los subgrupos de personas con mayor riesgo de reinfección, incluido los hombres que tienen sexo con hombres y los usuarios de drogas por vía parenteral. Otra limitación de los ensayos clínicos es que se han llevado a cabo entre poblaciones seleccionadas, cumpliendo criterios de inclusión restrictivos, lo que limita la

generalización de los resultados obtenidos para toda la población de pacientes con hepatitis C. Todavía faltan datos sobre los PRO con AAD en subpoblaciones claves de pacientes con hepatitis C como pacientes con trastornos psiquiátricos y/o trastornos adictivos. Estos datos serán importantes para diseñar e implementar modelos efectivos de atención para todos los pacientes con hepatitis C incluyendo aquellos con dificultades sociales. Además, ayudarán a describir mejor la vinculación con la atención médica documentando el acceso al diagnóstico y al tratamiento del VHC, así como a conocer las tasas de pacientes que logran la eliminación del VHC en subpoblaciones vulnerables. Finalmente, los estudios de cohorte observacionales jugarán un papel clave en la documentación de los problemas restantes sobre los resultados informados por los pacientes con AAD para el tratamiento de hepatitis C y serán esenciales para ayudar a implementar estrategias efectivas de reducción de riesgos para limitar la reinfección del VHC y promover el acceso al tratamiento universal.

Finalmente, el cumplimiento o adherencia al tratamiento es básica para que los AAD sean eficaces. Para que la adherencia a un tratamiento pueda considerarse buena se deben tomar como mínimo más del 95 % de las dosis tal como fueron pautadas, a su hora y cumpliendo con las pautas de ingestión que se han marcado por el profesional sanitario que supervisa el tratamiento.

Es bastante difícil establecer en qué medida el nivel de adherencia condiciona la respuesta al tratamiento y las probabilidades de curación pero de hecho es casi lo único en lo que el paciente, con su cumplimiento, puede influir de cara al éxito de su tratamiento, en la calidad del nivel de cumplimiento.

■ 10.1.2. Resultados en salud económicos (*Economic Outcomes assessment*)

Los avances en farmacoterapia condicionan la evolución de la financiación de los tratamientos en los sistemas sanitarios. Por ello, las políticas sanitarias actuales tienden hacia la racionalización del uso de los medicamentos, en términos de seguridad, eficacia, efectividad, eficiencia, equidad, beneficio social, calidad de vida de los pacientes y adecuación de costes. La necesidad de conocer los resultados en salud de las alternativas terapéuticas surge de la condición de administrar los recursos, que son escasos, frente a las necesidades, que son ilimitadas o por lo menos superiores a los recursos. Siempre y cuando los resultados de evaluar una nueva alternativa terapéutica en términos de seguridad, eficacia, efectividad y calidad de vida sean positivos, los resultados en salud económicos son un pilar fundamental de apoyo a la posterior toma de decisiones.

En este sentido, (Turnes, Domínguez-Hernandez y Casado, 2017a y 2017b) realizaron en 66.777 pacientes un análisis de coste utilidad del acceso a los nuevos fármacos tras dos años de implantación del PEACH en España (años 2015-2016)

mediante un árbol de decisión y un modelo de Markov basados en un análisis previo, comparando los tratamientos nuevos (pos-AAD: a partir de la comercialización de simeprevir) con los anteriores (pre-AAD: regímenes con interferón y ribavirina en doble o triple terapia con telaprevir y boceprevir). La respuesta viral sostenida en semana 12 postratamiento se consiguió en el 95-98 % en la estrategia pos-AAD y en el 48-78 % en la estrategia pre-AAD (estas últimas extraídas de los resultados de los estudios más relevantes con dicha estrategia pre-AAD). Los costes totales invertidos en la estrategia pos-AAD fueron de 1.602 millones de euros en tratamiento farmacológico, 83 millones en la monitorización y 248 millones en el manejo de la enfermedad (1.932 millones de euros en total de la estrategia). Por otro lado, los costes totales invertidos en la estrategia pre-AAD fueron de 1.532 millones de euros en tratamiento farmacológico, 46 millones en la monitorización y 1.197 millones en el manejo de la enfermedad (1.532 millones de euros en total de la estrategia). Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados en cada estrategia fueron de 1.196.483 en la estrategia pos-AAD y 962.556 en la pre-AAD. Como es lógico, los costes farmacológicos utilizados en la estrategia pos-AAD fueron mayores que en la pre-AAD, y los costes del tratamiento de las complicaciones fueron mayores en la estrategia pre-AAD. La estrategia pos-AAD comparada con la estrategia pre-AAD, se asoció con un aumento en los AVAC de 17,9 vs 14,4, asociándose a mayores costes (28.935 euros vs 22.947 euros). La estrategia pos-AAD mostró una relación coste-utilidad incremental de 1.709 euros por AVAC por paciente. También estiman que durante la vida de los pacientes la estrategia pos-AAD evitaría 13.791 casos de cirrosis descompensada (lo que supondría una reducción del 87 %), 8.573 casos de carcinoma hepatocelular (reducción del 74 %) y 1.761 trasplantes hepáticos (reducción del 84 %). De esta forma, se reduciría un 82 % las muertes por causa hepática, evitándose 14.659 fallecimientos. El valor monetario del incremento en los AVAC conseguidos con la estrategia pos-AAD frente a la pre-AAD en toda la cohorte de pacientes, a partir del número de los AVAC incrementales (233.932) considerando un umbral de eficiencia entre 20.000 y 30.000 euros, osciló entre 4.679 y 7.018 millones de euros evitados.

Un estudio similar (Marco, Domínguez-Hernández y Casado, 2018) realizado en 4.408 pacientes reclusos dependientes del Instituto Catalán de Salud, da resultados comparables, evitándose 951 casos de cirrosis descompensada (lo que supondría una reducción del 92 %), 650 casos de carcinoma hepatocelular (reducción del 83 %) y 132 trasplantes hepáticos (reducción del 90 %), reduciéndose finalmente en un 88 % los casos de muerte por causa hepática, evitándose 1.100 muertes al utilizarse la estrategia pos-AAD. Igualmente, Chhatwall *et al.* (2018), concluyen que la generalización del tratamiento en la población reclusa de todas las cárceles españolas sería costo efectivo, al evitarse en los próximos 25 años en España 70 nuevos casos incidentes de VHC, 270 de cirrosis descompensada, 450 de carcinoma hepatocelular y 670 muertes relacionadas con el VHC.

Los distintos acuerdos con los laboratorios que comercializan estos fármacos (a veces muy complicados con novedosas fórmulas de pago) han permitido la uni-

versalización de los tratamientos, pero han introducido un sesgo en todos los estudios, ya que se desconocen los precios realmente pagados por el Sistema Sanitario por estos fármacos. Todos los estudios utilizan el precio de los fármacos basados en los datos publicados por el Ministerio de Sanidad. Otras limitaciones de los estudios son las derivadas de la modelización.

Además, no han tenido en cuenta el impacto social de la enfermedad, de forma que no se ha considerado la pérdida de productividad en pacientes con hepatitis C y los costes futuros no relacionados con la enfermedad. Estos pacientes, debido al manejo clínico de la enfermedad, se ausentan numerosas horas de sus puestos de trabajo. Distintos estudios indican que el absentismo y el presentismo laboral de un paciente con hepatitis C en España supondría un coste anual total de 2.395 euros (Younossi *et al.*, 2016a). Por tanto, la elevada eficacia y seguridad de estos fármacos implica una mayor productividad laboral de estos pacientes, reduciendo con ello los costes relacionados con la pérdida de productividad desde el punto de vista de la sociedad española (Younossi *et al.*, 2016a; Oliva-Moreno *et al.*, 2015).

Buti *et al.* (2017) estudiaron el coste-efectividad de iniciar tratamiento en pacientes con genotipo 1 con ledipasvir/sofosbuvir en fases tempranas de la enfermedad cuando el grado de fibrosis es bajo (F0-F1) versus el inicio en fases más evolucionadas de la enfermedad (F2-F4). Los resultados demuestran que empezar tratamiento en fases iniciales es una estrategia dominante [19,80 años de vida ganados (AVG) y 19,85 años de vida ajustados por calidad (AVAC)] frente a comenzar tratamiento en fases más avanzadas de la enfermedad (18,63 AVG y 16,25 AVAC), lo que se tradujo en un ahorro de 9.228 euros por paciente. En una cohorte de 1.000 pacientes F0-F1 genotipo 1 en tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir se disminuyó el número de casos de cirrosis descompensada en un 93 %, de carcinoma hepatocelular en un 97 %, lo que reduciría un 95 % las muertes por causa hepática y prevendría 6 trasplantes de hígado en comparación con el inicio de tratamiento en fases tardías de la enfermedad (F2-F4). En estos pacientes con genotipo 1 con hepatocarcinoma el inicio de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en fases tempranas comparado con el inicio en fases avanzadas de la enfermedad se tradujo en un aumento de la efectividad de 1,22 AVG y 3,55 de los AVAC.

En cuanto a la comparación entre distintos regímenes de tratamientos con AAD, hay poco publicado, siendo fundamentalmente los análisis de minimización de costes. En ellos se presuponen que todos los tratamientos tienen una eficacia similar y una tolerancia excelente (y por tanto que no producen costes asociados a las comorbilidades derivadas del tratamiento con AAD) y solo tienen en cuenta el coste directo de adquisición del medicamento. Margusino-Framiñán *et al.* (2018) concluyen que para el tratamiento en pacientes genotipo 1 sin cirrosis, el tratamiento durante 8 semanas con pibrentasvir/glecaprevir es la opción más costo-efectiva seguida del tratamiento durante 12 semanas con veltapasvir/sofosbuvir. Al igual que otras comparaciones indirectas tiene la limitación de que no hay ensayos clínicos que comparen directamente las alternativas terapéuticas incluidas en las recomendaciones de tratamiento de las sociedades científicas, lo que hace que

las características basales de los pacientes incluidos en los distintos estudios puedan incluir sesgos.

La disponibilidad de AAD en España para el tratamiento de la infección por VHC desde abril de 2015 puede considerarse una innovación disruptiva. De acuerdo con este concepto, formulado por primera vez por el profesor Clayton Christensen en 1995 (Christensen y Rosenbloom, 1995), la innovación radical o disruptiva eventualmente hace cambios profundos en la sociedad al introducir simplicidad, conveniencia, accesibilidad y asequibilidad en sectores donde las condiciones previamente existentes están asociadas a barreras, altos costos y/o algunos tipos de restricciones. Los AAD han permitido curar a pacientes con estadios iniciales de la enfermedad, así como han curado a pacientes tradicionalmente considerados difíciles de tratar y sin alternativas terapéuticas disponibles, avocados al trasplante o a la muerte, con los consiguientes beneficios personales y para la sociedad.

■ 10.1.3. Medida de resultados en salud en hepatitis

La eliminación de la hepatitis C es un objetivo marcado por la OMS para 2030. Esto implica una estrategia global de prevención, tratamiento, financiación, seguimiento y control para conseguir los resultados terapéuticos deseados (WHO, 2016).

La información sobre resultados en salud y consumo de recursos en la práctica clínica es una herramienta esencial para la toma de decisiones. Los resultados en vida real pueden ser diferentes de los obtenidos en los ensayos clínicos ya que algunas poblaciones pueden estar menos representadas, los pacientes presentan menos comorbilidades o la adherencia terapéutica en vida real es menor. Estos estudios permiten obtener datos de efectividad y seguridad en poblaciones que no fueron reclutadas en ensayos clínicos, determinar el beneficio del tratamiento en comorbilidades asociadas a la infección por VHC o identificar los factores predictivos de respuesta, para así ayudar a la toma de decisiones futuras sobre el tratamiento (Backus *et al.*, 2016).

Para la monitorización de la efectividad terapéutica de los tratamientos pueden emplearse diferentes diseños, desde estudios observacionales retrospectivos (por ejemplo, datos recogidos a partir de las historias clínicas, registros de pruebas de laboratorio, consumo de medicamentos, etc...), o estudios prospectivos (registros de pacientes y tratamientos, encuestas de salud, etc...) hasta ensayos clínicos pragmáticos (incluyendo pacientes procedentes de la práctica clínica habitual) (The Association of British Pharmaceutical Industry, 2011).

En la hepatitis, la mayoría de los estudios basados en *Real World Evidence* (RWE) son estudios observacionales con cohortes prospectivas de pacientes que son seguidos durante un periodo de tiempo para ver la efectividad, la seguridad y/o la eficiencia del tratamiento. Estas cohortes pueden incluir diferentes tipos de pacientes: mono infectados, coinfectados, con diferente grado de fibrosis, diferen-

tes genotipos o con enfermedad hepática avanzada o distintas comorbilidades (Hézode, 2018).

Los resultados de efectividad y seguridad de diferentes estudios de RWE con diversas combinaciones de fármacos han proporcionado tasas globales de RVP de hasta el 95-100 % y con buena tolerancia al tratamiento. Las combinaciones recomendadas para pacientes coinfectados VIH/VHC son las mismas que para los pacientes mono infectados y muestran tasas de respuesta similares. Estos datos confirman los resultados de los ensayos clínicos publicados (Hézode, 2018; Afdhal y Serfaty, 2016; Berenguer *et al.*, 2018).

Además, diversos estudios publicados valoran la eficiencia del tratamiento de la hepatitis C desde diferentes perspectivas, resultando ser más coste-efectivo cuanto antes se inicie el tratamiento (Turnes, Domínguez-Hernández y Casado, 2017a; Pinsky *et al.*, 2018; Deuffic-Burban *et al.*, 2018; Ruggeri *et al.*, 2018; Cuadrado *et al.*, 2018; Buti *et al.*, 2018).

En España, la irrupción de los nuevos tratamientos de la hepatitis C y el impacto social y político que generó en su día el acceso a estos medicamentos, propició una rápida actuación del sistema público de salud para facilitar el acceso de los pacientes a estos fármacos. Entre las actuaciones regulatorias realizadas hay que señalar la creación del PEAHC en el Sistema Nacional de Salud (SNS) en marzo de 2015 y un registro de pacientes de hepatitis C tratados con los nuevos fármacos, como requisito necesario para la monitorización de la efectividad terapéutica y el análisis de los resultados en salud. Este registro se denominó “Sistema de Información de monitorización Terapéutica de pacientes con Hepatitis C crónica” (SITHePaC) y supone una recogida protocolizada de datos de seguimiento terapéutico de pacientes tratados con los nuevos antivirales de acción directa (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, [2018]).

A fecha 30 de junio de 2018 el número de pacientes tratados en España es de 113.147, de los cuales 65.689 pacientes están registrados en SITHePaC, y de estos se dispone de datos de efectividad del 44 % de los registros, siendo la RVP a las 12 semanas de la finalización del tratamiento del 95,52 % (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, [2018]).

La evaluación preliminar de los resultados de los dos primeros años (2015-2016) de aplicación del PEAHC, desde la doble perspectiva de la eficiencia en términos de coste/utilidad del plan y de reducción de eventos clínicos futuros, estima que se evitarán entre el 74-87 % de complicaciones clínicas secundarias a la enfermedad hepática a largo plazo (88 % de casos de cirrosis descompensada, 74 % de hepatocarcinoma, 84 % trasplantes hepáticos y 82 % muertes por causa hepática) con un aumento de 3,51 AVAC (años de vida ajustados por calidad) y una buena relación de coste-utilidad incremental de 1.451€/AVAC. Por ello, la implantación del PEAHC en España puede considerarse una opción eficiente para el tratamiento de la hepatitis C, obteniendo un coste por AVAC de 28.027€, inferior al umbral de

eficiencia utilizado en España, y con una reducción significativa de eventos clínicos asociados a la enfermedad (Turnes, Domínguez-Hernández y Casado, 2017a).

Aunque el PEAHC ha representado un éxito de nuestro sistema sanitario en términos de accesibilidad a tratamientos innovadores y de resultados en salud de su aplicación, extender estos tratamientos al resto de la población infectada en nuestro país mediante un programa de cribado poblacional es, no solo prioritario, sino también una medida eficiente en términos de inversión en salud.

Varios estudios publicados muestran los resultados positivos del inicio precoz del tratamiento de la hepatitis C. Un análisis coste-efectividad realizado en Escocia concluye que el inicio del tratamiento en las fases tempranas de la enfermedad es más coste-efectivo que cuando existe un grado de fibrosis avanzada o cirrosis. Si el tratamiento se inicia cuando el grado de fibrosis es F0 o F1 el riesgo de por vida de desarrollar una cirrosis descompensada es del 4 %, dicho riesgo aumenta al 11,6 % cuando el grado de fibrosis es F4. Incluso diferir el tratamiento hasta el estadio F2 supone un incremento de riesgo de hasta un 8,9 %. Los riesgos acumulados de por vida de sufrir carcinoma hepatocelular o de fallecer por causas hepáticas aumentan de forma espectacular, en un 35,2 % y un 41,1 % respectivamente, en el caso de las personas que inician el tratamiento durante el estadio F4 de fibrosis (Pinsky *et al.*, 2018).

En un estudio realizado en Francia, en el que se comparaban diferentes estrategias de cribado en función del riesgo o de la edad del paciente, muestra que el cribado universal es la estrategia más eficaz y que es coste-efectiva cuando se inicia el tratamiento independientemente del estadio de fibrosis del paciente (Deuffic-Burban *et al.*, 2018). Otro estudio realizado en una cohorte italiana concluye que el acceso temprano al tratamiento con independencia del grado de fibrosis, en comparación al tratamiento de estadios más avanzados de fibrosis F3-F4 también resulto ser coste-efectivo (Ruggeri *et al.*, 2018).

En España dos estudios recientes sobre cribado de la hepatitis C acreditan el coste-efectividad del cribado universal en adultos. Un estudio de la primera estrategia de cribado propuesta para una cohorte real (cohorte Ethon, 12.515 personas) concluye que el tratamiento es coste-efectivo en cualquier grupo de edad, y especialmente entre los 45 y 49 años. (Cuadrado *et al.*, 2018). Otro estudio, basado en un modelo matemático de decisión, concluye que el cribado y el tratamiento de la población general de entre 20 y 79 años es más coste-efectivo que el de la misma población con factores de riesgo. En concreto, la relación coste-utilidad incremental de la estrategia de cribado de la población general frente a la población con factores de riesgo fue de 8.914 euros, muy por debajo del umbral de eficiencia aceptado en España (Buti *et al.*, 2018).

Lograr la curación de la hepatitis C no solamente tiene ventajas individuales, como evitar la progresión de la enfermedad hepática, reducir el número de casos de hepatocarcinoma, mejorar la calidad de vida y disminuir las manifestaciones extra-

hepáticas de la infección, sino también logra beneficios sociales, como aumentar la productividad laboral o reducir la infectividad del virus (Deuffic-Burban *et al.*, 2018).

De este modo, las estrategias de cribado universal junto con una correcta política de utilización, si bien no permitirán erradicar el virus de la hepatitis C por no existir vacuna, si reducir su incidencia y prevalencia a valores mínimos.

■ 10.1.4. Papel de la evaluación de resultados en salud en la gestión sanitaria

Uno de los retos fundamentales de todos los sistemas sanitarios es conseguir los mejores resultados en salud garantizando la sostenibilidad, en un entorno de recursos limitados y con un aumento progresivo de los costes asociados a la introducción de nuevas tecnologías.

Los resultados en salud pueden usarse para comparar múltiples estrategias terapéuticas, identificar los mejores resultados clínicos, valorar el uso de recursos y evaluar los servicios de salud. Los estudios de RWE ayudan a contrastar los resultados clínicos de los tratamientos en vida real con los derivados de los ensayos clínicos. Por ello, cada vez más las agencias evaluadoras y la administración sanitaria demandan la verificación de los datos provenientes de ensayos aleatorizados para reducir la incertidumbre. De estos principios derivan los modelos de pago por resultados, fundamentados principalmente en la práctica clínica real (Garrison *et al.*, 2007).

Los estudios de RWE son un campo prometedor debido a sus cualidades inherentes y a la progresiva mejora de las metodologías de extracción y análisis de datos. Los diseños de los estudios observacionales cada vez ofrecen resultados de mayor calidad y validez, debido a un mejor control de los sesgos y de los factores de confusión y a que las bases de datos son más extensas y fiables (Garrison *et al.*, 2007).

La medición de resultados en salud de las innovaciones terapéuticas permite compatibilizar el acceso a la innovación con la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, mediante fórmulas flexibles de financiación como los acuerdos de riesgo compartido. Estos acuerdos vinculan el precio y la financiación de ciertas innovaciones sanitarias, —especialmente medicamentos de alto coste—, a sus resultados financieros (acuerdos financieros, techos de gasto, etc) y/o a resultados en términos de salud (acuerdos basados en resultados de salud) y consiguen que el sistema sanitario sea más eficiente.

En España, con la introducción de los nuevos antivirales de acción directa en el año 2015, se realizaron diferentes acuerdos de techo de gasto entre las compañías farmacéuticas y el Ministerio de Sanidad, que permitieron incrementar el acceso a

los tratamientos a un mayor número de pacientes. Posteriormente, se ha realizado un análisis del coste-efectividad incremental de estos tratamientos siendo positivo debido a su mayor ganancia en AVAC (Turnes, Domínguez-Hernandez y Casado, 2017a).

La valoración de las nuevas terapias implica no solo la valoración de la efectividad en términos de salud, sino también los ahorros que se generan en el medio y largo plazo al evitar otros costes sanitarios y mejorar la productividad por la disminución del absentismo laboral debido a una mejor recuperación o menores recaídas. Es preciso tener en cuenta todas estas variables ya que la incorporación de la innovación, cuando responde a criterios de eficiencia, no es un gasto, sino una inversión, y que, más allá de los resultados clínicos proporciona ahorros sanitarios directos e indirectos. Es probable que se requiera un cambio cultural, que haga que los decisores se conciencien sobre la importancia de los datos en vida real en múltiples aspectos de la política y la asistencia sanitaria en España, tales como la planificación sanitaria, la provisión de servicios sanitarios o la autorización y el reembolso de nuevas tecnologías.

■ 10.1.5. Transformación digital y *big data* en la obtención de datos de resultados en salud

Estamos ante un proceso de transformación digital que permite a su vez analizar y procesar ingentes cantidades de datos clínicos (*big data*) que van a transformar de forma radical los procesos de gestión y de decisión y, por tanto, la eficiencia del sistema sanitario en todo el mundo. La aplicación de herramientas que permitan procesar estas enormes cantidades de datos y aportar inteligencia y predicción permitirá extraer información aplicable a la práctica clínica diaria, a la toma de decisiones en gestión sanitaria y a la gestión de la salud poblacional.

Algunos de los beneficios del *big data* son la obtención de información acerca de las características de la utilización de una intervención sanitaria en la práctica clínica; la estimación de su efectividad y seguridad a largo plazo; la obtención de resultados clínicos en poblaciones heterogéneas, que reflejen la distribución de los pacientes observados en la práctica clínica; el estudio de nuevas variables relevantes para los pacientes, tales como la calidad de vida, la satisfacción con los tratamientos o la funcionalidad; la posibilidad de obtener datos utilizables para cálculo de los costes de los servicios de salud, la evaluación económica o el estado de salud de la población (Roski, Bo-Linn y Andrews, 2014).

No obstante, todavía hay temas a resolver tales como la propiedad de estos datos, y las particularidades de las metodologías en la generación de estos (registros estructurados, semiestructurados o de campo libre, lenguaje natural, etc.). Otra de las limitaciones más comunes del RWE son las metodológicas debido a los problemas de validez interna con posibilidad de sesgos, baja calidad de algunos datos

individuales o bien la falta de estandarización y la fragmentación de la información en diferentes fuentes, que pueden dificultar enormemente la interrelación de los datos.

Es obvio que es una prioridad mejorar la calidad y el volumen de datos obtenidos de la práctica clínica real, y para ello, debe planificarse y priorizarse la mejora de las infraestructuras tecnológicas, la generalización del uso de la historia clínica electrónica y su interoperabilidad entre diferentes comunidades autónomas. Asimismo, debe fomentarse la calidad y la exhaustividad de los datos, no solamente con mejoras tecnológicas, sino incorporando sistemas de control de calidad y proporcionando incentivos a los profesionales sanitarios. Algunas comunidades autónomas como Aragón, Madrid, Navarra y Cataluña han puesto en marcha registros de pacientes y tratamientos para el análisis de datos y una mejor planificación, evaluación y gestión del medicamento, en diferentes áreas terapéuticas, entre ellas la hepatitis C. Veremos si estas iniciativas permiten obtener datos de calidad que puedan servir en la toma de decisiones para la mejora de la salud de la población.

En resumen, los resultados en salud del tratamiento del VHC, tanto en los ensayos clínicos como en los datos en vida real muestran tasas de RVP cercanas al 100 %, con una buena tolerancia al tratamiento y con un coste-efectividad aceptable, siendo, por tanto, una buena estrategia de inversión en salud ya que permite mejorar la calidad de vida de los pacientes, evitar complicaciones asociadas a la infección y disminuir la transmisión.

■ REFERENCIAS

- AFDHAL, N.H. y SERFATY, L. (2016). Cohort studies and registries in treatment of HCV the impact of real life effectiveness. *Gastroenterology*. Disponible en: doi:10.1053/j.gastro.2016.07.024
- ALVES, E. C., FILIPE, H. M., MARTINS, J. C., RODRIGUES, J., ANDREOZZI, V., VANDEWALLE, B. *et al.* (2016). *Impact of the universal drug coverage program to eradicate the burden of hepatitis C in Portugal*. 25th Conference of the APASL. Tokyo, 22 de febrero de 2016.
- ANSALDI, F., ORSI, A., STICCHI, L., BRUZZONE, B. e ICARDI, G. (2014). Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol*, 20, pp. 9633-9652.
- ARDUINO, J. M., SHIBOLET, O., LITWIN, A. H., GREBELEY, J., ALTICE, F., NWANKWO, C. *et al.* (2016). C-EDGE CO-STAR: Favourable Impact of Elbasvir and Grazoprevir on Health-Related Quality of Life in Treatment-Naïve HCV Infected Persons Who Inject Drugs Receiving Opioid Agonist Therapy. EASL 2016 (April 14-17). Barcelona.
- ASSOCIATION FRANCAISE POUR L'ETUDE DU FOIE (AFEF). (2015). *Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C*. Disponible en: <http://www.afef.asso.fr/> (Consultado agosto 2018).
- AUSTRALIAN GOVERNMENT DEPARTMENT OF HEALTH. (2018). *Fourth National Hepatitis C Strategy 2014-2017*. Disponible en: <https://consultations.health.gov.au/> (Consultado agosto 2018).
- BACKUS, L. I., BELPERIO, P. S., SHAHOUMIAN, T. A., LOOMIS, T. P. y MOLE, L. A. (2016). Real-world effectiveness and predictors of sustained virological response with all-oral therapy in 21,242 hepatitis C genotype-1 patients. *Antivir Ther*, 44, pp. 400-410. Disponible en: <https://doi.org/10.3851/IMP3117>

- BAYLIS, S. A. y HEATH, A. B. (2011). Collaborative Study Group. World Health Organization collaborative study to calibrate the 3rd International Standard for Hepatitis C virus RNA nucleic acid amplification technology (NAT)-based assays. *Vox Sang*, 100 , pp. 409-417.
- BENÍTEZ-GUTIÉRREZ, L., BARREIRO, P., LABARGA, P., DE MENDOZA, C., FERNÁNDEZ-MONTERO, J. V., ARIAS, A. *et al.* (2016). Prevention and management of treatment failure to new oral hepatitis C drugs. *Expert Opin Pharmacother*, 17, pp. 1215-1223.
- BERENQUER, J., GIL-MARTIN, Á., JARRIN, I., MORENO, A., DOMÍNGUEZ, L., MONTES, M. *et al.* (2018). All-oral direct-acting antiviral therapy against hepatitis C virus (HCV) in human immunodeficiency virus/HCV-coinfected subjects in real-world practice: Madrid coinfection registry findings. *Hepatology*, 68(1), pp. 32-47. Disponible en: doi: 10.1002/hep.29814
- BERG, T., NAUMANN, U., STOERHR, A., SICK, C., TEUBER, G., SCHIFFELHOLZ, W. *et al.* (2018). First real-world data on safety and effectiveness of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection: data from the German Hepatitis C-Registry. EASL 2018.
- BUTI, M., DOMÍNGUEZ-HERNÁNDEZ, R., CASADO, M. A., SABATER, E. y ESTEBAN, R. (2018). . El cribado y tratamiento del virus de la hepatitis C en población general española entre 20 y 79 años de edad es coste-efectivo. *Gastroenterol Hepatol*, 41(SE1), p. 96.
- BUTI, M., DOMÍNGUEZ-HERNÁNDEZ, R., OYAGÚEZ, I., CASADO, M. A. y ESTEBAN, R. (2017). Cost-effectiveness analysis of ledipasvir/sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C: Treatment of patients with absence or mild fibrosis compared to patients with advanced fibrosis. *J Viral Hepat*, 24(9), pp. 750-758.
- CHHATWALL, J., SAMUR, S., LI, K., HE, T., LLERENA, S., COBO, C. *et al.* (2018). Improved health outcomes from hepatitis C treatment scale-up in Spain's prisons: A cost-effectiveness study. *Journal of Hepatology*, 68, pp. S105–S364.
- CHRISTENSEN, C. M. y ROSENBLUM, R. S. (1995). Explaining the attacker's advantage: Technological paradigms, organizational dynamics, and the value network. *Research Policy*, 24, pp. 233-257. Disponible en: DOI: 10.1016/0048-7333(93)00764-K
- CUADRADO, A., PERELLO, C., LLERENA, L., ESCUDERO, M. D., GÓMEZ, M., ESTÉBANEZ, A. *et al.* (2018). *Diseño y coste efectividad de una política de eliminación del VHC basada en un estudio epidemiológico actualizado (Cohorte Ethon)*. Madrid: Congreso EAAH 2018.
- D'AMBROSIO, R., PASULO, L., PUOTI, M., SHIIVINI, P., VIGANÒ, P., VINCI, M. *et al.* (2018). Real-life effectiveness and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir among 723 Italian patients with chronic hepatitis c: the Navigator-II study. ESAL 2018, GS-013.
- DEUFFIC-BURBAN, S., HUNEAU, A., VERLEENE, A., BROUARD, C., PILLONEL, J., LE STRAT, Y. *et al.* (2018). Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *Journal of Hepatology*. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.027> (acceso 1 julio 2018).
- ESTEBAN, R., PINEDA, J. A., CALLEJA, J. L., CASADO, M., RODRÍGUEZ, M., TURNES, J. *et al.* (2018). Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With HCV genotype 3 Infection and Cirrhosis. *Gastroenterology*, 26, pii: S0016-5085(18)34684-5.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). (2018). Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J of Hepatol* 2018 (in press). Disponible en; <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
- FERNÁNDEZ RODRIGUEZ, C. M. y GUTIERREZ GARCIA, M. L. (2014). Impact of anti-viral therapy on the natural history of hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol*, 37, pp. 583-592.
- GARRISON, L. P., NEUMANN, P. J., ERICKSON, P., MARSHALL, D. y MULLINS, C. D. (2007). Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value Health*, 10, pp. 326-335.
- HERNÁNDEZ-CONDE, M., FERNANDEZ, I., PERELLO, C. *et al.* (2018). *Eficacia y seguridad de Elbasvir/grazoprevir en práctica clínica real: Resultados de la cohorte Hepa-C*. Congreso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado 2018, poster: 102.

- HÉZODE, C. (2018). Treatment of hepatitis C: Results in real life. *Liver International*, 38(Suppl. 1), pp. 21–27.
- LAUFFENBURGER, J. C., MAYER, C. L., HAWKE, R. L., BROUWER, K. L., FRIED, M. W. y FARLEY, J. F. (2014). Medication use and medical comorbidity in patients with chronic hepatitis C from a US commercial claims data-base: High utilization of drugs with interaction potential. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 26, pp. 1073-1082.
- MANGIA, A., PIAZZOLLA, V., LOSAPPIO, R., MAZZOLA, M., VISSAGI, E., BACCA, D. *et al.* (2018). High SVR rates in patients with and without cirrhosis treated in real life with Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) combination for 12 weeks without Ribavirin (RBV). EASL 2018; THU-323. Disponible en: DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(18\)30763-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(18)30763-3)
- MARCO, A., DOMÍNGUEZ-HERNÁNDEZ, R. y CASADO, M. A. (2018). *Análisis coste-efectividad del tratamiento de la hepatitis C crónica en población reclusa*. Poster EI15. XII Congreso Nacional y XX Jornadas de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria. Cartagena, mayo 2018.
- MARGUSINO-FRAMIÑÁN, L., CASTRO-IGLESIAS, A., MENA-DE-CEA, A., CID-SILVA, P., RODRÍGUEZ-OSORIO, I., PERNAS-SOUTO, B. *et al.* (2018). Cost/Effectiveness Analysis of Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Virus in Treatment-Naive Genotype 1 without Cirrhosis Patients in Spanish Population. *Value in Health*, 21(1), p. S85.
- MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. (2018) *Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el SNS*. Madrid. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/en/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/home.htm> (consultado agosto 2018).
- MYERS, R. P., SHAH, H., BURAK, K. W., COOPER, C., y FELD, J. J. (2015). An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 29, pp. 19-34.
- NEGRO, F. (2014). Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis*, 46(Suppl 5), pp. S158-1564.
- OLIVA-MORENO, J., PEÑA-LONGBARDO, L. M., ALONSO, S., FERNÁNDEZ-BOLAÑOS, A., GUTIÉRREZ, M. L., HIDALGO-VEGA, Á. *et al.* (2015). Labour productivity losses caused by premature death associated with hepatitis C in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 27, pp. 631-710.
- OMATA, M., KANDA, T., WEI, L., YU, M. L., CHUANG, W. L., IBRAHIM, A. *et al.* (2016). APASL consensus statements and recommendations for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. *Hepatol Int*, 10, pp. 681-701.
- PINSKY, B., MITCHELL, D., SANCHEZ-GONZALEZ, Y., JOHNSON, S. y SAAB, S. (2018). Early versus delayed hepatitis C treatment provides increased health benefits at lower costs: a pan-genotypic cost-effectiveness analysis set in Scotland. The International Liver Congress, abstract PS-058. *Journal of Hepatology*, 68, p. S32. París.
- RAZAVI, H., WAKED, I., SARRAZIN, C., MYERS, R. P., IDILMAN, R., CALINAS, F. *et al.* (2014). The present and future disease burden of hepatitis virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat*, 21(Suppl 1), pp. 34-59.
- REID, M., PRICE, J. C. y TIEN, P. C. (2017). Hepatitis C virus infection in the older patient. *Infect Dis Clin North Am*, 31, pp. 827-838.
- ROSKI, J., BO-LINN, G. W. y ANDREWS, T. A. (2014). Creating value in health care through big data: opportunities and policy implications. *Health Affairs*, 33, pp. 1115-1122.
- RUGGERI, M., CORETTI, S., ROMANO, F., KONDILI, L. A., VELLA, S. y CICCETTI, A. (2018). Economic Evaluation of the Hepatitis C Virus Treatment Extension to Early-Stage Fibrosis Patients: Evidence from the PITER Real-World Cohort. *Value Health*, 21(7), pp. 783-791. Disponible en: doi: 10.1016/j.jval.2017.10.021
- SCHEINER, B., SCHWABL, P., STEINER, S., BUCSICS, T., CHROMY, D., AICHELBERG, M. C. *et al.* (2016). Interferon-free regimens improve health-related quality of life and fatigue in HIV/HCV-coinfected patients with advanced liver disease. *Medicine (Baltimore)*, 95(27), p. e4061.

- THE ASSOCIATION OF BRITISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY. (2011). *The vision for real world data. Harnessing the opportunities in the UK. Demonstrating value with real world data*. White paper. London: ABPI.
- TURNES, J., DOMÍNGUEZ-HERNANDEZ, R. y CASADO, M. A. (2017a). Cost-effectiveness analysis of two treatment strategies for chronic hepatitis C before and after access to direct-acting antivirals in Spain. *Gastroenterol Hepatol*, 40(7), pp. 433-446.
- (2017b). *Evaluación del impacto de los agentes antivirales de acción directa tras dos años del plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en España: Resultados preliminares del análisis coste-utilidad*. XXXVII Jornadas de economía de la salud. Poster nº 48. Barcelona, septiembre de 2017.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FDA CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FDA CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FDA CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH. (2006). Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labelling claims: draft guidance. *Health Qual. Life Outcomes*, 4, 79.
- WHO. (s. f.). *Global Health Sector Strategy on viral hepatitis 2016*. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_32-en.pdf (Consultado agosto 2018).
- YOUNOSI, Z., BROWN, A., BUTI, M., FAGIOLI, S., MAUSS, S., ROSENBERG, W. *et al.* (2016a). Impact of eradicating hepatitis C virus on the work productivity of chronic hepatitis C (CH-C) patients: an economic model from five European countries. *J. Viral Hepat*, 23(3), pp. 217–226.
- YOUNOSI, Z. M., STEPANOVA, M., SULKOWSKI, M., FOSTER, G. R., REAU, N., MANGIA, A. *et al.* (2016b). Ribavirin-Free Regimen With Sofosbuvir and Velpatasvir Is Associated With High Efficacy and Improvement of Patient-Reported Outcomes in Patients With Genotypes 2 and 3 Chronic Hepatitis C: Results From Astral-2 and -3 Clinical Trials. *Clin. Infect. Dis*, 63(8), pp. 1042-1048.