

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE COSTO-EFECTIVIDAD

Guía de Práctica Clínica

Hepatitis C 2019

PREGUNTA: EN PERSONAS CON HEPATITIS C CRÓNICA CIRRÓTICOS O NO CIRRÓTICOS ¿SE DEBE “REALIZAR TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DIRECTOS (AAD) DURANTE 8 SEMANAS” EN COMPARACIÓN A “REALIZAR TRATAMIENTO CON AAD DURANTE 12 SEMANAS”?

Uno de los factores a considerar para formular una recomendación en Guías de Práctica Clínica con la metodología “*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*” es la relación entre la efectividad y los costos de las intervenciones a evaluar.

BÚSQUEDA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

Para determinar si la evidencia de costo-efectividad de las tecnologías sanitarias era necesaria se aplicaron los siguientes criterios en conjunto con el equipo de expertos:

- Mucha variabilidad en la práctica clínica.
- Incertidumbre relevante respecto a costo efectividad de intervenciones evaluadas.
- Cambio en práctica clínica acarrea altos beneficios en términos de salud.
- El cambio en la práctica clínica puede tener un impacto relevante en costos y el presupuesto del sistema de salud.

La búsqueda consideró estudios de costo-efectividad y revisiones sistemáticas de evaluaciones de costo-efectividad sobre realizar tratamiento con antivirales directos durante 8 semanas versus realizar tratamiento con antivirales directos durante 12 semanas, en personas con hepatitis C crónica cirróticos y no cirróticos. Se identificaron términos MESH y términos de texto libre asociados a la población. La búsqueda consideró estudios publicados en inglés y español, en las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMABASE, COCHRANE, GOOGLE, BRISA y en el National Institute for health and Care Excellence (NICE).

Ver detalle en Anexo 1 “*Términos de Búsqueda y Resultados de la búsqueda*”.

SÍNTESIS DE EVIDENCIA SEGÚN PREGUNTA

Luego de realizadas las búsquedas en todas las bases de datos y remover todos los duplicados, se obtuvieron en total 14 estudios. De estos, 7 fueron eliminados por título y abstract, mientras que 5 fueron descartados por no dar respuesta exacta a la pregunta en cuestión. Finalmente, dos artículos fueron seleccionados para extracción de datos

Ver detalle en Anexo 2 "Extracción de datos"

RESUMEN de LA Evidencia BUSCADA

Estudio	Limitaciones	Incremental			Incertidumbre	Valoración del estudio
		Costo Total	Efecto Total	Costo-efectividad		
Fawsitt CG. et al. <i>J. A Cost-Effectiveness Analysis of Shortened Direct-Acting Antiviral Treatment in Genotype 1 Noncirrhotic Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Virus</i> (Gran Bretaña, 2019). Se comparó el tratamiento con DAA durante 4, 6, 8 y 12 semanas en pacientes no cirróticos	- Estudio limitado sólo a pacientes con Hepatitis C genotipo 1 no cirróticos tratados por primera vez. - Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y británico. - Se reporta una sobreestimación de costos	8 semanas de tratamiento*: £ 32.821 12 semanas de tratamiento*: £ 40.911	8 semanas de tratamiento: 15.49 QALY 12 semanas de tratamiento: 15.51 QALY	Beneficio monetario incremental neto (INMB): £7.737	Análisis de sensibilidad probabilístico, en donde las variaciones de parámetros no afectaron mayormente el INMB del tratamiento de 8 semanas.	En el contexto del sistema de salud británico, resultaría costo efectivo el disminuir de 12 a 8 semanas el tratamiento de Hepatitis C genotipo 1 en pacientes no cirróticos.
Morgan, JR. et al. <i>The effect of shorter treatment regimens for hepatitis C on population health and under fixed budgets</i> (Estados Unidos, 2018). Se comparó el tratamiento con DAA durante 8 y 12 semanas en pacientes no cirróticos	- Estudio es sólo en Hepatitis C genotipo 1. - Se basa en aseguradoras del sistema de salud estadounidense. - Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y estadounidense. - Se hace diferenciación de afroamericanos y no afroamericanos	<u>Afroamericanos</u> 8 semanas de tratamiento: \$225.000 USD 12 semanas de tratamiento: \$244.000 USD	<u>Afroamericanos</u> 8 semanas de tratamiento: 15.16 QALY 12 semanas de tratamiento: 15.24 QALY	<u>Afroamericanos</u> 12 v/s 8 semanas de tratamiento: \$212.000 USD/QALY	Análisis de sensibilidad realizado variando los costos y la efectividad de los tratamientos. El tratamiento de 8 semanas tendía a ser más costo efectivo que el tratamiento de 12 semanas.	En el contexto del sistema de salud norteamericano, se recomendaría el acortar de 12 a 8 semanas el período de tratamiento para la Hepatitis C genotipo 1 en pacientes no cirróticos.
		<u>No afroamericanos</u> 8 semanas de tratamiento: \$225.000 USD 12 semanas de tratamiento: \$244.000 USD	<u>No afroamericanos</u> 8 semanas de tratamiento: 15.18 QALY 12 semanas de tratamiento: 15.19 QALY	<u>No afroamericanos</u> 12 v/s 8 semanas de tratamiento: \$2.850.000 USD/QALY		

* COSTO SEGÚN VALOR LIBRA ESTERLINA 2016/2017

** COSTO SEGÚN VALOR DÓLAR ESTADOUNIDENSE 2018

Referencias

1- Fawsitt, C. G., Vickerman, P., Cooke, G., Welton, N. J., Barnes, E., Ball, J., Gore, C. (2019). A Cost-Effectiveness Analysis of Shortened Direct-Acting Antiviral Treatment in Genotype 1 Noncirrhotic Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Virus. *Value in Health*, 22(6), 693-703.

2- Morgan, J. R., Kim, A. Y., Naggie, S., & Linas, B. P. (2017, December). The effect of shorter treatment regimens for hepatitis C on population health and under fixed budgets. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 5, No. 1, p. ofx267). US: Oxford University Press.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

	Términos libres	DECS	MeSH
P	Hepatitis C, Parenterally-Transmitted Non-A, Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis, PT-NANBH, Hepaciviruses, hepatitis c, hepacivirus, Acute	Hepatitis C, Hepacivirus	Hepatitis
I	Direct acting antivirals, DAA, DAA's, AAD, AAD's, early treatment, 8 weeks	Antivirales de acción directa, AAD, DAA, tratamiento precoz, 8 semanas	No utilizado
C	Direct acting antivirals, DAA, DAA's, AAD, AAD's, early treatment, 12 weeks	Antivirales de acción directa, AAD, DAA, tratamiento precoz, 12 semanas	No utilizado
O	Cost Benefit Analysis, Cost Effectiveness, Cost Utility Analysis, Economic Evaluation, Marginal Analysis, Pricing, Biomedical Technology Assessment, Health Technology Assessment, Economics, Willingness to pay, Health care cost, ICER, QALY, DALY, Quality Adjusted Life Years, Disability Adjusted Life Years, Incremental Cost Effectiveness Ratio	Análisis Costo Beneficio, Análisis Costo Efectividad, Análisis Costo Utilidad, Evaluación económica, Análisis de Precio, Tecnologías Biomédicas, Evaluación de tecnologías, Disponibilidad de pago, Costos en salud, Costos Sanitarios, ICER, QALY, DALY, Quality Adjusted Life Years, Disability Adjusted Life Years, Incremental Cost Effectiveness Ratio, AVAC, Año de vida ajustado por calidad, Razón costo efectividad, Año de vida ajustado por	Cost-benefit analysis, costs and cost analysis, technology assessment, biomedical

Base de datos	Fecha de búsqueda	Resultados	Resultados después de remover duplicados
Medline-Pubmed	19.08.2019	7	7
EMBASE	19.08.2019	12	7
NICE	19.08.2019	0	0
BRISA (RedETSA)	19.08.2019	0	0
COCHRANE	19.08.2019	0	0
GOOGLE	19.08.2019	0	0
Total	19.08.2019	19	14

- Ioannou, G. N., Beste, L. A., Chang, M. F., Green, P. K., Lowy, E., Tsui, J. I., Berry, K. (2016). Effectiveness of sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir, or paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir regimens for treatment of patients with hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology*, 151(3), 457-471.
- Martin, N. K., Vickerman, P., Brew, I. F., Williamson, J., Miners, A., Irving, W. L., Hickman, M. (2016). Is increased hepatitis C virus case-finding combined with current or 8-week to 12-week direct-acting antiviral therapy cost-effective in UK prisons? A prevention benefit analysis. *Hepatology*, 63(6), 1796-1808.
- Hézode, C. (2016). Why I do not treat patients for mild disease. *Liver International*, 36, 13-20.
- Borgia, S. M., & Rowaiye, A. (2015). Increased eligibility for treatment of chronic hepatitis C infection with shortened duration of therapy: Implications for access to care and elimination strategies in Canada. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 29(3), 125-129.

EMBASE

1	(Economic evaluation or biomedical technology assessment or health economics or quality adjusted life year or disability-adjusted life year).sh. or (Economic evaluation* or disease management or health economics or cost minimization analysis or cost minimization or cost-minimization or cost benefit analysis or cost-benefit or cost benefit or cost control or cost effectiveness analysis or cost-effectiveness or cost effectiveness or cost minimization analysis or cost of illness or cost utility analysis or cost utility or cost-utility or biomedical technology assessment or health technology assessment or biomedical technology assessment or high-cost technology or health care quality or health economics or dental economics or economics, dental or economics, hospital or hospital economics or economics, medical or medical economics or medical, nursing or nursing economics or economic aspect or health care concept or health care concepts or device economics or pharmacoeconomics or cost* or benefit* or pricing* or affordabilit* or marginal analysis or quality adjusted life year or qaly or quality-adjusted-life-year or disease burden or quality of life or disability adjusted life year or DALY or DALYs or disability-adjusted life year or disability-adjusted-life-year or ICER or Willingness to pay or Willingness-to-pay or Incremental cost effectiveness ratio or Incremental-cost-effectiveness-ratio).tw.	1944668
2	(Hepatitis c or hepacivirus).sh or (Hepatitis c or Hepacivirus or Hepaciviruses or parenterally transmitted non a non b hepatitis or Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis or PT-NANBH or Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted).tw.	137379
3	(direct acting antiviral* or direct-acting antiviral* or DAA* or AAD*).tw.	22889
4	((8 weeks or eight weeks or 8 week or eight week) and (12 weeks or twelve weeks or 12 week or twelve week)).tw.	10024
5	1 and 2 and 3 and 4	40
6	limit 5 to (english or german or portuguese or spanish)	39
7	limit 6 to (article or article in press or books or chapter or "review")	12
8	limit 7 to last 20 years	12
9	limit 8 to embase	12

Estudio encontrado en Embase, que fue encontrado usando filtro inicial, pero que no abordaba finalmente la pregunta de investigación:

- Yanny, B., Saab, S., Durazo, F., Latt, N., Mitry, A., Mikhail, M. M., Sahota, A. (2018). Eight-Week Hepatitis C Treatment with New Direct Acting Antivirals Has a Better Safety Profile While Being Effective in the Treatment-Naïve Geriatric Population Without Liver Cirrhosis and Hepatitis C Virus-RNA < 6 Million IU/mL. *Digestive diseases and sciences*, 63(12), 3480-3486.
- Ingiliz, P., Christensen, S., Kimhofer, T., Hueppe, D., Lutz, T., Schewe, K., Simon, K. G. (2016). Sofosbuvir and ledipasvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in HCV-monoinfected and HIV-HCV-coinfected individuals: Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). *Clinical infectious diseases*, 63(10), 1320-1324.
- Martin, N. K., Vickerman, P., Brew, I. F., Williamson, J., Miners, A., Irving, W. L., Hickman, M. (2016). Is increased hepatitis C virus case-finding combined with current or 8-week to 12-week direct-acting antiviral therapy cost-effective in UK prisons? A prevention benefit analysis. *Hepatology*, 63(6), 1796-1808. (Encontrado dos veces en resultados)
- Hézode, C. (2016). Why I do not treat patients for mild disease. *Liver International*, 36, 13-20.

- Borgia, S. M., & Rowaiye, A. (2015). Increased eligibility for treatment of chronic hepatitis C infection with shortened duration of therapy: Implications for access to care and elimination strategies in Canada. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 29(3), 125-129.
- Kohli, A., Osinusi, A., Sims, Z., Nelson, A., Meissner, E. G., Barrett, L. L., Gross, C. (2015). Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: a proof-of-concept phase 2A cohort study. *The Lancet*, 385(9973), 1107-1113.
- Jensen, C. M., & Holle, L. M. (2016). Ledipasvir–Sofosbuvir: A Once-Daily Oral Treatment Option for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 36(5), 562-574.
- Lau, G., Benhamou, Y., Chen, G., Li, J., Shao, Q., Ji, D., Sun, J. et al. (2016). Efficacy and safety of 3-week response-guided triple direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection: a phase 2, open-label, proof-of-concept study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 1(2), 97-104.
- Zeng, Q. L., Xu, G. H., Zhang, J. Y., Li, W., Zhang, D. W., Li, Z. Q., Yu, Z. J. et al. (2017). Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: A real-life observational study. *Journal of hepatology*, 66(6), 1123-1129.

Estudios encontrados en Google

- 1- Bethea, E. D., Chen, Q., Hur, C., Chung, R. T., & Chhatwal, J. (2018). Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology*, 67(3), 837-846.
- 2- Nasser, S.C., Mansour, H., Abi Nader, T. et al. Cost-effectiveness of novel treatment of hepatitis C virus in Lebanese patients *Int J Clin Pharm* (2018) 40: 693

ANEXO 2: EXTRACCIÓN DE DATOS

Autor País (Año)	Moneda año	Población	Intervención /Comparador	Perspectiva	Modelo/ Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Resultado costo-efectivo para el País
Fawsitt CG. et al. Gran Bretaña (2019) ¹	Libra esterlina, 2016/2017	Pacientes no cirróticos con Hepatitis C genotipo 1(1a y 1b), tratados con DAA.	Tratamiento standard: 12 semanas de tratamiento Intervenciones: i)8 semanas de tratamiento ii)6 semanas de tratamiento iii)4 semanas de tratamiento	Servicio Nacional de Salud Británico	Árbol probabilístico de decisiones y Modelo de Markov. Horizonte temporal de por vida	8 semanas de tratamiento: £ 32.821 12 semanas de tratamiento: £ 40.911	Beneficio monetario incremental neto (INMB): £7.737	Análisis de sensibilidad probabilístico, en donde las variaciones de parámetros no afectaron mayormente el INMB del tratamiento de 8 semanas.	No se declaran conflictos de interés. Financiamiento de estudio fue en base a proyectos estatales.	Se estima entre £20.000 y £30.000	En el contexto del sistema de salud británico, resultaría costo efectivo el disminuir de 12 a 8 semanas el tratamiento de Hepatitis C genotipo 1 en pacientes no cirróticos.
Morgan, JR. et al. Estados Unidos (2018) ²	Dólar estado unidense, 2018	Pacientes no cirróticos con Hepatitis C genotipo 1 tratados con DAA. Están divididos según origen: afroamericanos y no afroamericanos	Tratamiento standard: 12 semanas de tratamiento Intervención: 8 semanas de tratamiento	Sistema Público	Árbol probabilístico de decisiones. Horizonte temporal de por vida	Afroamericanos 8 semanas de tratamiento: \$225.000 USD 12 semanas de tratamiento: \$244.000 USD No afroamericanos 8 semanas de tratamiento: \$225.000 USD 12 semanas de tratamiento: \$244.000 USD	Afroamericanos 12 v/s 8 semanas de tratamiento: \$212.000 USD/QALY No afroamericanos 12 v/s 8 semanas de tratamiento: \$2.850.000 USD/QALY	Análisis de sensibilidad realizado variando los costos y la efectividad de los tratamientos. El tratamiento de 8 semanas tendía a ser más costo efectivo que el tratamiento de 12 semanas.	Financiamiento de estudio fue en base a proyectos estatales. Algunos autores declaran trabajar para compañías farmacéuticas.	Si bien no hay un valor exacto, se habla de valores entre \$50.000 y \$150.000 USD/QALY. En el caso de este estudio, se utilizó como umbral \$100.000 USD/QALY	En el contexto del sistema de salud norteamericano, se recomendaría el acortar de 12 a 8 semanas el período de tratamiento para la Hepatitis C genotipo 1 en pacientes no cirróticos.

1- Fawsitt, C. G., Vickerman, P., Cooke, G., Welton, N. J., Barnes, E., Ball, J., Gore, C. (2019). A Cost-Effectiveness Analysis of Shortened Direct-Acting Antiviral Treatment in Genotype 1 Noncirrhotic Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Virus. Value in Health, 22(6), 693-703.

2- Morgan, J. R., Kim, A. Y., Naggie, S., & Linas, B. P. (2017, December). The effect of shorter treatment regimens for hepatitis C on population health and under fixed budgets. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 5, No. 1, p. ofx267). US: Oxford University Press.