

Análisis coste beneficio del tratamiento combinado de la hepatitis crónica C

María Buti
Miguel A. Casado¹

Servicio
de Hepatología
Hospital General
Universitario de la
Vall d'Hebró.
Barcelona
¹Schering-Plough
Madrid, España.

Correspondencia:
Hospital General
Universitari Vall d'Hebró
P. Vall d'Hebró 119-129
08035 Barcelona
E-mail:
mbuti@cs.vhebron.es

Resumen

Objetivo: Revisar desde una óptica de análisis coste-beneficio los trabajos publicados sobre el tratamiento de la hepatitis crónica C.

Métodos: Se valora la progresión de la hepatitis crónica C y los costes asociados, los beneficios clínicos de la terapia combinada y se revisan los estudios fármaco-económicos en pacientes con hepatitis crónica C no tratados previamente, comparando el tratamiento con terapia combinada (interferon+ribavirina) con el tratamiento con la nueva terapia estándar, (PEGinterferon+ribavirina).

Resultados: La terapia combinada (peginterferon alfa-2b 1,5 mg/Kg más ribavirina a dosis optimizadas según el peso del paciente) reduce significativamente las complicaciones graves producidas por la progresión de la enfermedad a estadios más avanzados y con peor pronóstico (cirrosis descompensada, trasplante hepático, hepatocarcinoma y muerte por fallo hepático) ofreciendo la oportunidad de evitar costes futuros y siendo, por tanto, la estrategia más efectiva en pacientes con hepatitis crónica C. También desde el punto de vista clínico y farmacoeconómico, la nueva terapia combinada es la alternativa más efectiva, independientemente de la edad del paciente y de su genotipo.

Conclusiones: En pacientes con hepatitis crónica C, el tratamiento con la nueva terapia estándar, debería iniciarse lo más precozmente posible, especialmente en pacientes jóvenes, ya que esta nueva terapia prolonga la vida de los pacientes con hepatitis crónica C.

Palabras clave: Hepatitis C. Coste beneficio. Tratamiento interferon y ribavirina

Abstract

Objective: Review the works published on the treatment of chronic hepatitis C from a benefit-cost analytical view point.

Methods: The progression of chronic hepatitis C and the associated costs and the clinical benefits of combined

therapy are evaluated and the pharmacoeconomic studies on patients with chronic hepatitis C not previously treated are revised, comparing the treatment with combined therapy (interferon+ribavirina) with the new standard therapy treatment (PEGinterferon+ribavirina).

Results: The combined therapy (peginterferon alfa-2b 1,5 µg/Kg plus ribavirina in optimized doses according to the weight of the patient) significantly reduces the serious complications produced by the progression of the disease to more advanced states and with worse prognosis (decompensated cirrhosis, hepatic transplant, hepatic carcinoma and death caused by hepatic failure) offering the opportunity to avoid future costs and being therefore the most effective strategy in patients with chronic hepatitis C. Also from the clinical and pharmacoeconomical point of view, the new combined therapy is the most effective alternative, independently from the age or the genotype of the patient.

Conclusions: In patients with chronic hepatitis C the treatment with the new standard therapy should be started as soon as possible, especially in young patients, as this new therapy prolongs the life of patients with this disease.

Key words: Hepatitis C. Benefit-cost. Treatment Interferon and ribavirina.

Factores como el envejecimiento de la población o el requerimiento de una mayor cobertura sanitaria y de tecnologías cada vez más innovadoras, ha producido un aumento de los gastos sanitarios, de forma que todo lo que es técnicamente posible ya no es económicamente asumible. Esta observación obliga a introducir en la práctica médica conceptos económicos en la toma de decisiones. Así, la evaluación económica es el conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto de distintas opciones sobre el bienestar de la sociedad con el fin de ayudar al profesional sanitario a elegir racionalmente la mejor opción terapéutica y a los gestores sanitarios a optimizar la distribución de los recursos disponibles.

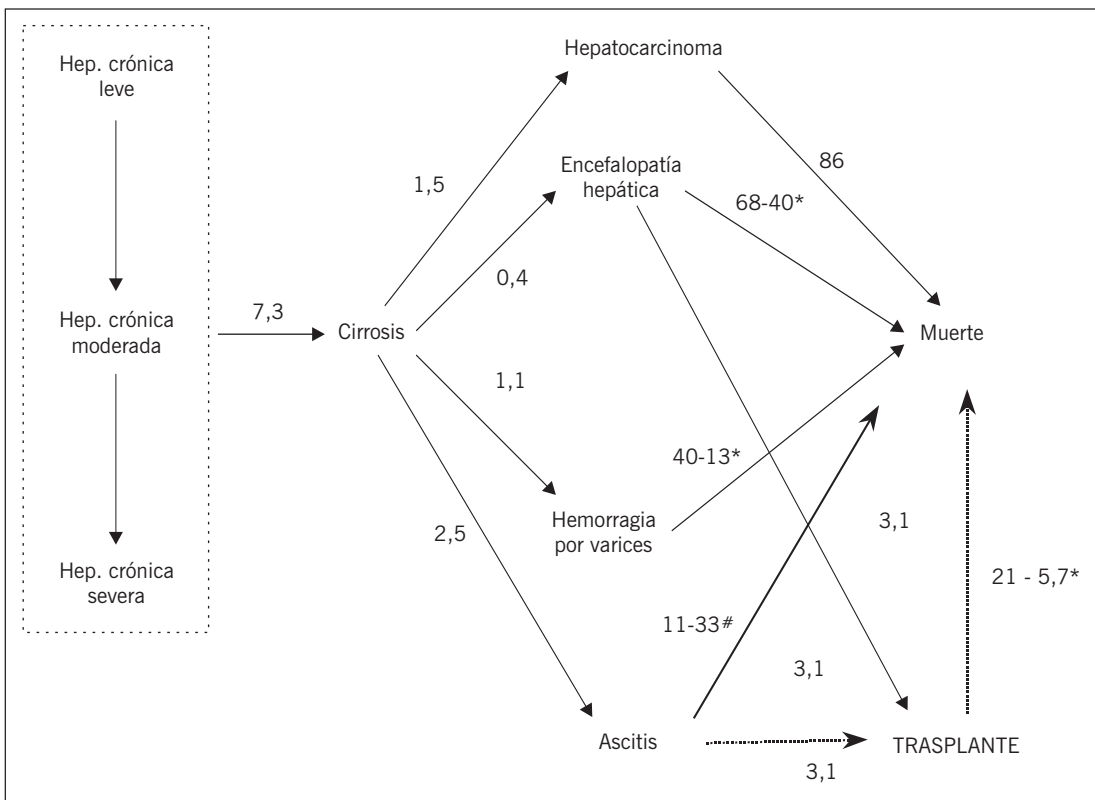


Figura 1. Estadios clínicos de la hepatitis crónica C (modelo de Markov). Las cifras indicadas entre las flechas expresan las probabilidades (en porcentaje) anuales de transición entre estadios. *Probabilidad de evolución a muerte durante el primer año-años siguientes.

La estrategia de la mayoría de los países occidentales, entre ellos España, se ha centrado exclusivamente en los costes y ha puesto en marcha una serie de medidas de contención del gasto sanitario. Sin embargo, otros países como Australia y Canadá han introducido una regulación basada en la financiación de aquellas tecnologías que demuestran una mayor eficiencia (relación idónea entre el coste y el beneficio producido)^{1,2}. Pese a los enormes avances realizados en la aplicación de técnicas de evaluación económica, subsisten cuestiones de método que limitan en ocasiones su aplicación. En España, la utilización de la evaluación económica para la toma de decisiones esta todavía en una fase incipiente. Sin embargo, ya se ha realizado una propuesta sobre la estandarización de la metodología de evaluación de tecnologías sanitarias³.

Es importante determinar el tipo de perspectiva o punto de vista en la realización de dicho análisis, ya que ésta determina el tipo de efectos (costes y beneficios) que se van a incluir y como se van a analizar. Generalmente, se recomienda que se utilice la perspectiva de la sociedad pero otras veces se elige la de la organización que soporta o paga los costes sanitarios (por ejemplo: el sistema sanitario

o las compañías de seguros), la del hospital o del paciente^{4,5}.

Existen distintos tipos de evaluación económica que se diferencian entre sí por la forma en que se miden los efectos sobre la salud^{4,5}. Los análisis de coste-efectividad se caracterizan por medir los beneficios clínicos en unidades clínicas de efectividad (años de vida ganados, tasa de respuesta sostenida, reducción de la incidencia de una enfermedad, disminución de la mortalidad). La principal limitación de estos análisis radica en que solamente son aplicables cuando se comparan dos opciones con resultados que se puedan medir en las mismas unidades de efectividad. La relación coste-efectividad incremental indica los costes adicionales frente a los beneficios extras de una alternativa terapéutica frente a otra (por ejemplo: terapia combinada frente a no tratamiento o monoterapia con interferon). Los análisis de coste-utilidad son similares a un estudio coste-efectividad, pero en la medida de los beneficios se valora además la calidad de vida, es decir, las preferencias o utilidades de los pacientes. El análisis coste-utilidad sirve para comparar intervenciones o programas sanitarios distintos, midiendo los beneficios en años de vida ajustados por calidad (AVAC o en

inglés QALY). El AVAC es un índice que tiene en cuenta la supervivencia y la calidad de vida, ya que un año de vida en estado de buena salud puede ser equivalente para el paciente a varios con mala salud.

Cuando los recursos (costes) y los efectos de su aplicación en la salud de los pacientes se producen en un periodo superior a un año, como en el caso de la hepatitis crónica C, debido a la lenta progresión de la enfermedad, se debe realizar una "actualización" de los valores monetarios al momento en que se realiza la evaluación mediante técnicas de matemáticas financieras (teniendo en cuenta la inflación y el riesgo). Existe un consenso en la necesidad de actualizar los costes que tendrían lugar en el futuro; sin embargo existe mucha controversia sobre la necesidad de actualizar los efectos de una intervención terapéutica sobre la salud, ya que se plantea si los resultados sobre la salud (por ejemplo: evitar la progresión de la enfermedad a cirrosis) que se consiguen en el futuro son menos valorados por el paciente que los obtenidos en el presente⁶.

La incertidumbre derivada de las premisas asumidas en el estudio debe ser manejada mediante un análisis de sensibilidad. Si existen fluctuaciones en las variables a medir en cuánto a los costes (por ejemplo entre hospitales) o los datos clínicos no son universalmente aceptados, se deberá realizar un análisis de sensibilidad que consiste en estudiar el impacto de modificaciones de las variables más relevantes entre rangos aceptables y comprobar la sensibilidad de dichos cambios en el resultado final con objeto de verificar la robustez o solidez del análisis^{7,8}.

Progresión de la hepatitis crónica C y costes asociados

La hepatitis crónica C es un grave problema sanitario y social ya que disminuye de forma importante la expectativa de vida de los pacientes y su progresión hacia estadios más avanzados conlleva unos costes asociados muy elevados. Además, la mortalidad provocada por la hepatitis C está incrementándose de forma dramática y puede superar en los próximos años a las muertes causadas por enfermedades tan agresivas como el SIDA⁹.

El horizonte analítico de los estudios farmacoeconómicos debería extenderse lo suficiente en el tiempo para analizar los principales resultados clínicos y económicos. En muchos casos, esto implicaría que los pacientes fueran seguidos durante toda su vida. En el caso de la hepatitis crónica C y debido a que

no se dispone de datos prolongados que permitan observar los cambios o beneficios en la supervivencia total de los pacientes, es necesaria la realización de un modelo que proyecte dichos datos en pacientes tratados y no tratados^{7,8}. De esta forma y utilizando un modelo epidemiológico de Markov ampliamente validado, se ha estudiado la historia natural de la enfermedad^{10,11} (Figura 1). El modelo analiza en una cohorte hipotética de pacientes, la evolución de la hepatitis crónica C desde los estadios iniciales hasta la aparición de complicaciones graves de la enfermedad, como cirrosis, cirrosis descompensada, trasplante hepático, desarrollo de hepatocarcinoma y muerte. Este modelo permite calcular el tiempo que los pacientes están en cada estadio y la supervivencia y, de esta forma, estimar los recursos utilizados y el coste del tratamiento.

Los costes médicos directos por año asociados a estas enfermedades pueden oscilar entre 643-4.802 euros para cirrosis descompensada, 4.634 euros para hepatocarcinoma, 98.566 euros para trasplante hepático y 3.786 euros en el tratamiento paliativo de estadios terminales de la enfermedad¹¹. Los economistas definen un coste como el consumo de un recurso que de otro modo se hubiera utilizado para otro propósito (concepto de coste-oportunidad). De este forma un coste evitado consecuencia de una menor progresión de la enfermedad por un tratamiento adecuado es igual a un beneficio.

Beneficios clínicos de la terapia combinada

El tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C han ido evolucionando en la última década. Inicialmente se utilizaba la monoterapia con interferon con un porcentaje de respuesta virológica entre el 6 y el 18%. Posteriormente se introdujo la ribavirina. La combinación de interferón alfa, 3 MU tres veces por semana y ribavirina 1000-1200 mg por día^{12,20,21} en pacientes no tratados previamente proporcionaba una respuesta virológica sostenida del 43% cuando se administraba durante 48 semanas. La respuesta virológica se modificaba según el genotipo: en pacientes con genotipo 1 era del 29% frente al 66-65% en los pacientes tratados con terapia combinada durante 24 y 48 semanas^{12,21}.

La combinación de peginterferon alfa-2b y ribavirina es, actualmente, la terapia de elección. Utilizando peginterferon a una dosis de 1,5 mcg/kg de peso corporal por semana y ribavirina (10,6 mg/Kg de peso corporal al día) durante 48 semanas, el 61% de los

Coste incremental por AVG (en euros)	Hepatitis C leve			Hepatitis C moderada		
	30	45	60	30	45	60
vs. TC 6 meses	5860	15891	64422	2092	4646	14551
vs. IFN 12 meses	2987	8516	36169	877	2170	7573

pacientes obtienen respuesta virológica sostenida frente al 47% de pacientes tratados con interferon alfa-2b y ribavirina²².

La respuesta virológica sostenida está directamente relacionada con el genotipo viral siendo más baja del 48% en los pacientes con genotipo 1 tratados con peginterferon y ribavirina (ambos fármacos dosificados según peso)²².

Una de las variables asociada a la respuesta es la adherencia al tratamiento por parte del paciente (pacientes que reciben como mínimo el 80% de los dos fármacos como mínimo durante el 80% de la duración del tratamiento), ya que la respuesta virológica sostenida se ve incrementada de forma importante, situándose en un 63% en caso de utilizar peginterferon y dosis optimizada de ribavirina²³.

Estudios farmacoeconómicos en pacientes con hepatitis crónica C no tratados previamente

Tratamiento con terapia combinada (IFN+R)

Se han publicado diversos estudios sobre la relación coste-efectividad de la terapia combinada con interferon más ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C realizado en Estados Unidos²⁴⁻²⁶, y en España²⁷⁻²⁹.

Todos ellos demuestran que el coste inicial del tratamiento combinado se ve recuperado en el tiempo por la prevención de casos futuros de cirrosis descompensada, trasplante hepático y carcinoma hepatocelular, y que la relación coste-efectividad de la terapia combinada durante 48 semanas (comparada con terapia combinada 24 semanas o interferon 48 semanas) prolonga la expectativa de vida y se encuentra en el rango de estrategias consideradas coste-efectivas²⁵. Además, la determinación basal del genotipo seguido de terapia combinada durante 48 semanas para pacientes con genotipo 1 y 24 semanas para el resto de los pacientes es la estrategia que produce el mayor índice

de respuesta virológica sostenida y la mayor efectividad con la mejor relación coste-efectividad. El mayor coste a lo largo de la vida del paciente tiene lugar en aquellos pacientes no tratados debido a la progresión de la enfermedad²⁶.

En un trabajo de nuestro grupo se analiza la relación coste-efectividad, la supervivencia y la calidad de vida que aporta la terapia combinada en comparación con otras alternativas terapéuticas (interferon en monoterapia o no tratamiento), utilizando la perspectiva del Sistema Nacional de Salud²⁹. Se estudiaron mediante un modelo de análisis de decisión, los costes del sistema sanitario español y los resultados terapéuticos de los estudios multicéntricos, seis estrategias basadas en la determinación del genotipo viral y la cuantificación del RNA-VHC: (1) terapia combinada durante 48 semanas; (2) terapia combinada durante 24 semanas y determinación de RNA a las 24 semanas; (3) terapia combinada 24 semanas y en aquellos pacientes con RNA negativo, mantenimiento de la terapia hasta 48 semanas; (4) terapia combinada durante 24 semanas para genotipo no 1 y 48 semanas para genotipo 1; (5) terapia combinada durante 24 semanas para genotipo no 1 y genotipo 1 con RNA positivo a las 24 semanas y prolongación de la terapia combinada para genotipo 1 y RNA-VHC negativo; (6) estudio del RNA a la semana 12, y en los pacientes con RNA negativo, terapia combinada 24 semanas para genotipo no 1 y 48 semanas para genotipo 1. Las conclusiones del estudio indican que la estrategia con mejor relación coste-efectividad es la determinación basal del genotipo y del RNA a las 24 semanas (estrategia 5, con una eficacia del 43%) por lo que esta debería utilizarse en la práctica habitual.

Expectativa de vida

La evolución de la enfermedad hepática a estadios más avanzados como cirrosis, cirrosis descompensada, trasplante hepático, hepatocarcinoma y muerte está relacionada con los distintos estadios de la enfermedad. Así la supervivencia de un paciente sano de 43 años sería de 34,2 años. La presencia de hepatitis crónica C leve reduce la expectativa de vida en 3,1 años y de una hepatitis moderada decrece la supervivencia en 9,2 años²⁷. Además, los pacientes con

Tabla 1. Coste-efectividad incremental (coste con 3% de descuento por año de vida ganado, AVG) de la terapia combinada IFN+R durante 12 meses según diferentes edades. TC 6 = terapia combinada 6 meses; IFN 12 = interferon alfa-2b 12 meses

Tabla 2.
Coste-efectividad incremental (coste con 3% de descuento por año de vida ganado, AVG) de la nueva terapia combina PEG+R frente a IFN+R según diferentes edades

Coste incremental por AVG (en euros)	30 años	45 años	60 años
Peg+R800 vs. IFN+R	4988	9386	24579
Peg+DOR vs. IFN+R	3212	6405	17743

estas patologías sufren limitaciones considerables en su actividad diaria con un aumento del absentismo laboral (costes indirectos) y en su vida social (calidad de vida y costes intangibles)³⁰.

Relación coste-efectividad

En un estudio realizado en nuestro país se observa que el tratamiento combinado (TC) durante 12 meses en un paciente de 30 años con hepatitis crónica C moderada prolonga la vida en 1,4-4,1 años en comparación con TC 6 o IFN 12, respectivamente. El efecto sobre la expectativa de vida en un paciente de 60 años es menor, con un incremento de 0,2 a 0,7 años cuando se compara TC 12 versus TC 6 ó IFN 12, respectivamente. El incremento de la supervivencia en pacientes con hepatitis crónica C leve es menor debido a la progresión más lenta de la enfermedad.

El análisis coste-efectividad incremental de TC 12 frente a TC 6 y a IFN 12 aparece en la Tabla 1. En ambos grupos, la relación coste-efectividad es más favorable cuánto más joven es el paciente a tratar. Este hecho unido a que cómo se ha visto anteriormente, la supervivencia con el tratamiento es mayor, demuestra la necesidad de administrar un tratamiento precoz inmediatamente después del diagnóstico para evitar la progresión de la enfermedad. En la hepatitis crónica C leve, con una evolución más lenta, la TC 12 meses presenta una relación coste-efectividad más favorable en los pacientes jóvenes. Sin embargo, en el tratamiento de la hepatitis crónica C moderada, con una progresión más rápida hacia estadios más costosos, la TC 12 meses es la alternativa terapéutica más eficiente independientemente de la edad al inicio del tratamiento.

Comparación con otras alternativas terapéuticas

Es necesario comparar la información del coste por año de vida ganado con otras medidas terapéuticas. Aunque es difícil establecer un límite para definir si un nuevo procedimiento tiene una relación coste-efectividad aceptable se ha considerado que un coste razonable por año de vida ganado para una nueva especialidad farmacológica equivale al coste anual estimado de los procedimientos que se consideran imprescindibles para la supervivencia, por ejemplo

la diálisis como tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica (26000 euros por año de vida ganado; datos de 1998)¹¹. El tratamiento combinado guarda una buena relación comparado con otras estrategias terapéuticas

Tratamiento con la nueva terapia estándar, peginterferon y ribavirina

Dos estudios, uno de Wong *et al.*³¹ en Estados Unidos y otro realizado³² en España han analizado la relación coste-efectividad del tratamiento combinado utilizando peginterferon y ribavirina.

En el trabajo del Wong³¹ se compara el tratamiento con peginterferon más ribavirina (dosis optimizadas según el peso del paciente) frente a interferon alfa-2b. La nueva terapia combinada, comparada con la ausencia de tratamiento, consigue un aumento de la expectativa de vida de 5 años. Sin utilizar ningún descuento, los costes ahorrados debido a la prevención de futuras complicaciones hepáticas compensan totalmente el coste de la terapia y suponen un ahorro neto de 1.200\$ por caso tratado durante toda la vida del paciente.

Con un descuento del 3%, la nueva terapia peginterferon más ribavirina comparada con la anterior, interferon más ribavirina, prolonga la esperanza de vida en 1 año y tiene un coste-efectividad (C/E) incremental de 3.600\$ por cada año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Para todos los subgrupos, el C/E incremental tuvo un valor máximo de 12.200\$ por AVAC, siendo el valor inferior 2.300\$ por AVAC para el subgrupo de genotipo 1 y de 12.200\$ para el subgrupo con alta carga viral (por encima de 2 millones de copias).

Todos estos valores de los cocientes C/E son inferiores a los valores de otras intervenciones médicas aceptadas (<50.000\$ - 100.000\$ por AVAC), por lo que la terapia combinada peginterferon más ribavirina a dosis optimizada según el peso del paciente puede considerarse coste-efectiva y prolonga la expectativa de vida. En el trabajo de Buti y cols.³², se compara el tratamiento con peginterferon más ribavirina a dosis fija de 800 mg (PEG+R800) y peginterferon más ribavirina con dosis optimizada según el peso del paciente (PEG+DOR) frente a interferon más ribavirina (IFN+R). La relación C/E incremental fue comparada con tratamientos imprescindibles para la supervivencia y aceptados por el SNS, como la hemodiálisis (26.600 euros por año de vida ganado; datos 2000). Con un descuento del 3% aplicado a los costes y a los beneficios en la salud, la relación C/E de Peg+R800 en todos los

pacientes frente IFN+R fue de 8.478 euros y para pacientes con genotipo 1, disminuyó hasta 5.797 euros. En todos los pacientes tratados con Peg+DOR frente IFN+R, el cociente C/E incremental fue notablemente inferior (5.739 euros); los mismos resultados se obtuvieron en pacientes con genotipo 1.

Para evaluar cómo la edad de inicio de la terapia modifica la relación C/E, las dos estrategias terapéuticas fueron aplicadas a tres grupos hipotéticos de pacientes: 30, 45 y 60 años. El coste por AVAC aumenta según aumenta la edad de inicio del tratamiento y con la utilización de peginterferon más ribavirina (en vez de interferon más ribavirina). Sin embargo, el cociente C/E en todos los grupos de edad no sobrepasó los 26.600 euros, previamente establecidos. En el grupo de 30 años, el cociente C/E incremental fue de 4.988 euros (Peg+R800 vs. IFN+R) y 3.212 euros (Peg+DOR vs. IFN+R). En el grupo de pacientes de 45 años, el cociente C/E incremental fue de 9.386 euros (Peg+R800 vs. IFN+R) y 6.405 euros (Peg+DOR vs. IFN+R). Finalmente, en el grupo de pacientes de 60 años fue de 24.579 euros (Peg+R800 vs. IFN+R) y 17.743 euros (Peg+DOR vs. IFN+R) (Tabla 2).

En el caso de pacientes con genotipo 1 y siguiendo la misma estratificación de los pacientes según la edad a la que iniciaron el tratamiento, en el grupo de 30 años, el cociente C/E incremental para los tratados con Peg+R800 *versus* IFN+R fue de 3.250 euros, mientras que el cociente C/E incremental para los tratados con Peg+DOR vs. IFN+R fue de 3.212 euros. El ratio C/E aumentó hasta 17.889 euros para el grupo de 60 años tratado con Peg+R800 *versus* IFN+R y fue de 17.743 euros para los tratados con Peg+DOR *versus* IFN+R.

Conclusiones

En los estudios realizados en pacientes con hepatitis crónica C, se demuestra que el tratamiento con la nueva terapia estándar, peginterferon alfa-2b más ribavirina, debería iniciarse lo más precozmente posible, especialmente en pacientes jóvenes en quienes puede verse afectada de forma más importante su expectativa de vida, ya que esta nueva terapia prolonga la vida de los pacientes con hepatitis crónica C y resulta, además, coste-efectiva; suponiendo, además, un importante avance terapéutico en pacientes coinfectados VIH y VHC.

Como consecuencia de su alta efectividad, la terapia combinada reduce significativamente las complicaciones graves producidas por la progresión de la en-

fermedad a estadios más avanzados y con peor pronóstico (cirrosis descompensada, trasplante hepático, hepatocarcinoma y muerte por fallo hepático) ofreciendo la oportunidad de evitar costes futuros y siendo, por tanto, la estrategia más efectiva en pacientes con hepatitis crónica C.

En resumen, tanto desde el punto de vista clínico como farmacoeconómico, la nueva terapia combinada es la alternativa más efectiva, independientemente de la edad del paciente y de su genotipo. Por esta razón, los nuevos pacientes con hepatitis C deberían ser tratados con peginterferon alfa-2b 1,5 mg/Kg más ribavirina a dosis optimizadas según el peso del paciente.

Bibliografía

1. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. *Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals*. Canada (1ª ed.) Ottawa: CCOHTA, 1994.
2. Commonwealth of Australia. Department of Health Housing and Community Services. *Guidelines for the pharmaceutical industry on preparation of submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: including submissions involving economic analysis*. Canberra: AGPS, 1992.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. Propuesta de estandarización de algunos aspectos metodológicos de los análisis coste-efectividad y coste-utilidad en la evaluación de las tecnologías y programas sanitarios. Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: febrero, 1994.
4. Antoñanzas F. Evaluación económica aplicada a los medicamentos: características y metodología. En: Sacristán JA, Badía X, Rovira J, eds. *Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores Médicos 1995:31-50.
5. Provenzale D. Economic considerations for the hepatologist. *Hepatology* 1999;29(6)suppl:13S-7S.
6. Antoñanzas F, Rovira J, Juárez C. El debate de la estandarización metodológica en la evaluación de proyectos sanitarios: el caso de la tasa de descuento. *Papeles de Economía Española* 1998;76:159-64.
7. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996;313:275-83.
8. Rovira J, Antoñanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *Pharmacoeconomics* 1995;8:245-52.
9. Liang, TJ. Combination therapy for hepatitis C infection. *N Engl J Med* 1998;339:1549-50.

10. Bennett WG, Inoue Y, Beck R, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon- α 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;127:855-65.
11. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. Coste-efectividad de la hepatitis crónica C con interferon alfa. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:161-8.
12. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niderau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
13. Sánchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:949-53.
14. Romeo R, Rumi MG, Donato MF, et al. Hepatitis C is more severe in drug users with human immunodeficiency virus infection. *J Viral Hepat* 2000;7:297-301.
15. Di Martino V, Ezenfis J, Tainturier MH, et al. Impact of HIV coinfection on the long-term outcome of HCV cirrhosis. 8th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Chicago, IL: Abstract 567, 2001.
16. Sabin CA, Telfer P, Phillips AN, Bhagani S, Lee CA. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis* 1997;175:164-8.
17. Palmon R, Tirelli R, Braun JF, et al. Hepatotoxicity associated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus and the effect of hepatitis B or C. *Hepatology* 2000;32:312A. Abstract 610.
18. Melvin DC, Lee JK, Belsey E, Arnold J, Murphy RL. The impact of co-infection with hepatitis C virus and HIV on the tolerability of antiretroviral therapy. *Aids* 2000;14:463-5.
19. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *Jama* 2000;283:74-80.
20. Davis GL, Esteban-Mur, R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.
21. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
22. Manns M, McHutchinson J, Gordon S, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, Goodman Z, Koury K, Ling M, Albrecht J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *The Lancet* 2001;358:958-65.
23. Peg-Intron / Rebetol summary of clinical documentation. Schering-Plough Research Institute.
24. Wong JB, Davis, GL, Pauker, SG. Cost-effectiveness of ribavirin / interferon alfa-2b after interferon relapse in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2000;108:366-73.
25. Wong JB, Poynard T, Ling M-H, Albrecht JK, Pauker SG. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alfa-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1524-30.
26. Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon α 2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999;30:1318-24.
27. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. Cost-effectiveness of combination therapy for naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;33:651-8.
28. Buti M, Fosbrook L, Casado MA, Esteban R. Cost-effectiveness of combination therapy for relapsers with chronic hepatitis C in Spain. *J Hepatol* 1999;30 Suppl. 1:138.
29. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. Which is the most cost-effective combination therapy strategy using interferon alfa-2b plus ribavirin for naive patients with chronic hepatitis C? *Clin Drug Invest* 2002;22:31-9.
30. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:209-12.
31. Wong JB, Siebert U, Manns MP, McHutchinson JG, Sroczynski G, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Rossol S. Cost-effectiveness of Ribavirin and Pegylated Interferon alfa-2b for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* (en prensa).
32. Buti M, Medina M, Casado MA, Medina M, Fosbrook L, Esteban R. A cost effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis c. *Alimentary Pharmacology* (en prensa).