

**TRATAMIENTOS PARA HEPATITIS C EN POBLACIÓN ADULTA FOCALIZANDO EN LOS
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PROPUESTOS EN LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE
LA ASOCIACIÓN ARGENTINA PARA EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES DEL
HÍGADO DE 2017 PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C**

Documento realizado en el marco del convenio:

Asesoramiento a la Secretaría de Promoción de la Salud, Prevención y Control de Riesgos.
Ministerio de Salud de la Nación en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y toma de decisiones
informadas por la evidencia

Junio 2017

Tratamientos para hepatitis c en población adulta focalizando en los esquemas de tratamiento propuestos en la guía de práctica clínica de la asociación argentina para el estudio de las enfermedades del hígado de 2017 para el tratamiento de la hepatitis c

Conclusiones

Evidencia de alta calidad sobre el uso de los esquemas libres de interferón propuestos por la Guía de práctica clínica de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado de 2017 para el tratamiento de la hepatitis C, ha demostrado altas tasas de respuesta viral sostenida en genotipos 1 y 4. En genotipos 2 y 3, y en subgrupos de pacientes de todos los genotipos la evidencia es de baja calidad, aunque se mantendría una elevada eficacia en comparación con esquemas con interferón.

Las guías de práctica clínica relevadas consideran a los esquemas libres de interferón como primera línea de tratamiento para todos los genotipos y subgrupos de pacientes. Las recomendaciones tienen algunas variaciones en las combinaciones de drogas o en los tiempos de duración del tratamiento. Reconocen que la principal limitante para el uso de estos esquemas es el alto costo de los medicamentos.

Las políticas de cobertura consultadas de países de altos ingresos y de algunos países de Latinoamérica contemplan el uso de esquemas libres de interferón. Los esquemas cubiertos difieren entre los diferentes sistemas de salud, con variabilidad en las drogas que lo componen y en los tiempos de tratamiento. En general, para cubrir estos medicamentos los sistemas de salud han negociado una reducción de precio con las empresas farmacéuticas y/o han establecido restricciones en la indicación en base criterios de priorización.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular en el mundo. Aproximadamente el 70-85% de todos los casos de carcinoma hepatocelular están relacionados con el VHC, y de estos el 90% tuvieron cirrosis previamente.^{1,2} En Argentina alrededor del 1,7% de la población está infectada con VHC, similar a la prevalencia de otros países de Latinoamérica.³

El VHC es un virus ARN que posee seis genotipos (1 a 6) con diferentes subtipos.³ La identificación del genotipo y su respectivo subtipo tiene implicancias pronósticas ya que presentan distinto grado de respuesta terapéutica. En Argentina un estudio mostró que el 70% de los pacientes con VHC tienen genotipo 1 (1b = 48% y 1a = 22%).⁴

La hepatitis C se transmite por vía sanguínea y tiene un período de incubación de 30 a 90 días. El 75-85% de los pacientes evolucionan a la fibrosis hepática a lo largo de décadas, con un riesgo muy variable de progresión a cirrosis (0,4-51%) y con muy baja probabilidad de curación espontánea.^{5,6} La fibrosis se clasifica en cuatro grados (F1-4) a través del puntaje METAVIR. Una vez establecida la cirrosis se estima un riesgo anual del 5% de descompensación (ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía, etc) y/o carcinoma hepatocelular.⁷ La supervivencia a cinco años para los pacientes con cirrosis compensada es de 90% en comparación con 50% para aquellos con cirrosis descompensada.⁸⁻¹⁰

El objetivo del tratamiento es curar la infección, la cual se define como ARN del VHC indetectable después de las 12 semanas de finalizado el tratamiento y se denomina respuesta virológica sostenida (RVS12). La infección desaparece en más del 99% de los pacientes con RVS12 y en pacientes sin cirrosis se asocia con resolución de la enfermedad hepática, reduciéndose el riesgo de complicaciones como la insuficiencia hepática y la hipertensión portal.^{11,12} En pacientes con cirrosis, en cambio, se mantiene el riesgo de complicaciones potencialmente mortales.

De acuerdo a la historia de tratamiento se clasifica a los pacientes en naïve (sin tratamiento previo) o experimentados (que recibieron tratamiento previo).

Hasta el 2011, la combinación de interferón peguilado más ribavirina (PR) durante 24 o 48 semanas fue el tratamiento aprobado para la infección crónica por VHC. Presenta una RVS12 de 40-60% para pacientes con genotipo 1 y de 70-90% en pacientes con genotipos 2 y 3. El PR tiene efectos adversos frecuentes y está contraindicado en cirrosis descompensada. En el 2011, se aprobaron la primera generación de drogas antivirales de acción directa, como telaprevir o boceprevir, que tenían como objetivo la inhibición de la serina proteasa NS3-4a del VHC. Estas drogas asociadas a PR lograron RVS12 mayores al 80%.¹³⁻¹⁵ A partir del año 2014 se aprobaron nuevos antivirales de acción directa como sofosbuvir (SOF), simperevir (SIM),

daclatasvir (DCV), ledipasvir (LDV), asunaprevir, dasabuvir, paritaprevir y ombitasvir que requieren un menor tiempo de tratamiento y tienen mejor tolerabilidad. Esto generó esquemas de tratamiento con asociación de antivirales de acción directa de última generación que no contienen interferón, con el objeto de aumentar la eficacia, reducir los eventos adversos y disminuir el tiempo de tratamiento.

Guía de práctica clínica de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado 2017

La Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH) publicó en 2012 las primeras guías de práctica clínica (GPC) sobre el tratamiento de VHC, y en 2014 publicó un Consenso Argentino de Hepatitis C. Actualmente ha realizado una guía de práctica clínica sobre *“Esquemas libres de interferón: indicaciones de tratamiento 2017”*, en la que establece las indicaciones de los nuevos esquemas disponibles en Argentina según los distintos subgrupos de pacientes: genotipo, subtipo, presencia de cirrosis, tratamiento contra HCV y otros subgrupos especiales.

La guía considera a los esquemas libres de interferón como primera elección de tratamiento de VHC y su *indicación* es a todos los pacientes con VHC naïve o no respondedores a un tratamiento previo, que quieran ser tratados y no tengan contraindicaciones. No se recomienda en pacientes con expectativa de vida limitada que no pueda ser mejorada con la resolución de la infección por VHC.

Establece *grupos de riesgo* en los que el tratamiento debería ser considerado de manera prioritaria sin demora:

- Fibrosis significativa (F2, F3 o F4), avanzada o cirrosis, incluyendo pacientes descompensados:
 - Cirrosis descompensada con indicación de trasplante hepático con MELD ≥ 18 : deben ser trasplantados primero y tratados luego
 - Cirrosis descompensada con indicación de trasplante hepático con MELD < 18 con un tiempo de espera > 6 meses: pueden ser tratados en lista de espera.
- Manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas, por ejemplo: crioglobulinemia, nefropatía relacionada a complejos inmunes, linfoma de células B, diabetes, porfiria cutánea tarda, otras.
- Recurrencia post trasplante hepático.
- Trasplante de otros órganos sólidos o en lista de espera de trasplante.
- Hepatitis C aguda.

- Alto riesgo de transmitir el HCV: pacientes en hemodiálisis, personal de la salud que realiza procedimientos invasivos, mujeres en edad fértil con deseo de embarazo, uso de drogas ilícitas en forma endovenosa en actividad.

En la Argentina se encuentran disponibles cinco esquemas libres de interferón:

- Sofosbuvir + Ledipasvir (SOF/LDV). Un comprimido coformulado de sofosbuvir (400 mg) y ledipasvir (90 mg) una vez por día.
- Sofosbuvir + Daclatasvir (SOF/DCV). Un comprimido de sofosbuvir (400 mg) y un comprimido de daclatasvir (60 mg) una vez por día.
- Sofosbuvir + Simeprevir (SOF/SIM). Un comprimido de sofosbuvir (400 mg) y un comprimido de simeprevir (150 mg) una vez por día.
- Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir/Dasabuvir (3D). Un comprimido coformulado de ombitasvir (12.5 mg), paritaprevir (75 mg) y ritonavir (50 mg) una vez por día, y un comprimido de dasabuvir (250 mg) dos veces por día.
- Grazoprevir + Elbasvir (GZR/EBR). Un comprimido coformulado de grazoprevir (100 mg) y elbasvir (50 mg) una vez por día.

La guía determina para cada subgrupo esquemas *recomendados y alternativos*. Cuando existe más de un esquema recomendado, establece que no existe priorización o jerarquía de evidencia científica entre los mismos, por lo que podría utilizarse cualquiera de ellos siempre y cuando no existan contraindicaciones con alguna de las drogas.

2. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de los esquemas libres de interferón según las indicaciones de la guía “Esquemas libres de interferón: indicaciones de tratamiento 2017” de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado.

Realizar una estimación general de los casos esperados de Hepatitis C en Argentina para cada uno de los distintos Genotipos.

3. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

4. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron dos RS con meta-análisis en red, 17 ECAs, cinco GPC, siete políticas de cobertura.

Revisiones sistemáticas y meta-análisis en red

Al no existir estudios comparativos cabeza a cabeza entre la mayoría los esquemas terapéuticos disponibles se incluyeron dos RS con meta-análisis en red.

La OMS publicó en 2016 una RS que incluyó 71 estudios sobre diferentes tratamientos para VHC (no incluyeron el esquema GZR/EBR).¹⁶ Realizaron meta-análisis en red para los genotipos 1 y 4 donde se observó que todos los esquemas libres de interferón fueron más eficaces que los esquemas con interferón, resultado que se mantuvo en el análisis de sensibilidad (evidencia de moderada a muy baja calidad). No encontraron diferencias entre los distintos esquemas libres de interferón estudiados. No pudieron realizar meta-análisis para los otros genotipos por falta de datos. A continuación se exponen los resultados globales del meta-análisis para los genotipos 1 y 4 según su historia de tratamiento previo. El resto de los resultados según genotipo y subgrupo se exponen en las tablas de resultados (**Ver Anexo**).

Pacientes con VHC naïve genotipos 1 y 4

Esquema	N	RVS12 (IC 95%)
PR	1564	46,86 (41,87 a 51,86)
TVR+PR	641	76,47 (70,21 a 82,74)
SOF/LDV	1028	97,65 (96,03 a 99,26)
SOF/DCV	195	98,35 (96,14 a 100,00)
3D	1399	96,99 (95,19 a 98,78)
SOF/SIM	40	97,32 (90,35 a 100,00)

RVS12: respuesta virológica sostenida a las 12 semanas post tratamiento; PR: peg-interferón + ribavirina; TVR: telaprevir; SOF/LDV: sofosbuvir + ledipasvir; SOF/DCV: sofosbuvir + ledipasvir; 3D: Ombitasvir + Paritaprevir + ritonavir + Dasabuvir; SOF/SIM: sofosbuvir + simeprevir.

Pacientes con VHC no respondedores a tratamientos previos genotipos 1 y 4

Esquema	N	RVS12 (IC 95%)
PR	592	21,70 (15,19 a 28,20)
TVR+PR	650	59,37 (49,97 a 68,78)
SOF/LDV	412	97,88 (95,64 a 100,00)
SOF/DCV	87	98,10 (94,82 a 100,00)
3D	745	97,26 (94,98 a 99,54)
SOF/SIM	127	93,96 (89,65 a 98,27)

RVS12: respuesta virológica sostenida a las 12 semanas post tratamiento; PR: peg-interferón + ribavirina; TVR: telaprevir; SOF/LDV: sofosbuvir + ledipasvir; SOF/DCV: sofosbuvir + ledipasvir; 3D: Ombitasvir + Paritaprevir + ritonavir + Dasabuvir; SOF/SIM: sofosbuvir + simeprevir.

Una revisión sistemática y meta-análisis en red de la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías (CADTH, del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de 2016 incluyó 77 estudios que evaluaron diferentes tratamientos para VHC.¹⁷ Para el genotipo 1 evidenciaron que los esquemas SOF/LDV, SOF/DCV y 3D fueron superiores a los esquemas con interferón, tanto en pacientes naïve como no respondedores a tratamientos previos. No encontraron diferencias entre los distintos esquemas estudiados. Para los genotipos restantes no incluyeron los esquemas estudiados en el la guía de la AAEEH 2017.

Pacientes con VHC naïve genotipos 1

Esquema	RR (IC 95%) de RVS12
PR	referencia
SOF/LDV	1,86 (1,69 a 2,05)
SOF/DCV	1,85 (1,38 a 2,08)
3D	1,86 (1,55 a 2,07)

SOF/SIM	1,74 (0,98 a 2,01)
---------	--------------------

RVS12: respuesta virológica sostenida a las 12 semanas post tratamiento; PR: peg-interferón + ribavirina; SOF/LDV: sofosbuvir + ledipasvir; SOF/DCV: sofosbuvir + ledipasvir; 3D: Ombitasvir + Paritaprevir + ritonavir + Dasabuvir; SOF/SIM: sofosbuvir + simeprevir.

Pacientes con VHC no respondedores a tratamientos previos genotipos 1

Esquema	RR (IC 95%) de RVS12
PR	referencia
SOF/LDV	3,69 (3,28 a 4,14)
3D	3,67 (2,31 a 4,17)
SOF/SIM	3,52 (2,25 a 4,10)

RVS12: respuesta virológica sostenida a las 12 semanas post tratamiento; PR: peg-interferón + ribavirina; SOF/LDV: sofosbuvir + ledipasvir; 3D: Ombitasvir + Paritaprevir + ritonavir + Dasabuvir; SOF/SIM: sofosbuvir + simeprevir.

Guías de Práctica Clínica

Las GPC de la Asociación Americana de Estudios del Hígado (AASLD, del inglés *American Association for the Study of Liver Diseases*) de 2017¹⁸, de la Asociación Europea para el Estudio de Enfermedades del Hígado (EASL, del inglés *European Association for the Study of the Liver*) de 2016¹⁹, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016¹⁶ y del Ministerio de Salud de Chile de 2015²⁰ consideran como primera línea de tratamiento a los esquemas libres de interferón para todos los genotipos, subtipos y subgrupos de hepatitis C debido a su mayor eficacia, menores eventos adversos y menor duración del tratamiento en comparación con los tratamientos con interferón. La GPC de la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías al SUS (CONITEC) de Brasil de 2017²¹ considera los esquemas libres de interferón como primera línea para todas de las indicaciones, excepto para el genotipo 3; para el genotipo 2 dispone como elección al esquema sofosbuvir más ribavirina.

Los esquemas recomendados por las GPC a los distintos subgrupos tienen algunas variaciones en comparación con la guía de la AAEEH 2017, con respecto a las combinaciones, los tiempos o la adición de otros antivirales como la RBV (ver Tabla de Resultados); estas variaciones se deben en su mayoría a la disponibilidad de los medicamentos en las distintas regiones.

Todas las GPC reconocen que el alto costo de los esquemas libres de interferón es la principal limitante para su uso. Esto, sumado a la alta prevalencia de la enfermedad hace que el impacto presupuestario de los esquemas libres de interferón sea muy elevado en países de medianos y bajos ingresos, impidiendo su utilización en forma masiva. La GPC de la OMS incluye un estudio de impacto presupuestario en Brasil que estimó que el tratar a todas las personas diagnosticadas con VHC costaría más de tres mil millones de dólares.¹⁶ Para poder cubrir estos medicamentos muchos sistemas de salud han negociado de manera confidencial una reducción de precios con las empresas farmacéuticas; la GPC de la AASLD menciona que la media de descuento en relación al precio de venta al público a las aseguradoras estadounidenses fue 22% en 2014 y 46% en 2015.¹⁸

Las GPC de la OMS y del Ministerio de Salud de Chile establecen que, si al momento de incorporarse estas drogas al sistema de salud hubiera barreras de acceso para su uso por disponibilidad o precio, debería priorizarse el tratamiento a grupos de riesgo, los cuales son similares a los establecidos en la guía AAEEH 2017.^{16,20}

Políticas de Cobertura

Los detalles de la cobertura de diferentes sistemas de salud en relación a las recomendaciones de la guía AAEEH 2017 se muestran en las tablas incluidas en el **Anexo**.

La aseguradora privada estadounidense Aetna cubre todos los esquemas libres de interferón recomendados por la guía para todos los subgrupos de pacientes.²²

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*), cubren esquemas libres de interferón para todos los subgrupos de VHC.²³⁻²⁷ Los informes de NICE mencionan acuerdos de precio confidenciales con las empresas farmacéuticas. La indicación de estos esquemas es restringida a pacientes con VHC crónica con fibrosis significativa (METAVIR ≥ 3). En caso de VHC no respondedor a tratamiento previo y cirrosis, se restringe la indicación a aquellos con criterios explícitos de bajo riesgo de progresión clínica y no experimentados previamente a antivirales de acción directa.

El Gobierno de Ontario cubre los esquemas libres de interferón para todos los subgrupos de VHC.²⁸ Indican el tratamiento, indicado por un especialista experimentado, en casos de VHC crónico (certificado por dos mediciones cuantitativas de ARN con seis meses de diferencia) con fibrosis estadio F2 o mayor, o en casos seleccionados con estadio menor a F2 que tengan riesgo aumentado, como coinfección con VIH o VHB, post trasplante de órganos o manifestaciones extrahepáticas.

En Latinoamérica, los sistemas de salud de Brasil²¹ y México²⁹ cubren algunos esquemas libres de interferón para la mayoría de los subgrupos de VHC en pacientes con fibrosis F3 o F4; el CONITEC menciona un acuerdo de precio como condición para la inclusión de estos medicamentos al SUS. Uruguay brinda cobertura de SOF/LDV con criterios restrictivos a pacientes con genotipo 1 y cirrosis, o en aquellos con coinfección con VIH o VHB.³⁰ En Chile, a pesar de que la GPC del Ministerio de Salud expone la elevada eficacia de los esquemas libres de interferón, no están incluidos en el listado de prestaciones específicas de 2016.³¹

Los esquemas libres de interferón cubiertos por los sistemas de salud tienen diferencias en los medicamentos o tiempos de tratamiento en comparación con la guía de la AAEEH 2017, lo que podría deberse a la elección de los esquemas según los diferentes acuerdos de precio.

En Argentina los esquemas libres de interferón no se encuentran incluidos en el Programa Médico Obligatorio (PMO) ni se recupera por el Sistema Único de Reintegros (SUR).^{32,33} El SUR establece reintegro para el tratamiento estándar actual (interferón, ribavirina y/o un antiviral de acción directa de primera generación [telaprevir o boceprevir]), criterios de indicación y priorización. Indica el tratamiento antiviral a pacientes con fibrosis hepática grados 3 o 4, o pacientes trasplantados no hepáticos independientemente del estadio de fibrosis. A su vez, establece los siguientes criterios de priorización: coinfección con VIH, pacientes con indicación de trasplante, recurrencia post-trasplante, manifestaciones extrahepáticas significativas o aquellos pacientes con alto grado de contagio (drogadictos EV activos, embarazo, hemodiálisis) (Anexo 3 de la resolución 400/2016).

Costos

El precio de lista de los esquemas libres de interferón disponibles en Argentina por 12 semanas de tratamiento es similar entre los diferentes esquemas:

Esquema	Pesos argentinos	Dólares estadounidenses (30/mayo/2017)
Sofosbuvir + Ledipasvir	831.946	51.355
Sofosbuvir + Daclatasvir	738.314	45.575
Sofosbuvir + Simeprevir	823.150	50.812
3D	831.341	51.317
Grazoprevir + Elbasvir	804.020	49.631

Estudios de eficacia primarios

Sofosbuvir + Ledipasvir (SOF/LDV).

Se identificaron cuatro ECAs que evaluaban el esquema fijo SOF/LDV con o sin RBV en pacientes con VHC genotipo 1.

El primer ECA (estudio ION 3) publicado por Kowdley y col.³⁴ en el 2014 seleccionó pacientes naïve no cirróticos y aleatorizó 647 pacientes a tres grupos: SOF/LDV 8 semanas con o sin RBV y SOF/LDV 12 semanas. El 80% de los sujetos presentaba infección por el genotipo 1. La RVS12 fue 94% (202/215) con SOF/LDV 8 semanas, 93% (201/216) con SOF/LDV+RBV 8 semanas y 96% (208/216) con SOF/LDV 12 semanas. SOF/LDV 8 semanas mostró ser no inferior a los otros dos grupos de tratamiento.

En el segundo ECA (estudio ION 1) publicado por Afdhal y col.³⁵ en el año 2014, se incluyeron 865 pacientes no experimentados cirróticos y no cirróticos, aleatorizados a cuatro grupos: SOF/LDV 12 semanas, SOF/LDV+RBV 12 semanas, SOF/LDV 24 semanas, o SOF/LDV+RBV 24 semanas. El 67% de los sujetos presentaba infección por el genotipo 1a. Las RVS12 fue 99% con SOF/LDV 12 semanas; 97% con SOF/LDV+RBV 12 semanas; 98% con SOF/LDV 24 semanas y 99% SOF/LDV+RBV 24 semanas.

El tercer ECA (Estudio ION 2) publicado en el 2014 por Afdhal y col.³⁶, se seleccionaron 440 pacientes cirróticos y no cirróticos experimentados con PegIFN, telaprevir o boceprevir. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir SOF/LDV o SOF/LDV+RBV por 12 semanas o 24 semanas. El 79% de los sujetos presentaba infección por el genotipo 1a. La RVS12 fue alta en todos los grupos: 94% con SOF/LDV 12 semanas; 96% con SOF/LDV+RBV 12 semanas; 99% con SOF/LDV 24 semanas, y 99% con SOF/LDV+RBV 24 semanas.

El cuarto estudio (estudio ION-4) publicado por Naggie y col. en 2015, incluyeron 335 pacientes con VHC y coinfección con VIH, de los cuales 55% eran experimentados a otros tratamientos para VHC y 20% tenían cirrosis.

Sofosbuvir + Daclatasvir (SOF/DCV)

Sulkowski y col.³⁷ publicaron en el 2014 un ECA que evaluó SOF/DCV en 167 pacientes con VHC genotipo 1 sin cirrosis, experimentados y no experimentados. Se aleatorizaron a recibir SOF/DCV o SOF/DCV+RBV. La RVS24 en ambos grupos fue 100% en pacientes sin tratamiento previo y 95% en pacientes experimentados.

Wyles y col. publicaron en 2015 un estudio (estudio ALLY-2) en el que incluyeron 203 pacientes con VHC y coinfección con VIH, tanto no experimentados (n 151) como experimentados (n 52). Los pacientes no experimentados fueron aleatorizados a recibir SOF/DCV 8 o 12 semanas; el

grupo experimentado recibió SOF/DCV 12 semanas. La RVS12 fue 97.0% en no experimentados con SOF/DCV 12 semanas, 76.0% en no experimentados con SOF/DCV 8 semanas y 98.1% en experimentados con SOF/DCV 12 semanas.

Sofosbuvir + Simeprevir (SOF/SIM)

Lawitz y col.³⁸ publicaron en el año 2014 un ECA (estudio COSMOS) que evaluó SOF/SIM durante 12 y 24 semanas con o sin RBV en 267 pacientes con VHC genotipo 1, tanto experimentados como no experimentados. La RVS12 fue 96% con SOF/SIM y 93% con SOF/SIM+RBV. Los pacientes naïve con cirrosis tuvieron una RVS12 de 93% con SOF/SIM con o sin RBV por 12 semanas, de 100% con SOF/SIM+RBV 24 semanas y de 93% con SOF/SIM 24 semanas.

Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir/Dasabuvir (3D)

Dore y col.³⁹ publicaron en 2015 un ECA (estudio MALACHITE 1 y 2) en el que aleatorizaron 3D con o sin RBV o telaprevir+PegIFN+RBV en pacientes con VHC genotipo 1 sin cirrosis, tanto naïve (n 311) como experimentados (n 148). En pacientes con genotipo 1a la RVS12 con 3D+RBV fue 97% y con telaprevir+PegIFN+RBV 82% ($p < 0,01$); en pacientes con genotipo 1b la RVS12 con 3D+RBV fue 99%, con 3D 98% y con telaprevir+PegIFN+RBV 78% ($p < 0,01$). El subgrupo de pacientes experimentados tuvieron una RVS12 de 99% con 3D y 66% con telaprevir+PegIFN+RBV ($< 0,001$). La tasa de discontinuación por eventos adversos fue menor con 3D (0-1% versus 8-11%, $p < 0,05$).

Dos ECAs publicados por Ferenci y col.⁴⁰ en el año 2014 (Estudio PEARL IV y PEARL III) evaluaron 3D+RBV en 419 pacientes con VHC genotipo 1 sin cirrosis y sin tratamiento previo. Aleatorizaron a los pacientes para recibir 3D+RBV o 3D por 12 semanas. En pacientes con VHC genotipo 1a, la RVS12 fue 97% en el grupo 3D+RBV y 90,2% en el grupo 3D. En los pacientes con VHC genotipo 1b, la RVS12 fue 99,5% con 3D+RBV y 99% con 3D.

Un ECA publicado por Feld y col.⁴¹ en el año 2014 (Estudio SAPHIRE-I) evaluó 3D+RBV en 631 pacientes con VHC genotipo 1 sin cirrosis y sin tratamiento previo. Aleatorizaron a dos grupos: 3D+RBV o placebo por 12 semanas. Para el análisis se utilizó un control histórico de pacientes con tratamiento con PegIFN+RBV o telaprevir+PegIFN+RBV. La RVS12 fue 96,2% 3D+RBV, la cual superior al control histórico.

Un ECA publicado por Hezode y col.⁴² en el año 2015 (Estudio PEARL-I) evaluó la seguridad y eficacia de 3D+RBV en pacientes con VHC genotipo 4 naïve y experimentados. Se aleatorizaron a dos grupos: 3D+RBV o 3D por 12 semanas. En pacientes naïve (n 135), la

RVS12 fue 91% con 3D y 100% con 3D+RBV. En pacientes experimentados (n 42) la RVS12 fue del 100%.

Un ECA publicado por Dore y col.³⁹ en el año 2015 (Estudio MALACHITE-II) evaluó 3D+RBV comparado con telaprevir+PegIFN+RBV en 148 pacientes VHC genotipo 1 sin cirrosis experimentados. Se aleatorizaron a dos grupos: 3D+RBV o telaprevir+PegIFN+RBV. La RVS12 fue 99% en el grupo 3D+RBV y 6% en el grupo telaprevir+PegIFN+RBV. La frecuencia de eventos adversos moderados y severos fue significativamente mayor en el grupo que recibió telaprevir.

Un ECA publicado por Zeuzem y col.⁴³ en el año 2014 (Estudio SAPPHERE-II) evaluó 3D+RBV en 394 pacientes con VHC genotipo 1 sin cirrosis y experimentados. Se aleatorizaron a los pacientes en dos grupos: 3D+RBV o placebo por 12 semanas. Para el análisis se utilizó un control histórico de pacientes que recibieron previamente PegIFN+RBV o telaprevir+PegIFN+RBV. La RVS12 fue 96,3% con 3D+RBV, superior al control histórico. Los efectos adversos más comunes fueron cefalea y fatiga y fue estadísticamente mayor en el grupo que recibió el tratamiento activo comparado con placebo.

Un ECA publicada por Andreone y col.⁴⁴ en el 2014 (Estudio PEARL-II) evaluó 3D con o sin RBV en 186 pacientes con VHC genotipo 1b sin cirrosis y experimentados. Se aleatorizaron a los participantes en dos grupos: 3D+RBV o 3D por 12 semanas. La RVS12 fue similar en ambos grupos (3D+RBV 96,6% versus 3D 100%).

Un ECA publicado por Poordad y col.³⁴ en el año 2014 (Estudio TURQUOISE-II) evaluó 3D+RBV por 12 o 24 semanas en 380 pacientes con VHC genotipo 1 cirróticos compensados naïve o experimentados. Independientemente de la historia de tratamiento y el genotipo, la RVS12 fue similar en ambos grupos (91,8% con tratamiento por 12 semanas y 95,9% con tratamiento por 24 semanas, p=0,09).

Grazoprevir + Elbasvir (GZR/EBR)

Zeuzem y col. publicaron en 2015 un ECA doble ciego en el que aleatorizaron 421 pacientes con VHC genotipos 1, 4 o 6 sin tratamientos previos a recibir GRZ/EBR o placebo.⁴⁵ El 91% era genotipo 1 y el 22% tenía cirrosis. La RVS-12 luego de GRZ/EBR fue 95% (IC 95%: 92% a 97%). No hubo diferencias en los eventos adversos serios en ambos grupos (2,8% versus 2,9%).

Estimación Casos esperados de Hepatitis C distribuidos por Genotipo

Se presenta a continuación una tabla donde se estiman los casos esperados de hepatitis C por año en relación a las notificaciones para el período comprendido entre los años 2000-2012 por región.

Casos Hepatitis C esperados cada 1000.000 habitantes por región y total país			
	Casos por año c/100.000 habitantes período 2000-2012 ¹	Población al 2010 ²	Casos esperados por año Hepatitis C por región
Centro	1.5	26,327,371	395
Cuyo	1.5	3,215,472	48
NEA	0.02	3,914,490	1
NOA	1	4,744,626	47
SUR	1.7	2,406,040	41
TOTAL PAIS		40,607,999	532

1. Las hepatitis virales en la Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Accedido el 02 junio 2017. http://www.msal.gov.ar/images/stories/ryc/graficos/0000000865cnt-2014-09_estado-hepatitis-virales-argentina.pdf
2. Censo 2010. Población por sexo, tasa de variación intercensal, según provincia. Años 2001 – 2010.

Estos datos de estimación de casos por año son coincidentes con los datos presentados en el mismo reporte en relación al promedio descartando los datos extremos para el período comprendido entre 2000-2012. Mediante los cuales se estima aproximadamente 511 nuevos casos por año.

Hay que hacer algunas consideraciones respecto a estas estimaciones que incluyen, el potencial subregistro de casos dado que la fuente de los mismos es el C2 del sistema de vigilancia, pero la cobertura y registro del mismo no es completa. Que pueden haber cambios en la situación epidemiológica desde el 2012 hasta la actualidad y que dados los datos de las distintas regiones, no encontramos una explicación plausible a la menor tasa de notificación en NEA atribuyendo la misma probablemente a características del sistema de vigilancia pero no a diferencias en el comportamiento de la Hepatitis C en las diferentes regiones del país.

Se resumen a continuación una serie de estudios de prevalencia de los distintos genotipos de Hepatitis C realizados en Argentina

Estudio	Ciudad	Población incluida	Prevalencia reportada por Genotipos (%)			
			G1	G2	G3	G4
Fainbom 2011¹		742	36%	6%	17%	4%
Arzeno 2009²	Mar del Plata	106	58%	11%	27%	4%
Barrabino 2009³	Córdoba	105	37%	58%	4%	1%
Mengarelli 2006⁴	Córdoba	82	30%	62%	5%	
Saez 2006⁵	Buenos Aires	1013	55%	28%	11%	1.5%
Ramadan 2006⁶	Santa Fe	105	72%	7%	21%	

1. Fainboim H, Paz S, Mammana L, Alvarez E, Bouzas MB. Subtipos de genotipo 1 de hepatitis C. Realidad en nuestro medio. Congreso Argentino de Hepatología 2011, Buenos Aires, Argentina.
2. Arzeno M, Bellusci N, Blanco M, Civetta E. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con hepatitis C. Congreso Argentino de Gastroenterología 2009, Buenos Aires, Argentina.
3. Barrabino ML, Bizarro L, German C, Ortiz GA. Análisis de los genotipos de virus C determinados en una unidad de hígado privada en la ciudad de Córdoba entre los años 2004 y 2008. Congreso Argentino de Hepatología 2009, Buenos Aires, Argentina.
4. Mengarelli S, Correa G, Farias A, Juri M, Cudola A, Guinard S, Frias M, Fay F. ¿Por qué el virus C en Cruz del Eje? Congreso Argentino de Gastroenterología 2006 Buenos Aires, Argentina.
5. Saez G, Matilla S, Schuman A. Distribución de genotipos del virus de la hepatitis C en la región metropolitana de Buenos Aires en el período 1996-2006. Congreso Argentino de Gastroenterología 2006, Buenos Aires, Argentina.
6. Ramadan A, Rossi L, Lura G, Weidmann S, Giuliano R, Barberio I, Garcia Camacho G, Yene C, Benetti S, Fay F. Prevalencia de Infección por HCV en Ru no, Santa Fe. Congreso Argentino de Hepatología 2006, Buenos Aires, Argentina.

Se estiman las siguientes prevalencias para los distintos genotipos en Argentina realizando un promedio ponderado basados en los estudios anteriores y extrapolando para aquellos valores para los cuales no se obtuvieron datos respetando la distribución reportada en cada uno de los estudios.

	Prevalencia estimada de la circulación de los distintos genotipos	Casos esperados de Hepatitis C por año distribuidos por Genotipo	Cantidad de casos esperados en relación al grado de fibrosis hepática*		
			Leve F0 – F1 (39%)	Moderada F2 – F3 (41%)	Severa F4 (20%)
Genotipo 1	56%	300 casos	117	123	60
Genotipo 2	25%	131 casos	51	54	26
Genotipo 3	16%	88 casos	34	36	18
Genotipo 4	2%	13 casos	5	5	3
TOTAL Casos		532 casos	207 casos	218 casos	106 casos

*Estimaciones propias en base a consulta de expertos

Costos estimados de tratamiento de hepatitis C por año tomando un valor aproximado de \$50.000 dólares por tratamiento

Tratamiento solo de los casos de fibrosis hepática severa	\$5.320.000 dólares anuales
Tratamiento de los casos de fibrosis severa + moderada	\$16.226.000 dólares anuales
Tratamiento de los casos de fibrosis severa + moderada + leve	\$26.600.000 dólares anuales

ANEXO – TABLAS DE RESULTADOS PARA LOS DISTINTOS ESQUEMAS TERAPÉUTICOS.

Tabla de Resultados 1. Genotipo 1a naïve.

		Naïve						
		Sin Cirrosis				Cirrosis Compensada		
		SOF/LDV x12s	SOF/DCV x12s	3D+RBV x12s	GZR/EBR x12s	SOF/LDV+RBV x12s	SOF/DCV+RBV x12	GZR/EBR x12s
Eficacia	RVS12 % (IC 95%)	97.65 (96.03 a 99.26)	98.35 (96.14 a 100.00)	96.99 (95.19 a 98.78)	92 (86 a 96)	97.88 (95.64 a 100.00)	98.10 (94.82 a 100.00)	
	RR (IC 95%) de RVS12 vs PR	2.10 (1.95 a 2.26)	2.12 (1.93 a 2.29)	2.08 (1.95 a 2.24)	?	2.41 (1.89 to 3.09)	?	?
Guías de Práctica Clínica	Ministerio de Salud de Chile	NM	Si	Si	NM	NM	Si	NM
	EASL	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
	AASLD	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
	OMS	Si	Si	Si? ²	NM	Si	Si	NM
Políticas de Cobertura Latinoaméric a	CONITEC	No	Si	Si	NM	No	Si	NM
	Garantías Explícitas en Salud	No	No	No	No	No	No	No
	Cuadro Básico de Medicamentos	Si	No	Si	No	Si	No	No
	Fondo Nacional de Recursos	No	No	No	No	Si	No	No
Otras Políticas de Cobertura	Ontario	Si	No	No	Si	Si	No	Si
	NICE	Si ¹	Si	Si	Si	Si	No	Si ³
	Aetna	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

1: por 8 semanas; 2: como alternativa; 3 sin especificar este subgrupo. Si y No: si presta o no cobertura del esquema para ese subgrupo; NM: no menciona.

Tabla de Resultados 2. Genotipo 1a no respondedores a tratamiento con peg-interferón + ribavirina.

		No Respondedores a PegIFN+RBV						
		Sin Cirrosis				Cirrosis Compensada		
		SOF/LDV+RBV x12	SOF/DCV x12	3D+RBV x12	GZR/EBR x12s	SOF/LDV+RBV x12	SOF/DCV+RBV x12	GZR/EBR x12s
Eficacia	RVS12 % (IC 95%)	97.88 (95.64 a 100.00)	98.10 (94.82 a 100.00)	97.26 (94.98 a 99.54)	?	97.88 ⁴ (95.64 a 100.00)	98.10 ⁴ (94.82 a 100.00)	?
	RR (IC 95%) de RVS12 vs PR	3.97 (3.34 a 4.82)	3.90 (2.37 a 4.84)	4.04 (3.41 a 4.89)	?	4.36 (1.28 to 16.72)	?	?
Guías de Práctica Clínica	Ministerio de Salud de Chile	NM	Si	Si	NM	NM	Si	NM
	EASL	Si	Si ²	Si	Si	Si	Si	Si
	AASLD	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
	OMS	Si	Si	Si? ³	NM	Si	Si	NM
Políticas de Cobertura Latinoamericana	CONITEC	No	Si	No	NM	No	Si	NM
	Garantías Explícitas en Salud	No	No	No	No	No	No	No
	Cuadro Básico de Medicamentos	Si	No	Si	No	Si	No	No
	Fondo Nacional de Recursos	No	No	No	No	Si ⁴	No	No
Otras Políticas de Cobertura	Ontario	Si ¹	No	No	Si	Si ⁵	No	Si
	NICE	Si ¹	No	Si	Si ⁴	Si ¹	No	Si ⁴
	Aetna	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

1: sin RBV; 2: con RBV; 3: como alternativa; 4: sin especificar estos subgrupos; 5: sin RBV x 24s. Si y No: si presta o no cobertura del esquema para ese subgrupo; NM: no menciona.

Tabla de Resultados 3. Genotipo 1a no respondedores a tratamiento con peg-interferón + ribavirina + inhibidor de la proteasa.

		No Respondedores a PegIFN+RBV+IP					
		Sin Cirrosis			Cirrosis Compensada		
		SOF/LDV+RBV x12	SOF/DCV+RBV x12	GZR/EBR+RBV x12	SOF/LDV±RBV x12o24	SOF/DCV±RBV x24	GZR/EBR+RBV x12
Eficacia	RVS12 % (IC 95%)	97.88 (95.64 a 100.00)	98.10 (94.82 a 100.00)	?	97.88 ² (95.64 a 100.00)	98.10 ² (94.82 a 100.00)	?
	RR (IC 95%) de RVS12 vs PR	3.77 (0.97 to 6.21)	?	5.51 (1.70 to 18.80)	4.36 (1.28 to 16.72)	?	?
Guías de Práctica Clínica	Ministerio de Salud de Chile	NM	Si	NM	NM	Si	NM
	EASL	Si	Si	No	Si	Si	No
	AASLD	Si	No	No	Si	No	No
	OMS	Si	Si	NM	Si	Si	NM
Políticas de Cobertura Latinoamericana	CONITEC	No	Si	NM	No	Si	NM
	Garantías Explícitas en Salud	No	No	No	No	No	No
	Cuadro Básico de Medicamentos	Si	No	No	Si	No	No
	Fondo Nacional de Recursos	No	No	No	Si ²	No	No
Otras Políticas de Cobertura	Ontario	Si ¹	No	Si	Si ¹	No	Si
	NICE	Si ¹	No	Si	Si ³	No	Si
	Aetna	Si	Si	Si	Si	Si	Si

1: sin RBV; 2: sin especificar estos subgrupos; 3: sin RBV x 12s. Si y No: si presta o no cobertura del esquema para ese subgrupo; NM: no menciona.

Tabla de Resultados 4. Genotipo 1b naïve.

		Naïve								
		Sin Cirrosis				Cirrosis Compensada				
		SOF/LDV x12s	SOF/DCV x12s	SOF/SIM x12	3D x12s	GZR/EBR x12s	SOF/LDV x12s	SOF/DCV+RBV x12	3D x12	GZR/EBR R x12
Eficacia	RVS % (IC 95%)	97.65 (96.03 a 99.26)	98.35 (96.14 a 100.00)	97.32 (90.35 a 100.00)	96.99 (95.19 a 98.78)	99 (95 a 100)	97.65 ⁵ (96.03 a 99.26)	98.35 ⁵ (96.14 a 100.00)	96.99 ⁵ (95.19 a 98.78)	?
	RR (IC 95%) RVS vs PR	1.89 (1.58 to 2.34)	1.90 (1.28 to 2.21)	1.80 (0.80 to 2.19)	1.86 (1.43 to 2.33)		2.41 (1.89 to 3.09)	?	?	?
Guías de Práctica Clínica	Ministerio de Salud de Chile	NM	Si	Si	Si	NM	NM	Si	Si	NM
	EASL	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si ⁴	Si	Si
	AASLD	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
	OMS	Si	Si	Si? ²	Si? ²	NM	Si ³	Si	Si ²	NM
Políticas de Cobertura Latinoamericana	CONITEC	No	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	No
	Garantías Explícitas en Salud	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Cuadro Básico de Medicamentos	Si	No	Si	Si	No	Si	No	Si	No
	Fondo Nacional de Recursos	No	No	No	No	No	Si	No	No	No
Otras Políticas de Cobertura	Ontario	Si	No	No	No	Si	Si	No	No	Si
	NICE	Si ¹	Si	No	Si	Si	Si	No	Si	Si ⁵
	Aetna	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

1: 8 semanas; 2: como alternativa a otro esquema; 3: con RBV x12s o sin RBV x24s; 4: sin RBV; 5: sin especificar estos subgrupos. Si y No: si presta o no cobertura del esquema para ese subgrupo; NM: no menciona.

Tabla de Resultados 5. Genotipo 1b no respondedores a tratamiento con peg-interferón + ribavirina.

		No Respondedores a PegIFN+RBV								
		Sin Cirrosis					Cirrosis Compensada			
		SOF/LDV x12s	SOF/DCV x12s	SOF/SIM x12	3D x12s	GZR/EBR x12s	SOF/LDV+RBV x12	SOF/DCV+ RBV x12	3D x12s	GZR/EBR x12
Eficacia	RVS % (IC 95%)	97.88 (95.64 a 100.00)	98.10 (94.82 a 100.00)	93.96 (89.65, 98.27)	97.26 (94.98 a 99.54)	?	97.88 ¹ (95.64 a 100.00)	98.10 ¹ (94.82 a 100.00)	97.26 ¹ (94.98 a 99.54)	?
	RR (IC 95%) RVS vs PR	3.97 (3.34 a 4.82)	3.90 (2.37 a 4.84)	3.73 (2.45 a 4.70)	4.04 (3.41 a 4.89)	?	4.36 (1.28 to 16.72)	?	?	?
Guías de Práctica Clínica	Ministerio de Salud de Chile	NM	Si	Si	Si	NM	NM	Si	Si	NM
	EASL	Si ²	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
	AASLD	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si ⁵	Si	Si
	OMS	Si	Si	Si ³	Si ³	NM	Si	Si	Si ³	NM
Políticas de Cobertura Latinoamericana	CONITEC	No	Si	No	No	No	No	Si	No	No
	Garantías Explícitas en Salud	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Cuadro Básico de Medicamentos	Si	No	Si	Si	No	Si	No	Si	No
	Fondo Nacional de Recursos	No	No	No	No	No	Si ¹	No	No	No
Otras Políticas de Cobertura	Ontario	Si	No	No	No	Si	Si ⁴	No	No	Si
	NICE	Si	Si	No	Si	Si ¹	Si ⁵	No	Si ²	Si ¹
	Aetna	Si	Si	Si	Si ²	Si	Si	Si	Si ³	Si

1: sin especificar estos subgrupos; 2: más RBV; 3: como alternativa a otro esquema; 4: sin RBV x24; 5: sin RBV. Si y No: si presta o no cobertura del esquema para ese subgrupo; NM: no menciona.

Tabla de Resultados 6. Genotipo 1b no respondedores a tratamiento con peg-interferón + ribavirina + inhibidor de la proteasa.

		NR a PegIFN+RBV+IP		
		SOF/LDV+RBV x12	SOF/DCV+RBV x12	GZR/EBR x12
Eficacia	RVS % (IC 95%)	97.88 (95.64 a 100.00)	98.10 (94.82 a 100.00)	?
	RR (IC 95%) RVS vs PR	?	?	?
Guías de Práctica Clínica	Ministerio de Salud de Chile	NM	Si	NM
	EASL	Si	Si	No
	AASLD	Si	No	No
	OMS	Si	Si	NM
Políticas de Cobertura Latinoamérica	CONITEC	No	Si	No
	Garantías Explícitas en Salud	No	No	No
	Cuadro Básico de Medicamentos	Si	No	No
	Fondo Nacional de Recursos	NM	NM	NM
Otras Políticas de Cobertura	Ontario	Si ¹	No	Si
	NICE	Si ¹	Si ²	Si ²
	Aetna	Si	Si	Si

1: sin RBV; 2: sin especificar estos subgrupos. **Si** y **No**: si presta o no cobertura del esquema para ese subgrupo; NM: no menciona.

Tabla de Resultados 7. Genotipo 2 naïve y no respondedores a tratamiento previo.

		Naïve y No Respondedores a PegIFN+RBV		No Respondedores a SOF+RBV	
		Sin Cirrosis	Cirrosis Compensada	Sin Cirrosis	Cirrosis Compensada
		SOF/DCV x12s	SOF/DCV x20	SOF/DCV±RBV x24	SOF/DCV±RBV x24
Eficacia	RVS % (IC 95%)	100.0 (71.50 a 100.00)	100.0 (71.50 a 100.00) ⁴	80.00 (28.40 a 99.50)	80.00 (28.40 a 99.50) ⁴
	RR (IC 95%) RVS vs PR	?	?	?	?
Guías de Práctica Clínica	Ministerio de Salud de Chile	No	No	No	No
	EASL	Si	Si	No ²	No ²
	AASLD	Si ¹	Si ¹	SI	SI
	OMS	Si ¹	Si ¹	NM	NM
Políticas de Cobertura Latinoamérica	CONITEC	No ²	Si	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud	No	No	No	No
	Cuadro Básico de Medicamentos	No	No	No	No
	Fondo Nacional de Recursos	No	No ²	No	No ²
Otras Políticas de Cobertura	Ontario	Si	No	No	No
	NICE	No	No	No	No
	Aetna	Si	Si	Si	Si

1: como alternativa (otro esquema como 1ª línea); 2: indican otro esquema; 3: sin RBV x12s; 4: sin especificar estos subgrupos. Si y No: si presta o no cobertura del esquema para ese subgrupo; NM: no menciona.

Tabla de Resultados 8. Genotipo 3 naïve.

		Naïve		
		Sin Cirrosis	Cirrosis Compensada	
		SOF/DCV x12s	SOF/DCV+RBV x24	SOF/GZR/EBR x12
Eficacia	RVS % (IC 95%)	96.00 (92.50 a 99.60)	83.90 (73.60 a 94.10)	?
	RR (IC 95%) RVS vs PR	1.38 (1.23 to 1.53)	?	?
Guías de Práctica Clínica	Ministerio de Salud de Chile	No	No	No
	EASL	Si	Si	No
	AASLD	Si	Si	No
	OMS	Si	No ¹	NM
Políticas de Cobertura Latinoamérica	CONITEC	No	No	No
	Garantías Explícitas en Salud	No	No	No
	Cuadro Básico de Medicamentos	No ¹	No	No
	Fondo Nacional de Recursos	No	No ¹	No ¹
Otras Políticas de Cobertura	Ontario	Si	Si ²	No
	NICE	No	No	No
	Aetna	Si	No	No

1: indican otro esquema; 2: x12s. Si y No: si presta o no cobertura del esquema para ese subgrupo; NM: no menciona.

Tabla de Resultados 9. Genotipo 3 no respondedores a tratamiento previo.

		No Respondedores a PegIFN+RBV			No Respondedores a SOF+RBV	
		Sin Cirrosis	Cirrosis Compensada		Sin Cirrosis	Cirrosis Compensada
		SOF/DCV+RBV x12	SOF/DCV+RBV x24	SOF/GZR/EBR x12	SOF/DCV+RBV x24	SOF/DCV+RBV x24
Eficacia	RVS % (IC 95%)	91.50 (85.60 a 97.40)	91.50 (85.60 a 97.40) ¹	?	?	?
	RR (IC 95%) RVS vs PR	1.54 (1.31 to 1.67)	?	?	?	?
Guías de Práctica Clínica	Ministerio de Salud de Chile	No	No	No	No	No
	EASL	Si	Si	No	No ⁴	No ⁴
	AASLD	Si ²	Si ³	Si	Si	Si
	OMS	NM	NM	NM	NM	NM
Políticas de Cobertura Latinoamérica	CONITEC	No	No	No	No	No
	Garantías Explícitas en Salud	No	No	No	No	No
	Cuadro Básico de Medicamentos	No	No	No	No	No
	Fondo Nacional de Recursos	No	No ⁴	No ⁴	No	No ⁴
Otras Políticas de Cobertura	Ontario	Si ²	Si ⁵	No	Si ²	Si ⁵
	NICE	No	No	No	No	No
	Aetna	No	No	No	No	No

1: sin especificar estos subgrupos; 2: sin RBV; 3: como alternativa (otro esquema como 1ª línea); 4: indican otro esquema; 5: x12s. Si y No: si presta o no cobertura del esquema para ese subgrupo; NM: no menciona.

Tabla de Resultados 10. Genotipo 4 naïve.

		Naïve					
		Sin Cirrosis			Cirrosis Compensada		
		SOF/LDV x12s	SOF/DCV x12s	GZR/EBR x12s	SOF/LDV x12s	SOF/DCV x12s	GZR/EBR x12s
Eficacia	RVS % (IC 95%)	97.88 (95.64 a 100.00)	98.10 (94.82 a 100.00)	100 (82 a 100)	97.88 ¹ (95.64 a 100.00)	98.10 ¹ (94.82 a 100.00)	?
	RR (IC 95%) RVS vs PR	2.10 (1.95 a 2.26)	2.12 (1.93 a 2.29)	?	?	?	?
Guías de Práctica Clínica	Ministerio de Salud de Chile	No	No	No	No	No	No
	EASL	Sí	Si	SI	Si	Si	Si
	AASLD	Sí	No	SI	Si	No	Si
	OMS	Sí	Si	NM	Si ²	Si ²	NM
Políticas de Cobertura Latinoamérica	CONITEC	No	Si	No	No	Si	No
	Garantías Explícitas en Salud	No	No	No	No	No	No
	Cuadro Básico de Medicamentos	Si	No	No	Si ³	No	No
	Fondo Nacional de Recursos	NM	NM	NM	NM	NM	NM
Otras Políticas de Cobertura	Ontario	No	No	Si	No ⁴	No ⁴	Si
	NICE	No	No	Si	Si	No	SI
	Aetna	Si	No	Si	Si	No	Si

1: sin especificar estos subgrupos; 2: x24s; 3: más RBV; 4: sin evidencia para establecer recomendación. Sí y No: si presta o no cobertura del esquema para ese subgrupo; NM: no menciona.

Tabla de Resultados 11. Genotipo 4 no respondedores a tratamiento previo.

		No Respondedores a PegIFN+RBV					
		Sin Cirrosis		Cirrosis Compensada	Sin Cirrosis		
		SOF/LDV+RBV x12	SOF/DCV+RBV x12	GZR/EBR+RBV x16s	SOF/LDV+RBV x12	SOF/DCV+RBV x12	GZR/EBR+ RBV x16s
Eficacia	RVS % (IC 95%)	97.88 (95.64 a 100.00)	98.10 (94.82 a 100.00)	?	97.88 ¹ (95.64 a 100.00)	98.10 ¹ (94.82 a 100.00)	?
	RR (IC 95%) RVS vs PR	3.97 (3.34 a 4.82)	3.90 (2.37 a 4.84)	?	?	?	?
Guías de Práctica Clínica	Ministerio de Salud de Chile	No	No	No	No	No	No
	EASL	Si	Si	Si	Si	Si	Si
	AASLD	Si	No	Si	Si	No	Si
	OMS	Si ¹	Si ¹	NM	Si ¹	Si ¹	NM
Políticas de Cobertura Latinoaméric a	CONITEC	No	Si	No	No	Si	No
	Garantías Explícitas en Salud	No	No	No	No	No	No
	Cuadro Básico de Medicamentos	Si	No	No	Si	No	No
	Fondo Nacional de Recursos	NM	NM	NM	NM	NM	NM
Otras Políticas de Cobertura	Ontario	No	No	Si ²	No	No	Si ²
	NICE	Si ²	Si	Si	Si ²	No	Si
	Aetna	Si ²	No	Si	Si ²	No	Si

1: sin especificar estos subgrupos; 2: sin RBV. Si y No: si presta o no cobertura del esquema para ese subgrupo; NM: no menciona.

Tabla de Resultados 12. Cirrosis descompensada.

		Genotipo 1		Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 4	
		SOF/LDV+RBV x12s	SOF/DCV+RBV x12s	SOF/DCV+RBV x12s	SOF/DCV+RBV x24s	SOF/LDV+RBV x12s	SOF/DCV+RBV x12s
Eficacia	RVS12 % (IC 95%)	85-90%	?	?	68.80%	86-89%	?
	RR (IC 95%) de RVS12 vs PR	?	?	?	?	?	?
Guías de Práctica Clínica	Ministerio de Salud de Chile	NM	Si ¹	Si ¹	Si ¹	NM	Si ¹
	EASL	Si	Si	Si	Si	Si	Si
	AASLD	Si	Si	Si	Si ²	Si	Si
	OMS	Si ¹	Si ¹	Si ¹	NM	Si ¹	Si ¹
Políticas de Cobertura Latinoamericana	CONITEC	No	Si	Si	Si	No	Si ³
	Garantías Explícitas en Salud	No	No	No	No	No	No
	Cuadro Básico de Medicamentos	Si	No	No	No	Si	No
	Fondo Nacional de Recursos	Si	No	No	No	NM	NM
Otras Políticas de Cobertura	Ontario	Si	No	No	Si ²	No	No
	NICE	No	No	No	No	No	No
	Aetna	Si	Si	Si	Si ²	Si	No

1: los mismos esquemas que en cirrosis compensada; 2: x12s; 3: x24s. **Si** y **No**: si presta o no cobertura del esquema para ese subgrupo; NM: no menciona.

Tabla de Resultados 13. Post trasplante hepático.

		Genotipo 1		Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 4	
		SOF/LDV+RBV x12s	SOF/DCV+RBV x12s	SOF/DCV+RBV x12s	SOF/DCV+RBV x24s	SOF/LDV+RBV x12s	SOF/DCV+RBV x12s
Eficacia	RVS12 % (IC 95%)	96.70%	96%	96%	96%	96.70%	96%
	RR (IC 95%) de RVS12 vs PR	?	?	?	?	?	?
Guías de Práctica Clínica	Ministerio de Salud de Chile	NM	Si	Si ¹	Si	NM	Si ¹
	EASL	No	Si	Si	Si	No	Si
	AASLD	Si	Si	Si	Si ³	Si	Si
	OMS	Si ¹					
Políticas de Cobertura Latinoamericana	CONITEC	No	Si	Si	Si	No	Si
	Garantías Explícitas en Salud	No	No	No	No	No	No
	Cuadro Básico de Medicamentos	Si	No	No	No	Si	No
	Fondo Nacional de Recursos	Si	No	No ²	No ²	NM	NM
Otras Políticas de Cobertura	Ontario	Si	No	No	Si ³	No ²	No
	NICE	No	No	No	No	No	No
	Aetna	Si	Si	Si	Si ²	Si	No

1: no menciona esquema específico pero lo establece como grupo prioritario; 2: utiliza otro esquema; 3: x12s. Si y No: si presta o no cobertura del esquema para ese subgrupo; NM: no menciona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solis-Herruzo JA, Solis-Munoz P. [Hepatitis virus and hepatocellular carcinoma]. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain : 1984)*. 2005;22(4):157-161.
2. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17(2):107-115.
3. Szabo SM, Bibby M, Yuan Y, et al. The epidemiologic burden of hepatitis C virus infection in Latin America. *Annals of hepatology*. 2012;11(5):623-635.
4. Vladimirovsky S, Silvina MM, Otegui L, et al. [Surveillance of viral hepatitis in Argentina: analysis of information from sentinel units 2007-2010]. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*. 2013;43(1):22-30.
5. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S21-29.
6. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2005;9(3):383-398, vi.
7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
8. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-472.
9. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology*. 1999;29(4):1311-1316.
10. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(5):1435-1440.
11. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama*. 2012;308(24):2584-2593.
12. Morisco F, Granata R, Stroffolini T, et al. Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(18):2793-2798.
13. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2011;364(13):1207-1217.
14. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*. 2011;364(25):2405-2416.
15. Taieb V, Pacou M, Ho S, et al. A network meta-analysis to compare simeprevir with boceprevir and telaprevir in combination with peginterferon-alpha and ribavirin in patients infected with genotype 1 Hepatitis C virus. *Journal of medical economics*. 2015:1-20.
16. World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Geneva 2016: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>. Accessed June 02, 2017.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Drugs for Chronic Hepatitis C Infection: Clinical Review. Ottawa 2016: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0008_Clinical_Report-en.pdf. Accessed June 02, 2017.
18. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Alexandria 2017: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>. Accessed June 02, 2017.
19. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Geneva 2016: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>. Accessed June 02, 2017.

20. Ministerio de Salud de Chile. Manejo y tratamiento de la Infección Crónica por Virus de la Hepatitis C (VHC). *Guía Clínica AUGÉ*. Santiago2015: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Guia-VHC-2015.pdf>. Accessed June 02, 2017.
21. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções. Brasília2017: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2017/Relatorio_PCDT_HepatiteCeCoinfeccoes_CP11_2017.pdf. Accessed June 02, 2017.
22. Aetna. Specialty Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. Hartford2017: http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/GI/hepatitis_c.html. Accessed June 02, 2017.
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ledipasvir–sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. London2015: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta363>. Accessed June 2, 2017.
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Simeprevir in combination with sofosbuvir for treating genotype 1 or 4 chronic hepatitis C (terminated appraisal). London2015: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta361>. Accessed June 2, 2017.
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daclatasvir for treating chronic hepatitis C. London2015: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta364>. Accessed June 2, 2017.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ombitasvir–paritaprevir–ritonavir with or without dasabuvir for treating chronic hepatitis C. London2015: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta365>. Accessed June 2, 2017.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elbasvir–grazoprevir for treating chronic hepatitis C. London2016: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta413>. Accessed June 2, 2017.
28. Ministry of Health and Long-Term Care of Ontario. Frequently Asked Questions for Health Care Providers: Hepatitis C Drug Products. Toronto2017: http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/opdp_eo/notices/fq_exec_office_20170227_1.pdf. Accessed June 02, 2017.
29. Consejo de Salubridad General de México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. México D.F.2016: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf. Accessed June 02, 2017.
30. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Tratamiento de la Infección por Virus de la Hepatitis C. Montevideo2017: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_hepatitisc.pdf. Accessed June 02, 2017.
31. Régimen de Garantías Explícitas en Salud de Chile. Listado de Prestaciones Específicas. *Anexo Decreto*. Santiago2016: http://www.araucanianorte.cl/images/ges/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf. Accessed June 02, 2017.
32. Argentina SdSdSd. Programa Médico Obligatorio. *Res 201/2002*. Buenos Aires2002: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>. Accessed June 02, 2017.
33. Superintendencia de Servicios de Salud de Argentina. Sistema Único de Reintegro. *Resolución 400/16*. Buenos Aires2016: <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/20161028>. Accessed June 02, 2017.
34. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 2014;370(21):1973-1982.
35. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2014;370(20):1889-1898.
36. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2014;370(16):1483-1493.

37. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *The New England journal of medicine*. 2014;370(3):211-221.
38. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9956):1756-1765.
39. Dore GJ, Conway B, Luo Y, et al. Randomized trials of ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir+/-ribavirin vs telaprevir+pegIFN/ribavirin in adults with genotype 1 HCV. *Journal of hepatology*. 2015.
40. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *The New England journal of medicine*. 2014;370(21):1983-1992.
41. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England journal of medicine*. 2014;370(17):1594-1603.
42. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9986):2502-2509.
43. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England journal of medicine*. 2014;370(17):1604-1614.
44. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147(2):359-365.e351.
45. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2015;163(1):1-13.