

Elbasvir/Grazoprevir para hepatitis C

DOCUMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Nro.229

PROGRAMA DE ASISTENCIA TÉCNICA

CONVENIO ENTRE LA FACULTAD DE MEDICINA U.B.A. Y EL
INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
JUBILADOS Y PENSIONADOS (INSSJP)

Enero 2018
Documento técnico



PROGRAMA de
EFECTIVIDAD
CLÍNICA
Maestría de la
Universidad de Buenos Aires



IECS
INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Prof. Dr. Andrés Pichon-Riviere

Prof. Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García-Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

Lic. Daniel Comandé

Dr. Roberto Klappenbach

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Esta evaluación fue realizada por Docentes e Investigadores de la Maestría en Efectividad Clínica y del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), en el contexto del Programa de Asistencia Técnica incluido en el Convenio Específico entre la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Maestría en Efectividad Clínica) y el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP).

ELBASVIR/GRAZOPREVIK PARA HEPATITIS C

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad, proveniente en su mayoría de estudios comparativos contra placebo, muestra que elbasvir/grazoprevir tiene una mayor respuesta virológica sostenida a las 12 semanas (utilizada como variable intermedia de curación) que los esquemas con interferón. Evidencia de muy baja calidad impide sacar conclusiones sobre los efectos a largo plazo en mortalidad y morbilidad de pacientes con hepatitis C en tratamiento con elbasvir/grazoprevir y otros esquemas libres de interferón para hepatitis C.

No se encontraron estudios que comparen en forma directa a elbasvir/grazoprevir con otros esquemas libres de interferón para el tratamiento de hepatitis C genotipo 1 y 4, aunque se asume una eficacia similar.

Las guías de práctica clínica actuales y las políticas de cobertura de países de altos ingresos incluyen a elbasvir/grazoprevir como una de las alternativas de esquemas libres de interferón. La elección entre los distintos esquemas ha dependido mayormente al precio de los mismos.

No se conoce la costo-efectividad de elbasvir/grazoprevir en Argentina.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La infección crónica por el virus de la hepatitis C es una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular en el mundo. Aproximadamente el 70-85% de 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 Se estiman aproximadamente 532 casos por año de hepatitis C en Argentina.⁴

El virus de la hepatitis C 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 se estima la siguiente distribución de genotipos: G1 56%, G2 25%, G3 16% y G4 2%.^{4,5}

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.^{6,7} La fibrosis se clasifica en cuatro grados a través del puntaje METAVIR (F1 a 4, F4=cirrosis). Una vez establecida la cirrosis se estima un riesgo anual del 5% de descompensación clínica (ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía, etc) y/o carcinoma hepatocelular.⁸ La supervivencia a cinco años para los pacientes con cirrosis compensada es de 90% en comparación con 50% para aquellos con cirrosis descompensada.⁹⁻¹¹

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 insuficiencia hepática e hipertensión portal.^{12,13} 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 pegilado más ribavirina (IFN/RBV) durante 24 o 48 semanas fue el tratamiento de referencia para la hepatitis C. Según un meta-análisis realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta terapia presenta para pacientes con genotipo 1 y 4 una RVS12 de 46,9% (IC 95%: 42% a 52%) y una tasa de eventos adversos serios de 7% (IC 95%: 5% a 9%).¹⁴ En el 2011, se aprobó la primera generación de drogas antivirales de acción directa (DAA) que tienen como

objetivo la inhibición de proteínas no estructurales que actúan en la replicación viral, específicamente las proteínas NS3/4a, NS5a y NS5b. Estas DAAs mostraron RVS12 superiores al 80%.¹⁵⁻¹⁷ A partir del 2014 se aprobaron nuevas DAAs (sofosbuvir -SOF-, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir, asunaprevir, dasabuvir, paritaprevir y ombitasvir) que han demostrado RVS12 superiores al 95% (IC95% 90% a 100%), con pocos eventos adversos serios (2%; IC95% 0 a 7%) y requieren menos tiempo de tratamiento que las terapias con interferón, aunque sus precios son elevados.

Se propone el uso de elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) como una DAA alternativa para el tratamiento de hepatitis C, con potenciales beneficios en algunos subgrupos de pacientes.

2. LA TECNOLOGÍA

El elbasvir y el grazoprevir inhiben las proteínas de replicación viral NS5a y NS3/4a, respectivamente. El EBR/GZR se comercializa como comprimidos a dosis fija de elbasvir 50 mg y grazoprevir 100 mg. La dosis y duración estándar del tratamiento de hepatitis C G1 o G4 es un comprimido por día por 12 semanas. En pacientes G1a experimentados a otras DAA se realiza tratamiento por 16 semanas asociado a ribavirina. En pacientes con G3 se asocia a sofosbuvir. Los eventos más frecuentes adversos relacionados al medicamento son leves, como fatiga o cefalea.

El EBR/GZR fue aprobado para su comercialización por Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en 2017¹⁸ para las indicaciones arriba expuestas. La Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) en 2016¹⁹ y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicine Agency*) en 2016²⁰ han aprobado EBR/GZR para G1 y G4, aunque no para G3.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de del uso de elbasvir/grazoprevir para hepatitis C.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

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 utilizando la siguiente

estrategia: (Elbasvir-Grazoprevir Drug Combination[Supplementary Concept] OR Zepatier[tiab] OR ((Elbasvir[tiab]) AND (MK-5172[Supplementary Concept] OR Grazoprevir[tiab]))) AND (Hepatitis C[Mesh] OR Hepatitis C[tiab] OR HCV[tiab] OR Hepacivirus[Mesh] OR Hepacivirus*[tiab])

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

Se realizó un esfuerzo adicional para identificar aquellos estudios que priorizaran la inclusión de pacientes mayores de 65 años.

5. RESULTADOS

Se incluyeron un meta-análisis en red, seis ECAs (sólo uno con comparador activo), tres series de casos, cuatro GPC, dos evaluaciones económicas, tres ETS, y quince informes de políticas de cobertura de EBR/GZR para hepatitis C.

Así como con las otras DAAs, no se encontraron estudios a largo plazo que evalúen la mortalidad y morbilidad de los pacientes tratados con EBR/GZR.²¹

EBR/GZR versus terapias libres de interferón

No se encontraron estudios que comparen en forma directa la eficacia de EBR/GZR con otras terapias libres de interferón.

Ferreira y cols. publicaron en 2016 un meta-análisis en red sobre la seguridad de las distintas terapias libres de interferón para hepatitis C.²² Incluyeron 20 ECAs, 13.089 participantes, 80% eran G1 o G4 y 80% no tenían cirrosis. Se evaluaron 13 terapias, la mayoría de 12 semanas (66%) o 24 semanas (22%). EBR/GZR fue la opción más segura en términos de la aparición de algún evento adverso (ejemplo de algunos eventos adversos), aunque no hubo diferencias en eventos adversos serios.

EBR/GZR versus terapias con interferón

Sperl y cols. publicaron en 2016 un ECA en el que aleatorizaron 257 pacientes con hepatitis C genotipos 1 o 4 a recibir EBR/GZR versus la combinación: sofosbuvir+interferón+ribavirina (SOF/IFN/RBV).²³ El 83% de los pacientes eran no cirróticos, el 75% *naïve* y el 82% genotipo 1b. La RVS12 fue superior con GZR/EBR (99,2% versus 90.5%; diferencia 8,8%, IC 95%: 3,6% - 15,3%). El EBR/GZR tuvo menos

eventos adversos serios (0,8% versus 27,8%; diferencia -27%, IC 95%: -35,5% a -19,6%), y menos incidencia de algún evento adverso (52% versus 93%).

EBR/GZR versus placebo

Los estudios expuestos a continuación utilizaron la comparación contra placebo con el objetivo de evaluar la seguridad de EBR/GZR; se asumió eficacia nula del placebo, y los pacientes asignados a este grupo recibieron luego la intervención.

Kumada y cols. publicaron en 2017 un ECA doble ciego en el que aleatorizaron pacientes no cirróticos G1 (G1b 98%) a recibir EBR/GZR (n=227) o placebo (n=74).²⁴ El 66% de los pacientes fueron *naïve* a tratamientos previos. La RVS12 en el grupo tratamiento fue 96,5% (IC 95%: 93,2 - 98,5%). No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos serios entre los grupos (GZR/EBR 4,8% versus placebo 1,4%).

Zeuzem y cols. publicaron en 2015 un ECA doble ciego en el que aleatorizaron pacientes con hepatitis C *naïve* G1, G4 y G6 a recibir EBR/GZR (n=316) o placebo (n=105).²⁵ La población incluida fue en su mayoría G1 (91%), no cirróticos (78%). La RVS12 en el grupo tratamiento fue 95% (IC 95%: 92% - 97%); no hubo diferencias significativas en entre los genotipos, presencia de cirrosis, sexo, edad o raza. La incidencia de eventos adversos serios fue similar en ambos grupos (EBR/GZR 2,8% versus placebo 2,9%).

Dore y cols. publicaron en 2016 un ECA doble ciego en el que incluyeron pacientes *naïve* G1, G4 o G6 que se encontraban en tratamiento con opiáceos por adicción a drogas endovenosas.²⁶ Los participantes fueron aleatorizados a recibir EBR/GZR (n=201) o placebo (n=95). La mayoría fue G1 (90%) y no cirróticos (79%); el 7% tenían coinfección con VIH. La RVS12 fue 91,5% (IC 95%: 86,8% - 95%) en el grupo tratamiento. La frecuencia de eventos adversos serios fue similar entre los grupos (EBR/GZR 3,5% versus placebo 4%), así como también de cualquier evento adverso (EBR/GZR 82,6% versus placebo 83%).

EBR/GZR en experimentados a terapias con interferón

Kwo y cols. publicaron en 2017 un ECA abierto en el que aleatorizaron 420 pacientes con hepatitis C G1, G4 o G6 experimentados a recibir EBR/GZR con o sin RBV, 12 o 16 semanas.²⁷ La mayoría de los pacientes tenía G1 (89%); el 35% tenía cirrosis, el 5% coinfección con VIH y la respuesta previa a IFN/RBV fue nula en 43%, parcial en 21% y recaída en 36%. La RVS12 fue entre 92,4% y 98,1%, sin diferencias significativas entre los grupos. Los eventos adversos serios ocurrieron en el 3,3% de los casos y los eventos adversos relacionados a la medicación en el 56%.

EBR/GZR en insuficiencia renal avanzada

Roth y cols. publicaron en 2015 un ECA en el que aleatorizaron 224 pacientes con hepatitis C G1 con enfermedad renal avanzada estadios 4 y 5 (76% hemodiálisis) a recibir EBR/GZR o placebo.²⁸ El 80% eran *naïve* y el 6% tenían cirrosis. El RVS12 fue 99% (IC 95%: 95,3% - 100%). La incidencia de eventos adversos serios fue similar entre los grupos (14,4% versus 16,8%), así como también la incidencia de cualquier evento adverso (75,7% versus 85,1%).

EBR/GZR en coinfección con VIH

Rockstroh y cols. publicaron en 2015 una serie de casos de 218 pacientes con coinfección VIH y hepatitis C (G1, G4 o G6, *naïve*) que fueron tratados con EBR/GZR.²⁹ El 86% fue G1 y el 16% tenían cirrosis; el 97% estaba en tratamiento con antirretrovirales y tenían VIH-ARN indetectable, con una mediana de CD4 de 568 cel/ μ L. La RVS12 fue 96% (IC 95%: 92,9% - 98,4%), superior en comparación con una serie histórica tratados con SOF+RBV, que tuvo una RVS12 de 70%. La incidencia de eventos adversos serios fue 2,8% y de cualquier evento adverso 74%.

EBR/GZR en genotipo 3

Gane y cols. publicaron en 2017 un estudio fase II que incluyó 41 pacientes G3 *naïve* y no cirróticos a recibir EBR/GZR combinado con RBV 12 (n=20) o 18 (n=21) semanas.³⁰ La RVS12 fue 45% y 57% a las 12 y 18 semanas respectivamente.

Lawitz y cols. publicaron en 2016 un estudio que incluyó 41 pacientes G3 *naïve*, tratados con EBR/GZR combinado con sofosbuvir durante 8 o 12 semanas.³¹ La RVS12 fue 92,7%.

Tabla 1. Resumen de los estudios de eficacia

Estudio	N	Subgrupos especiales	RVS12	EAS
Sperl 2016	129	-	99,2%	0,8%
Zeuzem 2015	316	-	95%	2,8%
Kumada 2017	227	-	96,5%	4,8%
Dore 2016	201	Tratamiento con opiáceos	91,5%	3,5%
Kwo 2017	420	Experimentados a IFN	92% - 98%	3,3%
Roth 2015	116	Insuficiencia renal avanzada	99%	14,4%
Rockstroh 2015	218	Coinfección con VIH	96%	2,8%
Gane 2017	41	Genotipo 3	45% - 57%	-

Aclaraciones: RVS12 respuesta virológica sostenida a las 12 semanas de finalizado el tratamiento; EAS proporción de pacientes con eventos adversos serios.

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y Evaluaciones económicas

El Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud de Alemania (IQWiG, su sigla del alemán *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de 2017³² no recomienda la inclusión de EBR/GZR, ya que considera que no tiene un valor añadido considerable con respecto a otras DAA ya incorporadas. El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) de 2016³³ y la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de 2016³⁴ realizaron informes de ETS en la que recomendaron la inclusión de EBR/GZR en el caso de que se realice una considerable reducción del precio.

Mattingly y cols. publicaron en 2017 una evaluación económica que compara las DAA en hepatitis C G1 y G4, *naïve*, sin cirrosis.³⁵ Se analizaron los costos directos desde la perspectiva del financiador de Estados Unidos. El EBR/GZR fue el esquema más costo-efectivo para ambos genotipos. Los siguientes esquemas en orden de costo-efectividad fueron el velpatasvir/sofosbuvir y el ledipasvir/sofosbuvir. El resto de los esquemas DAA fueron dominados, lo cual implica que no serían costo-efectivos.

Elbasha y cols. publicaron en 2016 una evaluación económica sobre el tratamiento con EBR/GZR, IFN/RBV o no tratar a pacientes con hepatitis C G1 e insuficiencia renal crónica.³⁶ Se analizaron los costos directos desde la perspectiva del financiador de Estados Unidos. El EBR/GZR resultó costo-efectivo en comparación con no tratar (índice de costo-efectividad incremental de USD 13.201) y con IFN/RBV (dominado débil).

Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

La GPC de la Asociación Argentina de Estudios de Enfermedades Hepáticas (AAEEH) de 2017³⁷, de la Asociación Americana de Estudios del Hígado (AASLD, del inglés *American Association for the Study of Liver Diseases*) de 2017³⁸, de la Asociación Europea para el Estudio de Enfermedades del Hígado (EASL, del inglés *European Association for the Study of the Liver*) de 2016³⁹, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016¹⁴ 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, aunque reconocen que el alto costo de las DAA es la principal limitante para su uso. Mientras que las GPC de la AAEEH, la

AASLD y la EASL incluyen al EBR/GZR, la OMS no lo menciona. La AAEEH establece como prioridad de tratamiento con DAA a pacientes con: fibrosis significativa (F2, F3 o F4), manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas, recurrencia post trasplante hepático, trasplante o en lista de espera de trasplante de otros órganos sólidos, hepatitis C aguda y alto riesgo de transmitir el virus de hepatitis C (hemodiálisis, personal de la salud, mujeres en edad fértil con deseo de embarazo, uso de drogas ilícitas en forma endovenosa. La AAEEH indica el uso de EBR/GZR como una de las alternativas terapéuticas para: a) G1, ya sea *naïve* o experimentados, con o sin cirrosis; b) G3 con cirrosis, asociado a sofosbuvir; c) G1, con insuficiencia renal crónica.

La mayoría de los países de altos ingresos incluyen el tratamiento de hepatitis C con DAA y con EBR/GZR, dentro de los que se incluyen el Reino Unido, Australia, Canadá, Francia y los financiadores de Estados Unidos Medicare, Aetna y Cigna.^{33,34,40-45} En general, para su inclusión han negociado una reducción de precio y/o han establecido restricciones en su indicación.^{33,34} Los financiadores públicos de Latinoamérica, así como Alemania, no cubren^{32,46-51} o no mencionan^{46,47,52,53} al EBR/GZR.

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo I se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Hepatitis C G1 y G4
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{48,49}	Argentina	2014/2016	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ⁴⁶	Brasil	2017	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ⁴⁷	Brasil	2017	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ⁵⁰	Chile	2017	NM*
	POS (#) ⁵¹	Colombia	2017	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ⁵³	México	2016	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ⁵²	Uruguay	2017	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ³²	Alemania	2017	No
	Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) (#) ⁴⁰	Australia	2017	Si
	Provincial Funding Summary (Ontario) ⁴¹	Canadá	2017	Si
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³⁴	Canadá	2016	Si
	Haute Autorité de Santé (HAS) ⁴²	Francia	2016	Si
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ⁴³	EE.UU.	2016	Si
	Aetna ⁴⁴	EE.UU.	2018	Si
	Anthem ⁵⁴	EE.UU.	2017	NM
	Cigna ⁴⁵	EE.UU.	2017	Si
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³³	Reino Unido	2016	Si
Guías de práctica	AAEEH ³⁷	Argentina	2017	Si
	AASLD ³⁸	EE.UU.	2017	Si
	EASL ³⁹	Europa	2016	Si
	OMS ¹⁴	Internacional	2016	NM

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solis-Herruzo JA, Solis-Munoz P. [Hepatitis virus and hepatocellular carcinoma]. *Anales de medicina interna*. Apr 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*. Feb 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*. Sep-Oct 2012;11(5):623-635.
4. Angeleri P, Pando MÁ, Solar J, Vidiella G. Las hepatitis virales en Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2014: http://www.msal.gob.ar/images/stories/ryc/graficos/0000000865cnt-2014-09_estado-hepatitis-virales-argentina.pdf. Accessed November 9, 2017.
5. 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*. Mar 2013;43(1):22-30.
6. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. Nov 2002;36(5 Suppl 1):S21-29.
7. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis*. Aug 2005;9(3):383-398, vi.
8. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. Nov 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
9. 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*. Feb 1997;112(2):463-472.
10. 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 (Baltimore, Md.)*. Apr 1999;29(4):1311-1316.
11. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. May 1998;27(5):1435-1440.
12. 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*. Dec 26 2012;308(24):2584-2593.
13. 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*. May 14 2013;19(18):2793-2798.
14. 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.
15. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. Mar 31 2011;364(13):1207-1217.
16. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*. Jun 23 2011;364(25):2405-2416.
17. 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*. May 1 2015:1-20.
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Elbasvir/Grazoprevir. *Zepatier*. Buenos Aires 2017: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2017/Dispo_1654-17.pdf. Accessed December 12, 2017.
19. Food and Drug Administration (FDA). Elbasvir/Grazoprevir. *Zepatier*. Silver Spring 2015: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208261Orig1s000SumR.pdf. Accessed December 12, 2017.
20. European Medicine Agency (EMA). Elbasvir/Grazoprevir. *Zepatier*. London 2016: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

- [Product Information/human/004126/WC500211235.pdf](#). Accessed December 12, 2017.
21. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *The Cochrane database of systematic reviews*. Sep 18 2017;9:Cd012143.
 22. Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HH, Wiens A, Pontarolo R. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. Oct 2016;41(5):478-485.
 23. Sperl J, Horvath G, Halota W, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *Journal of hepatology*. Dec 2016;65(6):1112-1119.
 24. Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, et al. The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *Journal of gastroenterology*. Apr 2017;52(4):520-533.
 25. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. Jul 07 2015;163(1):1-13.
 26. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. Nov 01 2016;165(9):625-634.
 27. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. Jan 2017;152(1):164-175.e164.
 28. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet (London, England)*. Oct 17 2015;386(10003):1537-1545.
 29. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *The lancet. HIV*. Aug 2015;2(8):e319-327.
 30. Gane E, Nahass R, Luketic V, et al. Efficacy of 12 or 18 weeks of elbasvir plus grazoprevir with ribavirin in treatment-naive, noncirrhotic HCV genotype 3-infected patients. *Journal of viral hepatitis*. Oct 2017;24(10):895-899.
 31. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, et al. Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A randomized trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. Feb 2017;65(2):439-450.
 32. Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Elbasvir/Grazoprevir. Berlin2017: https://www.iqwig.de/download/A16-75_Elbasvir-grazoprevir_Extract-of-dossier-assessment_V1-0.pdf. Accessed November 18, 2017.
 33. 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.
 34. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Elbasvir/Grazoprevir. Ottawa2016: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0454_complete_Zepatier_May_25-16.pdf. Accessed November 18, 2017.
 35. Mattingly TJ, 2nd, Slejko JF, Mullins CD. Hepatitis C Treatment Regimens Are Cost-Effective: But Compared With What? *The Annals of pharmacotherapy*. Nov 2017;51(11):961-969.
 36. Elbasha E, Greaves W, Roth D, Nwankwo C. Cost-effectiveness of elbasvir/grazoprevir use in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease in the United States. *Journal of viral hepatitis*. Apr 2017;24(4):268-279.
 37. Asociación Argentina de Estudios de Enfermedades Hepáticas (AAEEH). Esquemas libres de interferón. *Indicaciones de tratamiento*. Buenos Aires2017: https://drive.google.com/open?id=0B4MPxfILZ_XaQTI4MFIMZC1WYTBjVzdBWDdIcVvXT2ZtOWVF. Accessed November 18, 2017.
 38. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Alexandria2017: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>. Accessed June 02, 2017.
 39. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Geneva2016:

- <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>. Accessed June 02, 2017.
40. Australian Government Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Australia; 2017: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> Accessed November 18,2017.
 41. Ministry of Health and Long-term Care. Exceptional Access Program (EAP). *EAP Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs*. Ontario2017: http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/docs/frequently_requested_drugs.pdf. Accessed November 18, 2017.
 42. Haute Autorité de Santé (HAS). Zepatier (elbasvir/grazoprevir). Paris2016: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir22/zepatier_summary_ct15357.pdf. Accessed November 18,2017.
 43. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Formulary Guidance. 2017: https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html. Accessed November 18, 2017.
 44. Aetna. Hepatitis C. Hartford2017: http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2016/GI/hepatitis_c.html. Accessed November 18,2017.
 45. Cigna. Hepatitis C Therapy. 2017; https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_13_16_coveragepositioncriteria_hepatitis_C_therapy.pdf. Accessed November 18, 2017.
 46. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). CONITEC. 2017; <http://conitec.gov.br/>. Accessed November 18, 2017.
 47. Agencia Nacional de Saude Suplementar (ANS). Verificar cobertura de plano. 2017; <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano>. Accessed November 18, 2017.
 48. Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 201/2002 - Programa Médico Obligatorio. Superintendencia de Servicios de Salud; 2002: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/70000-74999/73649/norma.htm>. Accessed December 9, 2017.
 49. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 400/2016 - Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). . 2016: <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/20161028>. Accessed December 9, 2017.
 50. Ministerio de Salud de Chile. Normativas AUGÉ: Listado Específico de Prestaciones (LEP). 2016: http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf. Accessed November 18, 2017.
 51. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. POS Populi. 2016: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx>. Accessed November 18, 2017.
 52. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Tratamientos con Medicamentos. Montevideo2017: http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos. Accessed November 18, 2017.
 53. Consejo de Salubridad General de México (CSG). Cuadro básico y catálogo de medicamentos. 2016: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf. Accessed November 18, 2017.
 54. Anthem. Medical Policies. NL2017: https://www.anthem.com/wps/portal/ca/culdesac?content_path=provider/f2/s0/t0/pw_a111724.htm&rootLevel=1&name=onlinepolicies&label=Medical%20Policies. Accessed November 18, 2017.

ANEXO I. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Elbasvir/Grazoprevir para hepatitis C genotipo 1

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

Indicaciones y criterios de auditoria

Se prestará cobertura Pacientes adultos mayores de 18 años con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 que presenten una o más de las siguientes condiciones de alto riesgo:³⁷

- Fibrosis avanzada (F2, F3 o F4 según puntaje METAVIR).
- Manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas (crioglobulinemia, nefropatía relacionada a complejos inmunes, linfoma de células B, diabetes, porfiria cutánea tarda, otras).
- Recurrencia post trasplante hepático.
- Trasplante o en lista de espera de trasplante de otros órganos sólidos.
- Hepatitis C aguda.
- Alto riesgo de transmitir el VHC (hemodiálisis, personal de la salud, mujeres en edad fértil con deseo de embarazo, uso de drogas ilícitas en forma endovenosa).

Dosis con cobertura: un comprimido por día de dosis fija de elbasvir 50 mg y grazoprevir 100 mg por 12 semanas.

Requisitos para evaluar su cobertura:

Para la cobertura el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos: documentación del nivel de ARN de VHC; valores de anticuerpos anti-VHC; genotipo infectante; historia natural y estadificación de la enfermedad; el estado de fibrosis establecido por biopsia o Fibroscan®; antecedentes de tratamiento previo; estudios adicionales: serología de VIH, VHB y VHA. En caso de pacientes VIH deberán estar bajo control/tratamiento de su enfermedad.

Modalidad de cobertura: A definir por PAMI.

Tipo de autorización: A definir por PAMI.

Características de los prestadores: NA.