

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Esquemas con sofosbuvir y simeprevir en hepatitis C

**Sofosbuvir and Simeprevir-Based Schemes for the
Management of Hepatitis C**

Informe de Respuesta Rápida N°430

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Agosto 2015

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. María Calderón
Dr. Ariel Bardach
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

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.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 430

Esquemas con sofosbuvir y simeprevir en hepatitis C.

Fecha de realización: Agosto de 2015
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Ruth Ruano Gándara
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Calderón C, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. **Esquemas con sofosbuvir y simeprevir en hepatitis C**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 430, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

Esquemas con sofosbuvir y simeprevir en hepatitis C

Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular. El VHC es un virus ARN que posee seis genotipos (1 a 6) siendo el genotipo 1 el más frecuente en Argentina (70%). El objetivo principal de la terapia es curar la infección, lo cual se denomina respuesta virológica sostenida (RVS) y se refleja a través de la medición indetectable de ARN del VHC en sangre después de finalizada la terapia. El tratamiento con interferón pegilado (PegIFN) asociado a ribavirina (RBV) fue durante muchos años el principal esquema de tratamiento. Actualmente aparecieron nuevos esquemas más eficaces y seguros e inclusive capaces de ser administrados en poblaciones de sujetos con cirrosis descompensada como sofosbuvir (SOF), simeprevir (SIM), daclatasvir y ledipasvir entre otros.

Se postula el uso de esquemas con SOF y SIM para el tratamiento de la hepatitis C crónica debido a que se podrían obtener mayores tasas de RVS, con menos efectos adversos y menor duración de tratamiento.

Tecnología

SOF es un inhibidor análogo de la polimerasa del ARN viral, mientras que SIM es un inhibidor de la serina proteasa NS3-4a del VHC. Estos dos fármacos han sido evaluados en combinación con otras drogas para el manejo de hepatitis C (no se administran en monoterapia).

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de esquemas con sofosbuvir y simeprevir en la hepatitis C crónica.

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 (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura (PC) de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Resultados

Para SOF+RBV se identificaron dos ECAs; para SOF+PegIFN+RBV, dos ECAs; para SOF+SIM, un ECA; para SOF+ledipasvir, tres ECAs; para SOF+daclatasvir, un ECA; y para SIM+PegIFN+RBV, tres ECAs. Además se seleccionaron cinco GPC cuatro ETS y cinco PC.

SOF+RBV

Un ECA (2013) evaluó SOF+RBV comparado con placebo para pacientes con genotipo 2 y 3

(N=278) encontrándose RVS que oscilaron entre 68% y 92% en los grupos SOF+RBV, y del 0% en el grupo placebo. Un ECA (2013) mostró no inferioridad de SOF+RBV comparado con PegIFN+RBV en el manejo de pacientes con genotipo 2 y 3 mostrando RVS de 67% en ambos grupos.

SOF+PegIFN+RBV

Dos ECAs (2013) evaluaron SOF+PegIFN+RBV a diferentes dosis contra PegIFN+RBV en pacientes sin cirrosis ni tratamiento previo con genotipo 1 (N=64) y genotipo 1, 2 y 3 (N=151) respectivamente. Se evidenciaron RVS que oscilaron entre 56% y 89% para esquemas con SOF+PegIFN+RBV y entre 43% y 58% para PegIFN+RBV.

SOF+SIM

Un ECA evaluó SOF+SIM en pacientes previamente tratados y no tratados (N=168). Se aleatorizaron los pacientes asignando diferente duración de esquemas de tratamiento a recibir o no RBV encontrándose RVS que oscilaron entre 93% y 96%.

SOF+ledipasvir

Tres ECAs (2014) evaluaron esquemas de SOF+ledipasvir con o sin RBV en pacientes con genotipo 1. El primer ECA evaluó el esquema en pacientes sin tratamiento previo y sin cirrosis (N=647) que resultó en RVS entre 93% y 96%. Otro ECA (2014) evaluó este esquema en pacientes sin tratamiento previo cirróticos y no cirróticos (N=865) con RVS entre 97% y 99%. El tercer ECA (2014) evaluó el esquema en pacientes previamente tratados (N=440) resultando en RVS entre 96% y 99%.

SOF+daclatasvir

Un ECA (2014) evaluó SOF+daclatasvir con o sin RBV en pacientes con genotipo 1 (N= 167) sin tratamiento previo y previamente tratados resultando en RVS entre 95% y 100%.

SIM+PegIFN+RBV

Dos ECAs (2014) evaluaron este esquema comparado con PegIFN+RBV en pacientes sin tratamiento previo con genotipo 1 (N=294 y 257 respectivamente). El grupo que recibió SIM+PegIFN+RBV presentó RVS entre 80 a 85% comparado con el grupo que recibió PegIFN+RBV con una RVS entre 51 y 53%. Otro ECA (2015) evaluó este esquema en pacientes previamente tratados (N=763) con genotipo 1 encontrándose RVS que oscilaron entre 44% y 70%.

Cuatro GPC para manejo de hepatitis C (Argentina, Europay Estados Unidos 2015 y Organización Mundial de la Salud 2014) incluyen dentro de sus recomendaciones el uso esquemas con SOF y SIM en indicaciones específicas. Otra GPC (Latinoamérica 2013) no menciona estos esquemas. En su mayoría, las GPC mencionan que la elección del esquema de tratamiento debe estar basado en la costo-efectividad específica de cada país. Cuatro ETS (Reino Unido 2015 y Canadá 2014) recomiendan esquemas con SOF y SIM en indicaciones

específicas.

Ni el Sistema Único de Reintegro de la Superintendencia de Servicios de Salud de la República Argentina, ni el Plan Médico Obligatorio de Argentina ni el Fondo Nacional de Recursos de Uruguay mencionan esquemas con SOF o SIM dentro de sus políticas de cobertura o recupero, mientras que el gobierno de Australia no cubre esquemas con SOF y no menciona esquemas con SIM. La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil contempla el uso de esquemas con SOF, SIM y daclatasvir dentro de su cobertura y una aseguradora privada de Estados Unidos los contempla en casos seleccionados.

Conclusiones

La evidencia es abundante y de buena calidad. Los esquemas que contienen sofosbuvir y simeprevir combinados con otras drogas para el manejo de hepatitis C han demostrado ser superiores comparados con el tratamiento estándar o triple terapia con telaprevir o boceprevir en diferentes grupos de pacientes. Aunque se encuentran contemplados por distintas guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias, su alto costo puede limitar la disponibilidad del tratamiento en los diferentes países.

ABSTRACT**Sofosbuvir and Simeprevir-Based Schemes for the Management of Hepatitis C****Introduction**

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of cirrhosis and hepatocellular carcinoma worldwide. HCV is an ARN virus with six genotypes (1 to 6); genotype 1 being the most common in Argentina (70%). The main objective of this therapy is to cure infection. This is called sustained virologic response (SVR) and it is reflected by measuring undetectable HCV ARN in blood once therapy is completed. Treatment with pegylated interferon (PegIFN) + ribavirin (RBV) has been the main management scheme for many years. New, more efficacious and safer schemes such as sofosbuvir (SOF), simeprevir (SIM), daclatasvir and ledipasvir among others have currently appeared; they can even be administered to subjects with decompensated cirrhosis.

The use of SOF and SIM schemes has been proposed for the treatment of chronic hepatitis C because higher SVRs could be obtained, with lower adverse effect rates and shorter treatment length compared with the standard treatment.

Technology

SOF is a virus RNA analogue polymerase inhibitor, whereas SIM is an NS3-4a serine protease HCV inhibitor. These two drugs have been evaluated in combination with other drugs for hepatitis C management, that is to say, they are not administered as monotherapy.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and aspects related to coverage policies on the use of sofosbuvir and simeprevir schemes for the management of patients with chronic hepatitis C.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews (SRs); controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessment (HTA) documents and economic evaluations; clinical practice guidelines (GCPs) and coverage policies (CPs) of other health systems, when available.

Results

For SOF+RBV two RCTs were identified. For SOF+PegIFN+RBV, two RCTs were identified. For SOF+SIM, one RCT was identified. For SOF+ledipasvir, three RCTs were identified. For SOF+daclatasvir, one RCT was identified and finally for SIM+PegIFN+RBV, three RCTs, were identified. In addition, two CPGs, four HTA documents and five CPs were selected. The findings for each scheme are described below:

SOF+RBV

One RCT (2013) evaluated SOF+RBV compared with placebo in patients with genotypes 2 and 3 (N=278); SVR ranged between 68% and 92% in the groups receiving SOF+RBV; while the SVR was 0% in the group receiving placebo. One RCT (2013) showed SOF+RBV was non-inferior compared with PegIFN+RBV in the management of genotype 2 and 3 patients; SVR was 67% in both groups.

SOF+PegIFN+RBV

Two RCTs (2013) evaluated SOF+PegIFN+RBV at different doses against PegIFN+RBV in patients without cirrhosis or prior treatment with genotype 1 (N=64) and genotype 1, 2 and 3 (N=151), respectively. SVRs ranged between 56% and 89% for SOF+PegIFN+RBV schemes and between 43% and 58% for PegIFN+RBV.

SOF+SIM

One RCT evaluated SOF+SIM in previously treated and untreated patients (N=168). Patients were randomized and assigned treatment schemes of varying durations and with or without RBV. SVR ranged between 93% and 96%.

SOF+ledipasvir

Three RCTs (2014) evaluated SOF+ledipasvir schemes with or without RBV in patients with genotype 1. The first RCT evaluates the scheme in patients who have not received prior treatment and without cirrhosis (N=647); SVR was 93%-96%. Another RCT (2014) evaluated this scheme in cirrhotic and non-cirrhotic patients with no prior treatment (N=865) with SVR between 97% and 99%. The third RCT (2014) evaluated the scheme in previously treated patients (N=440); SVR was 96%-99%.

SOF+daclatasvir

One RCT (2014) evaluated SOF+daclatasvir with or without RBV in genotype 1 patients (N= 167), resulting a SVR of 95%-100%.

SIM+PegIFN+RBV

Two RCTs (2014) evaluated this scheme compared with PegIFN+RBV in naive genotype 1 patients (N=294 and 257, respectively). The group receiving SIM+PegIFN+RBV presented SVRs between 80 and 85% compared with the group receiving PegIFN+RB, with a SVR between 51 and 53%. Another RCT (2015) evaluated this scheme in previously treated patients (N=763) with genotype 1; SVR was 44%-70%.

Four CPGs on hepatitis C management (Argentina 2015, Europe 2015, United States 2015 and the World Health Organization 2014) include, among their recommendations, SOF and SIM scheme use for specific indications. Another CPG (Latin America 2013) does not mention these schemes. Most CPGs mention that treatment scheme choice should be based on the specific cost-effectiveness of each country. Four HTA documents (United Kingdom 2015 and Canada 2014) recommend SOF and SIM schemes for the specific indications detailed in the text.

Neither the Unique Reimbursement System of the Healthcare Service Superintendence nor the Mandatory Medical Plan from Argentina, or the National Resource Fund from Uruguay mention SOF or SIM schemes among their coverage or reimbursement policies. The Australian government does not cover SOF schemes. The National Commission to Incorporate Technologies to the Brazilian Unique Health System considers SOF, SIM and daclatasvir schemes for coverage, and one private US insurance company considers their coverage for specific cases.

Conclusions

There is plenty of evidence found and its good quality. Schemes with sofosbuvir and simeprevir combined with other drugs to manage hepatitis C have demonstrated to be better when compared with the standard treatment or triple therapy with telaprevir or boceprevir in different patient groups. Although they are considered in the different clinical practice guidelines and health technology assessment documents, their high cost may limit their treatment availability in the different countries.

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 etiológicamente con la infección crónica por VHC y de estos el 90% tuvieron previamente cirrosis.^{1,2} Se estima que existen aproximadamente 160 millones de casos diagnosticados de hepatitis C en el mundo. A partir de una revisión epidemiológica en Argentina alrededor del 1,7% de la población está infectada con VHC, siendo esta cifra similar a la de otros países de Latino América.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 predominaba el genotipo 1 (70%; 1b = 48% y 1a = 22%).⁴

En relación a la historia natural de la infección se conoce que el VHC tiene un periodo de incubación de 30 a 90 días. La transmisión es por vía sanguínea. Después del contagio sólo un 15-25% de los pacientes logran eliminar el virus y el resto evolucionan a la fibrosis hepática de diferente grado 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 es representada por cambios en la histología del hígado que comúnmente es clasificada en cuatro grados (F1-4) a través del puntaje METAVIR. Una vez establecida la cirrosis se estima que existe un riesgo de 5% anual de descompensación de la misma (ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía, etc) y de desarrollo de carcinoma hepatocelular.⁷ Las muertes asociadas con infección crónica por VHC son generalmente el resultado de las complicaciones de la cirrosis descompensada y CHC. La tasa de 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 principal de la terapia es curar la infección midiéndose a través de la respuesta virológica sostenida. La RVS se define como ARN del VHC indetectable en sangre por 12 semanas después de la finalización del tratamiento. La infección desaparece en más del 99% de los pacientes que logran una RVS y ésta se asocia generalmente con resolución de la enfermedad hepática en pacientes sin cirrosis, reduciéndose el riesgo de complicaciones tales como la insuficiencia hepática y la hipertensión portal.^{11,12} En pacientes con cirrosis se mantienen el riesgo de complicaciones potencialmente mortales.

De acuerdo a la historia de tratamiento se puede clasificar a los pacientes en naive (sin tratamiento previo) o experimentados (que recibieron tratamiento previo). A su vez, se puede clasificar el último grupo en:

- No Respondedores: pacientes cuyo nivel de genoma viral en sangre disminuyó menos de 2 log UI/ml a la semana 12 de tratamiento;
- Respondedores parciales: pacientes cuyo nivel de genoma viral en sangre disminuyó más de 2 log UI/ml en la semana 12, pero se mantuvo detectable en la semana 24 de tratamiento;
- Pacientes con recaída: pacientes cuyo genoma viral en sangre ha sido indetectable durante el tratamiento, pero que reaparece una vez que este ha finalizado.

Hasta el 2011, la combinación de interferón pegilado (PegIFN) y ribavirina (RBV) durante 24 o 48 semanas fue el tratamiento aprobado para la infección crónica por VHC. Este tratamiento mostró una tasa de RVS de 70% al 90% en pacientes con genotipos 2 y 3, pero una RVS de 40% al 60% para pacientes con genotipo 1.¹³ En el 2011, se aprobaron esquemas de Peg-IFN + RBV con telaprevir o boceprevir indicados para pacientes con hepatitis C genotipo 1 llegando a tener tasas de RVS mayores al 80%.¹⁴⁻¹⁶ Estos medicamentos constituyen la primera generación de antivirales de acción directa que tenían como objetivo de tratamiento la inhibición de la serina proteasa NS3-4a del VHC, enzima implicada en la replicación viral. A partir del año 2014 se aprobaron nuevos antivirales de acción directa como sofosbuvir (SOF), simeprevir (SIM), daclatasvir, ledipasvir, asunaprevir, dasabuvir, paritaprevir y ombitasvir con menor tiempo de duración de tratamiento y mejor tolerabilidad. El uso de PegIFN combinado con estos nuevos fármacos constituye un problema constante debido a los efectos adversos asociados a éste fármaco y sus contraindicaciones en estados de descompensación de la enfermedad, lo que provocó el desarrollo de esquemas sin PegIFN como SOF+SIM, SOF+daclatasvir, SOF+ledipasvir, daclatasvir+asunaprevir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir entre otros.

Debido a la mejor tolerabilidad y mayores tasas de RVS de los nuevos esquemas actualmente los esquemas de PegIFN+RBV con telaprevir o con boceprevir no son recomendados por las guías de práctica clínica en el mundo, aunque por razones de disponibilidad y costos se siguen usando en regiones como Latinoamérica.¹⁷ Como se puede observar los tratamientos para la hepatitis C están evolucionando rápidamente con opciones altamente eficaces y seguras pero que no son accesibles debido a sus altos costos y por lo tanto no están dentro de las coberturas nacionales de la mayoría de países de la región. Sin estrategias para mejorar la asequibilidad, el potencial de ganancia para la salud pública disminuiría marcadamente en estos países.

En el presente documento se evaluarán sólo esquemas que contienen SOF y SIM dado que fueron los primeros antivirales de acción directa que se utilizaron combinados con otras drogas, ya sea PegIFN+RBV u otros agentes antivirales de acción directa. Por lo tanto, se postula el uso de esquemas con sofosbuvir y simeprevir para el tratamiento de hepatitis C crónica debido

a que podría tener mayores tasas de RVS, presentar menos efectos adversos y tener menor duración comparado con el esquema estándar.

2. LA TECNOLOGÍA

El SOF es un análogo de nucleótido uridina que inhibe la polimerasa NS5B del VHC, impidiendo la replicación viral. Fue aprobado por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) para su uso en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica en los adultos. La dosis recomendada es de un comprimido de 400 mg al día, por vía oral durante 12 a 24 semanas y se ha descrito su utilización en esquemas combinados con otras drogas como los siguientes:

- SOF diario (400 mg) + PegIFN semanal (180 ug) + RBV diario (1000 o 1200 mg en pacientes de <75 kg o ≥75 kg, respectivamente)
- SOF diario (400 mg) + ledipasvir diario (90 mg) x 12 semanas
- SOF diario (400 mg) + SIM diario (150 mg) x 12 semanas
- SOF diario (400 mg) + daclatasvir diario (60 mg) x 12 semanas

SIM es la segunda generación de inhibidores de la serina proteasa NS3-4a del VHC. Fue aprobado por la FDA y EMA para su uso en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica. La dosis recomendada es de un comprimido de 150 mg por 12 semanas y se ha descrito su utilización en esquemas combinados con otras drogas como los siguientes:

- SIM diario (150 mg) + SOF diario (400 mg) x 12 semanas
- SIM diario (150mg) + PegIFN semanal (180 ug) + RBV diario (1000 o 1200 mg en pacientes de <75 kg o ≥75 kg, respectivamente)

La Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología de Argentina sólo ha aprobado el uso de SIM.

3. OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de esquemas con sofosbuvir y simeprevir en pacientes con hepatitis C.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

(Sofosbuvir[Supplementary Concept] OR Sovaldi[tiab] OR PSI7977[tiab] OR PSI-7977[tiab] OR Sofosbuvir[tiab] OR Harvoni[tiab] OR Simeprevir[Supplementary Concept] OR TMC 435350[tiab] OR TMC435350[tiab] OR TMC 435[tiab] OR TMC435[tiab] OR Olysio[tiab] OR Simeprevir[tiab]) AND (Hepatitis C[Mesh] OR PT-NANBH[tiab] OR Hepatitis C[tiab] OR HVC[tiab]). La búsqueda bibliográfica se realizó en julio de 2015.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), estudios clínicos aleatorizados y controlados (ECAs) con más de 50 sujetos, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas y políticas de cobertura (PC) de otros sistemas de salud, cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para SOF+RBV se identificaron dos ECAs y un estudio observacional, para SOF+PegIFN+RBV; dos ECAs y un estudio controlado no aleatorizado, para SOF+SIM; un ECA, para SOF+ledipasvir; tres ECAs, para SOF+daclatasvir; un ECA y finalmente para SIM+PegIFN+RBV; tres ECAs y un estudio controlado no aleatorizado. Además se seleccionaron cinco GPC, cuatro ETS y cinco PC.

Esquema de SOF + RBV

Jacobson y col¹⁸ publicaron un ECA en el año 2013 (estudio POSITRON) que evaluó el uso de SOF+RBV comparado con placebo para pacientes con VHC genotipo 2 y 3 con contraindicación de PegIFN o que hayan decidido no recibir tratamiento con PegIFN (N=278, edad promedio= 52 años). Se aleatorizaron a los pacientes para recibir SOF+RBV (separándolos en dos grupos, uno con pacientes VHC genotipo 2 y otro con VHC genotipo 3) o placebo (este grupo conteniendo pacientes con VHC genotipo 2 o 3) por 12 semanas. Se realizó un sub-análisis en los pacientes sin cirrosis (N=234) encontrándose una proporción de VHC <25UI/mL al final del tratamiento de 100% en pacientes que recibieron SOF+RBV con VHC genotipo 2 (92/92) y genotipo 3 (84/84), mientras que 0% (0/58) en pacientes que recibieron placebo. Además se encontró una RVS a las 12 semanas de 92%(85/92) en el grupo que recibió SOF+RBV con genotipo 2, 68%(57/84) en el grupo que recibió la misma combinación con genotipo 3 y de 0% (0/58) en el grupo que recibió placebo. Las diferencias

entre los tres grupos fueron significativas ($p < 0,001$). Los efectos adversos más comunes del esquema SOF+RBV fueron fatiga e insomnio.

Lawitz y col¹⁹ publicaron en el 2013 un ECA (estudio FISSION) de no inferioridad que evaluaba la eficacia de SOF+RBV vs PegIFN+RBV en pacientes con genotipo 2 y 3. Se aleatorizaron a los pacientes a recibir 12 semanas de SOF+RBV o 24 semanas de PegIFN+RBV (N=499, edad promedio= 48 años). La RVS a las 12 semanas después del tratamiento fue de 67% en el grupo que recibió SOF+RBV y en el grupo que recibe PegIFN+RBV (170/253 vs 162/243) demostrando no inferioridad. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo que recibió PegIFN+RBV.

Younossi y col. ²⁰ publicaron en el año 2014 un estudio observacional tomando como población a los pacientes de los estudios previamente descritos (estudio POSITRON y estudio FISSION) con el objetivo de analizar la calidad de vida de éstos. La medición se hizo a través del cuestionario SF-36. Comparado con placebo, SOF+RBV no se asoció a una disminución de la calidad de vida durante el tratamiento. Comparado con PegIFN+RBV, SOF+RBV se asoció a un aumento significativo de la calidad de vida durante el tratamiento. Después de 12 semanas post tratamiento la calidad de los pacientes con tratamiento de SOF+RBV mejoraba significativamente comparado con la calidad de vida antes de recibir el tratamiento.

Esquema de SOF+PegIFN+RBV

Rodriguez y col²¹ publicaron en el año 2013 un ECA para evaluar SOF+PegIFN+RBV contra PegIFN+RBV en pacientes con VHC genotipo 1 sin cirrosis ni tratamiento previo. En este estudio se aleatorizó a los pacientes a recibir SOF a dosis de 100, 200, 400mg o placebo, combinados con PegIFN+RBV por 24 semanas (N=64, edad promedio=55 años). A las 24 semanas la RVS fue de 56% (9/16) en el grupo que recibe SOF 100mg+PegIFN+RBV; 83% (15/18) en el grupo que recibe SOF 200mg+PegIFN+RBV; 80% (12/15) en el grupo que recibe SOF 400mg+PegIFN+RBV y 43% (6/14) en el grupo que recibe placebo+PegIFN+RBV.

Lawitz y col²² publicaron en el año 2013 un ECA para evaluar SOF+PegIFN+RBV contra PegIFN+RBV en pacientes con VHC genotipo 1, 2 y 3 sin cirrosis ni tratamiento previo. (N=151, edad promedio 55 años) En este estudio se aleatorizó a los pacientes a recibir SOF en dosis de 200, 400mg o placebo, combinados con PegIFN+RBV por 12 semanas. La proporción de pacientes que llegaron a RVS a las 24 semanas fue significativamente mayor en los regímenes con SOF obteniendo una RVS de 85% (41/48) en el grupo que recibe SOF 200mg+PegIFN+RBV; 89%(42/47) en el grupo que recibe SOF 400mg+PegIFN+RBV y 58% (12/56) en el grupo que recibe placebo+PegIFN+RBV.

Lawitz y col¹⁹ publicaron en el 2013 el estudio controlado no aleatorizado (estudio NEUTRINO) con el objetivo de evaluar la eficacia del esquema SOF+PegIFN+RBV en pacientes naive con

VHC genotipo 1, 4, 5 y 6 (N=327, edad promedio=52). Para el genotipo 1, la tasa general de RVS fue de 89% (92% en subtipo 1a y 82% en subtipo 1b). Al evaluar los resultados por subgrupo de cirrosis, se encontró que éstos presentaban una menor tasa de RVS de 80% comparados a los pacientes sin cirrosis con una RVS de 92%. En el caso de pacientes con VHC genotipo 4, la tasa de RVS fue del 96% (27/28) a las 12 semanas y para pacientes con VHC genotipo 5 y 6 la tasa de RVS fue de 85% (6/7).

Esquema de SOF + SIM

Lawitz y col.²³ publicaron en el año 2014 un ECA (estudio COSMOS) que evaluaba la eficacia de los esquemas SOF+SIM en 12 y 24 semanas con o sin RBV en pacientes con VHC genotipo 1 no respondedores a tratamiento previo de PegIFN+RBV sin cirrosis o sin tratamiento previo (N=267, edad promedio=54 años). Se evidenció que la tasa de RVS a las 12 semanas en pacientes con tratamiento previo fue de 93% y 96% con o sin RBV respectivamente. En pacientes naive con cirrosis se evidenció que después de 12 semanas la tasa de RVS fue de 93% con o sin RBV, mientras que a las 24 semanas fue de 100% y 93% con o sin RBV respectivamente.

SOF + ledipasvir

Se identificaron tres ECAs que evaluaban la eficacia del esquema de SOF+ledipasvir con o sin RBV en pacientes con VHC genotipo 1. El primer ECA publicado por Kowdley y col.²⁴ en el año 2014 seleccionó pacientes naive no cirróticos (estudio ION 3) y evaluó SOF+ledipasvir en 8 semanas con o sin RBV y SOF+ledipasvir en 12 semanas (N=647, edad promedio=52 años). El 80% de los sujetos presentaba infección por el genotipo 1. La RVS a las 12 semanas fue del 94% (202/215) con 8 semanas de SOF+ledipasvir, RVS del 93% (201/216) con 8 semanas del esquema SOF+ledipasvir+RBV y RVS de 96% (208/216) con 12 semanas de SOF+ledipasvir. El brazo de tratamiento de 8 semanas de SOF+ledipasvir sin RBV mostró ser no inferior a los otros dos grupos de tratamiento. En comparación con SOF+ledipasvir 12 semanas la diferencia en RVS fue de -1.4% (IC 97,5%: -6,0 a 3,6%) y de 0.9% (IC 95%: -3,9% a 5,7%) respecto a SOF+ledipasvir+RBV. También se mostró la no inferioridad entre el tratamiento de SOF+ledipasvir+RBV 8 semanas y SOF+ledipasvir 12 semanas (diferencia de -2,3%; IC 97,5%: -7,2% a 3,6%). En el segundo ECA publicado por Afdhal y col.²⁵ en el año 2014, se seleccionó pacientes no experimentado cirróticos y no cirróticos (estudio ION 1) y evaluó la eficacia de SOF+ledipasvir en un comprimido combinado de dosis fija (90mg) una vez al día durante 12 semanas, SOF+ledipasvir+ RBV durante 12 semanas, SOF+ledipasvir durante 24 semanas, o SOF+ledipasvir+RBV durante 24 semanas (N=865, edad promedio=52 años). El 67% de los sujetos presentaba infección por el genotipo 1a. Las tasas de RVS fueron del 99% en el grupo que recibió 12 semanas de SOF+ledipasvir; 97% en el grupo que recibió 12 semanas de SOF+ledipasvir+RBV; 98% en el grupo que recibió 24 semanas de SOF+ledipasvir y 99% en el

grupo que recibió 24 semanas de SOF+ledipasvir más RBV. En el último ECA publicado en el 2014 por Afdhal y col.²⁶, se seleccionó pacientes cirróticos y no cirróticos en los que ha fracasado el tratamiento previo con PegIFN, telaprevir o boceprevir. (Estudio ION 2). Los pacientes fueron asignados al azar para recibir SOF+ledipasvir o SOF+ledipasvir +RBV por 12 semanas o 24 semanas (N=440, edad promedio=56 años). El 79% de los sujetos presentaba infección por el genotipo 1a. Las tasas de RVS fueron altas en todos los grupos de tratamiento: RVS de 94% en el grupo que recibió 12 semanas de SOF+ledipasvir; 96% en el grupo que recibió 12 semanas de SOF+ledipasvir +RBV; 99% en el grupo que recibió 24 semanas de SOF+ledipasvir; y 99% en el grupo que recibió 24 semanas de SOF+ledipasvir+RBV.

SOF + daclatasvir

Sulkowski y col.²⁷ publicaron en el año 2014 un ECA que evalúa la combinación SOF+daclatasvir en pacientes con VHC genotipo 1 sin cirrosis no tratados previamente y tratados previamente (N=167, mediana de edad=54 años). Se aleatorizaron los pacientes para recibir esquemas de SOF+daclatasvir o SOF+daclatasvir+RBV. Se observó que el esquema de SOF+daclatasvir con o sin RBV presentó una RVS a las 24 semanas de 100% en pacientes sin tratamiento previo y RVS de 95% en pacientes respondedores nulos con Peg-IFN+RBV, con telaprevir o boceprevir.

SIM+Peg-IFN+RBV

Jacobson y col. y Manns y col. publicaron dos ECAs (estudios QUEST 1 y QUEST 2) respectivamente, evaluando esta combinación en pacientes naive con infección por VHC genotipo 1 (N=394 y N=257, respectivamente).^{28,29} Los dos son estudios fase III doble ciego en donde se aleatorizó un grupo a recibir SIM + PegIFN + RBV x 12 semanas seguido por 12 semanas de PegIFN + RBV (grupo simeprevir) o placebo vía oral + PegIFN + RBV x 12 semanas seguido por 12 semanas de PegIFN + RBV (grupo control). Comparado con el grupo placebo, el grupo del esquema de SIM fue superior en los dos estudios mostrando una RVS de 80% en el primer estudio (diferencia 29,3%; IC 95%: 20,1% a 38,6%) y una RVS de 85% en el segundo estudio (diferencia 32,2%; IC 95%: 23,3% a 41,2%). En el caso de pacientes con subtipo 1b la RVS fue de 85% y en el caso de pacientes con subtipo 1a fue de 84% cuando no tenían mutación Q80K mientras que fue de 58% si los pacientes presentaban dicha mutación. Los pacientes con cirrosis presentaron una RVS de 60% comparado con los pacientes sin cirrosis con una RVS de 73%.

Reddy y col.³⁰ publicaron en el año 2015 un ECA (estudio ATTAIN) que evalúa este esquema en pacientes previamente tratados con PegIFN+RBV y PegIFN+RBV+telaprevir (N=763, edad promedio=53 años) con VHC genotipo 1. Se encuentra una RVS de 70% en respondedores parciales y 44% en pacientes respondedores nulos en el caso de tratamiento previo con IFN +

RBV y una RVS de 68% y 46% en respondedores parciales y nulos respectivamente post tratamiento con telaprevir.

Moreno y col.³¹ publicaron un estudio controlado no aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de SIM+PegIFN+RBV en pacientes con VHC genotipo 4 (N=107, mediana de edad=49 años). La tasa de RVS a las 12 semanas fue obtenida en el 83% (29/35) de pacientes naive, 86% (19/22) en pacientes experimentados con recaída previa, 60% (6/10) en respondedores parciales y 40% (6/10) en respondedores nulos. Ninguno de los pacientes presentaba la mutación Q80K detectable en la secuencia de la proteasa NS3.

5.1 Guías de práctica clínica

La Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado³² publicó en el año 2015 una actualización de las recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC incluyendo sólo VHC genotipo 1, 2 y 3. Las recomendaciones se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de esquemas recomendados para el tratamiento de la Hepatitis C por la Asociación Argentina para el Estudio de Enfermedades del Hígado.

	SOF+PegIFN+RBV	SIM+PegIFN+RBV	SOF+RBV	SOF+ledipasvir	SOF+SIM	SOF+daclatasvir	TVR o BCP+PegIFN+RBV*	PegIFN+RBV*
G1	N= 12s Exp= 12s +12s PegIFN+RBV (24s)	N=12s +12s PegIFN+RBV (24s) Exp=12s +24s PegIFN+RBV (48s)	Exp= 24s	12s Cirróticos= 24s	12s	24s	TVR=24- 48s BOC=28-48	48s
G2	12s	No menciona	12s Cirróticos= 16 a 20s	No recomienda	No menciona	No menciona	No menciona	24s
G3	12s	No menciona	24s	12s	No menciona	N=12s Exp=24s	No menciona	24-48s

*Esquemas a considerar si no hay accesibilidad a otros antivirales de acción directa

S=semanas

N= Naive o no experimentados

Exp= Experimentados o con tratamiento previo

TVR= Esquema con telaprevir

BOC= Esquema con boceprevir

La Asociación Europea para el Estudio de Enfermedades del Hígado publicó en el año 2015 una GPC de manejo de Hepatitis C.¹⁷ En este documento se consideran diferentes esquemas de tratamiento de acuerdo al genotipo del VHC como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de esquemas recomendados por la Guía Europea para el Estudio de Enfermedades del Hígado para el tratamiento de hepatitis C.

	SOF+PegIFN+RBV	SIM+PegIFN+RBV	SOF+RBV	SOF+ledipasvir	SOF+simperevir	SOF+Daclatasvir
G1	12s	12s ^b - <i>Recaída previa:</i> se adiciona 12s de PegIFN+RBV - <i>Respondedores nulos:</i> se adiciona 24s de PegIFN+RBV	No	- <i>Sin cirrosis:</i> 12s ^d - <i>Con cirrosis:</i> adicionar RBV y tratar x 12s ^{e, f}	12s ^e	- Sin cirrosis: 12s - Con cirrosis: adicionar RBV y tratar por 24s
G2	12s ^a	No menciona	12s ^a	No menciona	No menciona	12s
G3	12s	No menciona	12s ^c	No menciona	No menciona	Se adiciona RBV y se trata por 24s
G4	12s	- <i>Recaída previa:</i> se adiciona 12s de PegIFN + RBV - <i>Respondedores nulos o parciales:</i> se adiciona 24s de PegIFN + RBV	No menciona	- <i>Sin cirrosis:</i> 12s ^d - <i>Con cirrosis:</i> adicionar RBV x 12s ^{e, f}	12s ^e	- Sin cirrosis: 12s - Con cirrosis: adicionar RBV y tratar por 24s ^e
G5 y 6	12s	No menciona	No menciona	- <i>Sin cirrosis:</i> 12s ^d - <i>Con cirrosis:</i> adicionar RBV x 12s ^{e, f}	No menciona	- Sin cirrosis: 12s - Con cirrosis: adicionar RBV y tratar por 24s ^e

^a El tratamiento podría prolongarse de 16 a 20 semanas si el paciente tiene cirrosis, especialmente si ha tenido tratamientos previos.

^b Esquema no recomendado si el paciente tiene genotipo 1a con mutación Q80K.

^c Tratamiento sub-óptimo en pacientes previamente tratados cirróticos o que no alcanzaron RVS con PegIFN+SOF.

^d El tratamiento se puede acortar a 8 semanas si el RNA VHC base <6 millones UI/ml.

^e Si el paciente tiene contraindicación de RBV, se le extiende el tratamiento a 24 semanas.

^f Si el paciente tiene predictores negativos de respuesta, se indica 24 semanas de SOF + RBV + ledipasvir.

S= semanas

La Asociación Americana de Estudios del Hígado en el año 2015 elaboró una GPC de manejo de pacientes con infección crónica por VHC. En este documento a diferencia de la GPC Europea previamente descrita, no se mencionan esquemas que incluyan daclatasvir o la combinación de SIM+PegIFN+RBV como se muestra en la Tabla 3.³³

Tabla 3. Resumen de esquemas recomendados por la Guía Americana de Enfermedades del Hígado para el tratamiento de hepatitis C.

	SOF+PegIFN+RBV	SOF+RBV	SOF+ledipasvir	SOF+SIM ^b
G1	No recomienda	No menciona	12s	<i>Sin cirrosis: 12s</i> <i>Cirróticos y sin Q80K (sólo para 1a):</i> <i>24 sem con o sin RBV</i>
G2	No menciona	12s ^a	No recomienda	No menciona
G3	12s	24s	No menciona	No menciona
G4	12s	24s	12s	12s +/- RBV
G5 y 6	No menciona	12s	12s	No menciona

^a El tratamiento podría prolongarse de 16 a 20 semanas si el paciente tiene cirrosis, especialmente si ha tenido tratamientos previos.

^b Esquema no recomendado si el paciente tiene genotipo 1a con mutación Q80K

La Organización Mundial de la Salud³⁴ publicó en el año 2014 la GPC de manejo de Hepatitis C en VHC genotipo 1 a 4. Las recomendaciones de la GPC se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Resumen de esquemas recomendados por la Guía de la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de la hepatitis C.

	PegIFN+R BV	PegIFN+RBV+telapr evir	PegIFN+RBV+bocepr evir	SOF+PegIFN+R BV	SOF+R BV	SIM+PegIFN+R BV
G 1	48-72s	24-48	28-48s	12s	No mencion a	12-48s
G 2	24-48s	No menciona	No menciona	No menciona	12s	No menciona
G 3	24-48s	No menciona	No menciona	12s	24s	No menciona
G 4	48-72s	No menciona	No menciona	12s	No mencion a	No menciona

La Asociación Latinoamericana de Estudios del Hígado³⁵ en su GPC elaborada en el año 2013 no menciona esquemas que contienen SOF o SIM dentro de sus recomendaciones.

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) en el año 2015 elaboró dos ETS sobre el uso de SOF y SIM respectivamente. En el primer documento recomienda el uso de SOF+PegIFN+RBV en pacientes con VHC genotipo 1, VHC genotipo 3 (pacientes naive con

cirrosis o pacientes experimentados) y VHC genotipo 4, 5, o 6 (sólo cuando presentan cirrosis). Además recomienda el uso de SOF+RBV en pacientes con VHC genotipo 2 y VHC genotipo 3 (pacientes con cirrosis inelegibles o intolerantes al PegIFN).³⁶ En otro documento evaluó el uso de SIM+PegIFN+RBV y lo recomienda en pacientes con VHC genotipo 1 y en VHC genotipo 4 independientemente de su historia de tratamiento.³⁷

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías elaboró dos ETS en el año 2014 sobre el uso de SOF y SIM respectivamente. En el primer documento recomienda SOF+PegIFN+RBV en pacientes a partir de fibrosis moderada y naive con VHC genotipo 1. Recomienda SOF+RBV para VHC genotipo 2 y 3 con enfermedad compensada que presenten fibrosis moderada o más severa y con tratamiento previo de PegIFN+RBV o contraindicación de PegIFN+RBV.³⁸ En otro documento recomienda simeprevir en pacientes con genotipo 1 y enfermedad hepática compensada a partir de fibrosis moderada y que no tenga polimorfismo NS3 Q80K.³⁹

5.3 Políticas de cobertura

El Sistema Único de Reintegro (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud de la República Argentina, el Plan Médico Obligatorio de Argentina ni el Fondo Nacional de Recursos de Uruguay mencionan esquemas con SOF o SIM dentro de sus políticas de cobertura o recupero.^{40,41}

La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil contempla el uso de esquemas con SOF, SIM y daclatasvir dentro de su cobertura.⁴²

El Departamento de Salud del Gobierno de Australia contempla el uso de esquemas con SOF y no lo recomienda, mientras que no menciona esquemas con SIM.⁴³

Una agencia financiadora privada de Estados Unidos considera medicamente necesarios los esquemas de SOF y SIM por lo que los contempla dentro de su cobertura previa autorización (pre-certificación).⁴⁴

5.4 Costos

Actualmente los costos locales de esquemas con SOF no están disponibles dado que no está comercializado en el país. El costo de SIM en Argentina oscila entre ARS 4.000 y ARS 4.500 (pesos argentinos julio/2015) por día, equivalentes a aproximadamente USD 280 (dólares estadounidenses julio/2015). Por lo tanto el costo del tratamiento por 12 semanas oscilaría entre ARS 336.000 y ARS 378.000, equivalentes a aproximadamente USD 23.500. Este precio se encarecería dependiendo de la droga utilizada en combinación para un esquema de tratamiento específico.

6. CONCLUSIONES

La evidencia es abundante y de buena calidad. Los esquemas que contienen sofosbuvir y simeprevir combinados con otras drogas para el manejo de hepatitis C han demostrado ser superiores comparados con el tratamiento estándar o triple terapia con telaprevir o boceprevir en diferentes grupos de pacientes. Aunque se encuentran contemplados por distintas guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias, su alto costo puede limitar la disponibilidad del tratamiento en los diferentes países.

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. European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2011;55(2):245-264.
14. 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.
15. 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.
16. 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*. 2015:1-10.
17. European Association for the Study of the Liver (EASL) Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of hepatology*. 2015;63(1):199-236.
18. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *The New England journal of medicine*. 2013;368(20):1867-1877.
19. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England journal of medicine*. 2013;368(20):1878-1887.
20. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, et al. Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in chronic hepatitis C (CH-C). *Journal of hepatology*. 2014;60(4):741-747.
21. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *Journal of hepatology*. 2013;58(4):663-668.
22. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet. Infectious diseases*. 2013;13(5):401-408.
23. 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-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384(9956):1756-1765.
24. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 2014;370(20):1879-1888.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 384(9941): 403-413.
29. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384(9941): 414-426.
30. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet. Infectious diseases*. 2015; 15(1): 27-35.
31. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naive or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *Journal of hepatology*. 2015; 62(5): 1047-1055.
32. Actualización de las Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C. Argentina: Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado; 2015: http://www.alehatam.org/sitio/documentos/Guidelines_hepatitis_C.pdf. Accessed Agosto 2015.
33. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. United States of America: American Association for the Study of the Liver / Infectious Diseases Society of America / International Antiviral Society; 2014: <http://www.hcvguidelines.org>. Accessed Agosto 2015.
34. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. France: World Health Organization; 2014: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1. Accessed Agosto 2015.
35. Chavez-Tapia NC, Ridruejo E, Alves de Mattos A, et al. An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver. *Annals of hepatology*. 2013; 12 Suppl 2: s3-35.
36. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. *NICE technology appraisal guidenace 330*. United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta330>. Accessed agosto 2015.
37. Simeprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin for treating genotype 1 and 4 chronic hepatitis C. *NICE technology appraisal guidenace 331*. United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta331>. Accessed agosto 2015.
38. Common Drug Review: Sofosbuvir. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014: <https://www.cadth.ca/sofosbuvir-6>. Accessed agosto 2015.
39. Common Drug Review: Simeprevir. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014: https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0347_complete_Galexos-Jun-20-14.pdf. Accessed agosto 2015.
40. Programa Médico Obligatorio. *Res 201/2002*. Buenos Aires: Superintendencia de Servicios de Salud; 2002: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>.
41. Sitio Oficial: Fondo Nacional de Recursos. Uruguay: Fondo Nacional de Recursos (FNR); 2015: <http://www.fnr.gub.uy/>. Accessed agosto 2015.
42. Relatorio de Recomendación: Simeprevir, Sofosbuvir y Daclatasvir no tratamiento de hepatitis crónica tipo C e coinfecciones. Brasil: Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías al SUS; 2015: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antivirais_HCV_CP.pdf. Accessed Agosto 2015.
43. The pharmaceutical benefit scheme. Australia: Department of Health. Australian Government; 2014: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07/>. Accessed Agosto 2015.
44. Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. Estados Unidos: AETNA; 2015: http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2014/GI/hepatitis_c.html. Accessed Agosto 2015.