

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Sofosbuvir/Ledipasvir para Hepatitis C

Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C treatment

Informe de Respuesta Rápida N°556

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

Junio de 2017



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. Verónica Alfie

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

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.

Versiones: esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho periodo, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

Informe de Respuesta Rápida N° 556

Sofosbuvir/Ledipasvir para Hepatitis C.

Fecha de realización: Junio de 2017

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 Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dra. Verónica Alfie
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dra. Natacha Larrea
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Leisa Molinari
Dr. Martín Oubiña
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López
Lic. Sacha Virgilio

Para citar este informe:

Alfie V, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A. ***Sofosbuvir/Ledipasvir para Hepatitis C***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 556, Buenos Aires, Argentina. Junio 2017. Disponible en www.iecs.org.ar.

SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR PARA HEPATITIS C

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que el uso de la asociación fija de sofosbuvir/ledipasvir resulta eficaz para alcanzar una remisión virológica sostenida en más del 95% de los casos de hepatitis C genotipo 1. El tratamiento estándar es de 12 semanas, aunque puede acortarse a 8 semanas en pacientes con carga viral baja, sin cirrosis y sin antecedentes de tratamientos previos.

No se encontró evidencia que compare directamente la efectividad del sofosbuvir/ledipasvir versus otros tratamientos disponibles.

Evidencia de alta calidad muestra que en pacientes con hepatitis C y genotipo 3, el esquema de sofosbuvir/ledipasvir en dosis fija no es superior al tratamiento con sofosbuvir más ribavirina e interferón o sofosbuvir más daclastavir.

Evidencia de moderada calidad no relaciona a la edad avanzada con una menor efectividad del tratamiento.

La mayoría de las guías de práctica clínica relevadas considera al tratamiento con dosis fija de sofosbuvir/ledipasvir con o sin ribavirina como tratamiento de primera línea para el virus de hepatitis C genotipo 1.

Agentes financiadores públicos de salud de Australia, Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Uruguay y México, y financiadores privados de Estados Unidos, prestan cobertura priorizando los grupos de pacientes con mayor nivel de fibrosis y antecedente de tratamientos fallidos previos.

SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR FOR HEPATITIS C TREATMENT**CONCLUSIONS**

High quality evidence shows that the use of the fixed sofosbuvir/ledipasvir combination is efficacious in reaching sustained virological remission in more than 95% of HCV Genotype 1 cases. Standard treatment is 12 weeks long, although it may be shortened to 8 weeks in patients with a low viral load, without cirrhosis or history of previous treatments.

No evidence directly comparing the effectiveness of sofosbuvir/ledipasvir versus other available treatments has been found.

High quality evidence shows that in patients with HCV Genotype 3, the fixed-dose sofosbuvir/ledipasvir scheme is not superior to treatment with sofosbuvir plus ribavirin and interferon or sofosbuvir plus daclastavir.

Moderate quality evidence does not relate advanced age to lower treatment effectiveness.

Most clinical practice guidelines consulted consider treatment with sofosbuvir/ledipasvir at fixed dose with or without ribavirin as first-line treatment for HCV Genotype 1.

Public health sponsors from Australia, United States, United Kingdom, Canada, Uruguay and Mexico, and private health sponsors from the United States, cover it giving priority to the groups of patients with higher level of fibrosis and history of previous failed treatments.

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. Se estima que existen aproximadamente 80 millones de personas con infección crónica por VHC en el mundo y aproximadamente el 70 - 85% de todos los casos de carcinoma hepatocelular están relacionados etiológicamente con el VHC.^{1, 2} En Argentina se estima que alrededor del 1,7% de la población está infectada con VHC.³

El VHC es un virus ARN que posee seis genotipos (1 a 6) con diferentes subtipos. La identificación del genotipo y subtipo tiene implicancias en el pronóstico ya que presentan distinto grado de respuesta terapéutica. En Argentina, un estudio mostró que el 70% de los casos se deben al genotipo 1 (1b: 48% y 1a: 22%).⁴ El segundo genotipo en frecuencia mundial es el 3; los pacientes afectados presentan una menor respuesta terapéutica así como una mayor progresión a la fibrosis y carcinoma hepatocelular, los genotipos 4 y 6 son prevalentes en África y representan el 2% de los casos fuera del continente africano.⁵

El objetivo principal del tratamiento es la eliminación de la viremia, la cual se determina por la respuesta virológica sostenida (RVS) que se define como la erradicación del ARN del VHC en sangre después de 12 semanas de finalización del tratamiento. La infección desaparece en más del 99% de los pacientes que logran una RVS.^{6,7} De acuerdo al antecedente de tratamiento se puede clasificar a los pacientes en naïve (sin tratamiento previo) o experimentados (que recibieron tratamiento previo).

Inicialmente la única opción terapéutica era el interferón alfa pegilado (PegIFNa) y ribavirina (RBV) durante 24 a 48 meses, con una RVS de 40% a 70% dependiendo del genotipo involucrado.^{8,9,10}

En 2013 se aprobaron nuevos antivirales de acción directa (AAD) como sofosbuvir (SOF), simeprevir, daclatasvir, ledipasvir (LDV), asunaprevir, dasabuvir, paritaprevir y ombitasvir, logrando esquemas combinados libres de interferón con las ventajas de menor tiempo de tratamiento y mejor tolerancia al evitar los efectos adversos del mismo.¹⁰

En el año 2015 realizamos un informe de respuesta rápida que evaluó como primera línea de tratamiento para VHC los esquemas libres de interferón basados en sofosbuvir, comprando sus diferentes asociaciones y a su vez versus los esquemas clásicos con interferón. Se concluyó que evidencia de alta calidad mostró que el uso de esquemas libres de interferón con sofosbuvir fueron superiores al tratamiento con interferón más ribavirina.¹¹ Al momento de realizar dicha evaluación, la combinación fija de sofosbuvir asociado a ledipasvir no se encontraba disponible en el país, siendo autorizada su importación por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en Agosto de 2016.¹²

Se postula el uso de la combinación fija de sofosbuvir y ledipasvir como terapia de primera línea para el virus de la hepatitis C.

2. TECNOLOGÍA

El sofosbuvir es un análogo nucleotídico inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC, que impide de forma directa la replicación viral. Fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés European Medicine Agency), y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para su uso en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica de genotipo 1, 2, 3 o 4 en adultos y para los genotipos 5 y 6 sólo por la EMA.1-3

La asociación fija de sofosbuvir 400 mg más ledipasvir (inhibidor NS5A) 90 mg administrándose un comprimido diario por 8, 12 o 24 semanas (según genotipo y características del huésped) fue aprobado por la FDA, EMA y ANMAT para el tratamiento del VHC.3-5. Los principales efectos adversos son fatiga y cefalea.6

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la asociación fija de sofosbuvir/ledipasvir en el tratamiento de la hepatitis C.

4. 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 utilizando la siguiente estrategia: (((Ledipasvir[Supplementary Concept] OR Ledipasvir[tiab]) AND (Sofosbuvir[Mesh] OR Sofosbuvir[tiab])) OR Harvoni[tiab] OR Ledipasvir, Sofosbuvir Drug Combination[Supplementary Concept] OR Ledipasvir-Sofosbuvir[tiab]) AND (Hepatitis C[Mesh] OR HCV[tiab] OR Hepatitis C[tiab]).

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.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron cuatro meta-análisis, tres estudios observacionales, cinco guías de práctica clínica y diez políticas de cobertura.

Sofosbuvir/Ledipasvir en VHC genotipo 1

No se han encontrado estudios clínicos que comparen directamente el esquema SOF/LDV contra otros esquemas que contengan antivirales de acción directa.

Rezaee-Zavareh y cols. publicaron en marzo de 2017 un meta-análisis (n=2248) de ECAs, y compararon el porcentaje de RVS alcanzada con SOF/LDV con y sin Ribavirina (RBV) en pacientes *naïve*.¹⁸ Identificaron cuatro esquemas de tratamiento: SOF/LDV por 12 semanas con RSV 95% (IC 95%: 93% - 97%), SOF/LDV por 24 semanas con RSV 97% (IC 95%: 95% - 98%), SOF/LDV más RBV por 12 semanas con RVS 96% (IC 95%: 94% - 97%) y SOF/LDV más RBV por 24 semanas con RVS 98% (IC 95%: 97% - 99%). El uso de SOF/LVD/RBV por 12 semanas en cirróticos se asoció con tasas de curación más bajas (RVS 93% versus 98%; OR 0,21; IC 95%: 0,07 - 0,66) en comparación con pacientes no cirróticos. La presencia de cirrosis y/o el fracaso a tratamientos previos, no se asociaron a peor resultado en el resto de los esquemas.

Stokes y cols. publicaron en marzo de 2017 un meta-análisis de ECAs (n=672) dirigido a evaluar la necesidad de agregar RBV en el esquema de 12 semanas de SOF/LDV, en pacientes con cirrosis que hayan fallado a tratamientos previos (n=444). Si bien los autores no encontraron diferencias entre los grupos con y sin RBV en relación a la probabilidad de falla del tratamiento, el uso del esquema SOF/LDV sin RBV se asoció con una probabilidad de ocurrencia de efectos adversos significativamente menor (RR 0,11; IC 95%: 0,04 - 0,29)¹⁹

Kowdley y cols. evaluaron, en abril de 2017, evaluaron sobre tres bases de datos secundarias, los datos individuales de 634 pacientes *naïve* sin cirrosis y con carga viral <6.000.000 IU/mL (candidatos a recibir un esquema acortado de 8 semanas de SOF/LDV sin RBV).²⁰ La efectividad para alcanzar la RVS fue 97,9%, donde 12 pacientes presentaron una recaída. Con el objetivo de establecer la eficacia y factores asociados a la falla del tratamiento con este esquema, se realizó un meta-análisis de estudios observacionales (n=5.637). La raza, sexo, edad, antecedente de tratamiento previo y presencia de cirrosis fueron analizados entre los pacientes tratados con 8 versus 12 semanas. No se encontraron diferencias en la tasa de RVS entre los grupos (8 semanas 95,8% versus 12 semanas 97,2%; RR 0,99; IC 95%: 0,98 - 1,00). No pudieron establecer en el análisis una relación significativa entre los factores estudiados y una mayor probabilidad de recaída con 8 o 12 semanas de tratamiento.

Sofosbuvir/Ledipasvir en VHC genotipo 3

Ampuero y cols. publicaron en 2016 un meta-análisis de ECAs y cohortes prospectivas

analizando diferentes esquemas de tratamiento, incluyendo esquemas con interferón y combinaciones de AAD. El esquema SOF/RBV/interferón por 12 semanas (n=255) se asoció a una RVS significativamente mayor (92,5% versus 75,2%; OR 3,51; IC 95%: 2,08 - 5,92) en comparación con el esquema SOF/RBV (n=552). Así mismo, el uso del esquema SOF/LDV/RBV por 12 semanas (n=169) resultó en valores más elevados de RVS (SOF/LDV/RBV 81%; n= 111/137 versus SOF/LDV 62.5%; n= 20/32; OR 3.30; IC 95%: 1.35 - 8.04) en comparación con el mismo esquema sin RBV. Sin embargo, no superaban en eficacia al esquema de SOF/RBV más interferón.²¹

Feld y cols. publicaron en 2016 el análisis de una cohorte prospectiva de pacientes *naïve* (n=111) genotipo 3, tratados con 12 semanas de SOF/LDV/RBV, alcanzando un 94% de RVS en no cirróticos y 79% en cirróticos compensados (40% de la población estudiada).²²

Sofosbuvir/Ledipasvir en pacientes añosos

Saab y cols. publicaron en 2016 los resultados de los estudios de fase III ION-1, ION-2, ION-3 y GS-US-337-0113. Incluyeron la población de las ramas tratadas con SOF/LDV con o sin RBV por 8, 12 o 24 semanas en pacientes con genotipo 1 mayores de 65 años, y compararon los resultados obtenidos con los de pacientes menores de 65 años. Sobre un total de 2.293 pacientes, 264 eran mayores de 65 años (rango etario 65 a 80 años) y 2.029 menores (rango 18 a 64 años). Los menores alcanzaron un 97% de RVS y los mayores de 65 años un 98% de RVS. Los efectos adversos ocurrieron en el 10% de los pacientes en ambos grupos y fueron en su mayoría cefalea y fatiga.²³

Su y cols. publicaron en enero de 2017 un análisis de la base de datos de pacientes del Departamento de Asuntos de Veteranos de los Estados Unidos de América. Identificaron 17.487 pacientes con VHC y con una edad promedio de 60,8 +/- 6,5 años. Analizaron 15.884 pacientes con VHC genotipo 1, de los cuales entre el 57,5% al 68,2% fueron tratados con 12 semanas de LDV/SOF con o sin RBV. Reportaron una tasa de RVS de 92,8 % con LDV/SOF y 90% al adicionar RBV. Luego de ajustar por posibles confundidores, no se encontró relación entre la edad avanzada y la probabilidad de éxito o falla terapéutica en todos los genotipos estudiados.²⁴

Evaluaciones Económicas

No se encontraron estudios de costo-efectividad o de impacto presupuestario publicados en Argentina o Latinoamérica.

Evaluaciones económicas de Canadá, Alemania y Estados Unidos realizadas sobre un caso base de paciente *naïve* genotipo 1, sin cirrosis, el régimen de 8 semanas de SOF/LDV fue costo-efectivo por sobre los regímenes basados en interferón más RBV. En caso de presencia de cirrosis, 12 semanas de SOF/LDV también fueron más costo-efectivas que interferón más RBV²⁵⁻

Guías de Práctica Clínica

Las guías de práctica clínica de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado del 2017,²⁸ de la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL, su sigla del inglés *European Association for the Study of the Liver*) del 2016,²⁹ de la Asociación Americana para el estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD, su sigla del inglés *American Association for the study of liver disease*) del 2016 y del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del mismo año,³⁰ sugieren reducir a 8 semanas el tratamiento con SOF/LDV en casos de pacientes *naïve* genotipo 1, sin cirrosis, cuyo nivel de ARN viral sea menor a 6 millones (6.8 Log) IU/ml, y realizar 12 semanas de tratamiento cuando la carga viral sea superior o con antecedente de tratamientos previos. En casos de cirrosis, sugieren administrar SOF/LDV asociado a RBV por 12 semanas.

La Organización Mundial de la Salud actualizó en abril de 2016 las GPC para el manejo de hepatitis C; éstas sugieren en caso de genotipo 1, 4, 5 y 6, sin antecedentes de tratamiento previo y sin cirrosis, la combinación SOF/LDV por 12 semanas. En casos de cirrosis sugieren prolongar a 24 semanas o como alternativa usar SOF/LDV asociado a RBV por 12 semanas.

En Argentina, las guías vigentes del Ministerio de Salud de la Nación del año 2016 no mencionan a la combinación de SOF/LDV, sin embargo, su uso no se encontraba autorizado por ANMAT al momento de redactarla.³¹

Políticas de cobertura

Las políticas de cobertura de financiadores de salud públicos de Australia, Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Uruguay y México, y financiadores privados de Estados Unidos prestan cobertura a esquemas de dosis fija de SOF/LDV bajo ciertos criterios de priorización, entre los que se incluyen mayor nivel de fibrosis y antecedentes de falla en los tratamientos previos.^{30,32-37} En Argentina, el Plan Médico Obligatorio (P.M.O) no menciona la asociación fija de SOF/LDV y el Sistema Único de Reintegro (S.U.R) condiciona el reintegro del tratamiento a la aprobación del “Modulo de abordaje para paciente infectado con Virus de Hepatitis C”, priorizando a los pacientes con mayor grado de fibrosis, coinfección con virus de inmunodeficiencia humana y post trasplante hepático. Reintegra hasta un máximo de ARS 200.000 por 12 a 18 semanas de tratamiento y un máximo de ARS 500.000 por 24 semanas de tratamiento.³²

Costo del tratamiento

El costo del tratamiento por cuatro semanas con SOF/LDV es de ARS 277.315 (pesos argentinos, abril de 2017), equivalentes a aproximadamente USD 17.776 (dólares estadounidenses, abril de 2017).^{38,39}

En agosto de 2015, debido al alto costo de este fármaco y frente a la dificultad de los países de menores ingresos en afrontar los mismos, el laboratorio Gilead (desarrollador) estableció una alianza con compañías farmacéuticas de la India para producir una versión genérica. El costo de cuatro semanas de tratamiento con ésta es de USD 1.000 (dólares estadounidenses, abril de 2017). En Latinoamérica, Bolivia, El Salvador, Cuba, República Dominicana, Haití, Honduras, Nicaragua y Paraguay, se encuentran dentro de este convenio.^{40,41}

BIBLIOGRAFÍA

1. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014;61(1 Suppl):S45-57.
2. Solis-Herruzo JA, Solis-Munoz P. [Hepatitis virus and hepatocellular carcinoma]. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain : 1984)*. 2005;22(4):157-161.
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. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* 2014; 60: 98-105
6. Morisco F, Granata R, Stroffolini T, et al. Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(18):2793-2798.
7. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593-1601.
8. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009;361:580-593.
9. Liver. EAFSo. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014;60(2):392-420.
10. Umar M, Akhter TS. New Direct Acting Antiviral Agents for the Treatment of Hepatitis C: 2016 and Beyond. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2016;26(10):843-850.
11. Calderón C, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz 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.
12. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 9721. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2016/Dispo_9721-16.pdf. Accessed April 2107.
13. Food and Drug Administration (FDA). Sovaldi. 2013: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204671s000lbl.pdf. Accessed April 2017.
14. European Medicine Agency (EMA). Sovaldi. 2014: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf. Accessed April 2017.
15. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 8974. 2015: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2015/Dispo_8974-15.pdf. Accessed April 2017.
16. Food and Drug Administration (FDA).Harvoni.2014. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205834s000lbl.pdf. Accessed April 2017.
17. European Medicine Agency (EMA).EPAR summary for the public. Sovaldi,Sofosbuvir. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/human_med_001723.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed April 2017.
18. Rezaee-Zavareh MS, Hesamizadeh K, Behnava B, Alavian SM, Gholami-Fesharaki M, Sharafi H. Combination of Ledipasvir and Sofosbuvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of hepatology*. 2017;16(2):188-197.
19. Stokes W, Fenton C, Clement F, James M, Ronksley P, Tang KL. The Efficacy and Safety of 12 Weeks of Sofosbuvir and Ledipasvir versus Sofosbuvir, Ledipasvir, and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C, Genotype 1, Who Have Cirrhosis and Have Failed Prior Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2017;2017:6468309.
20. Kowdley KV, Sundaram V, Jeon CY, et al. Eight weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2017;65(4):1094-1103.
21. Ampuero J, Reddy KR, Romero-Gomez M. Hepatitis C virus genotype 3: Meta-analysis on sustained virologic response rates with currently available treatment options. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(22):5285-5292.

22. Feld J, Ramji A, Shafran S, Willems B, Marotta P, Huchet E, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for 12 weeks is effective and safe in treatment-naïve genotype-3 hepatitis c-infected patients in canada. *J Hepatol.* 2016;64:S781.
23. Saab, S., Park, S. H., Mizokami, M., Omata, M., Mangia, A., Eggleton, E., Zhu, Y., Knox, S. J., Pang, P., Subramanian, M., Kowdley, K. and Afdhal, N. H. (2016), Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of genotype 1 hepatitis C in subjects aged 65 years or older. *Hepatology*, 63: 1112–1119.
24. Su F, Beste LA, Green PK, Berry K, Ioannou GN. Direct-acting antivirals are effective for chronic hepatitis C treatment in elderly patients: a real-world study of 17 487 patients. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2017.
25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Drugs for chronic hepatitis C infection: cost-effectiveness analysis. Ottawa: CADTH; 2016 Jan. (CADTH therapeutic review; vol.3, no.1c).https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0008_Cost-Effectiveness_Report.pdf Accessed April 2017.
26. Stahmeyer JT, Rossol S, Liersch S, Guerra I, Krauth C. Cost-Effectiveness of Treating Hepatitis C with Sofosbuvir/Ledipasvir in Germany. Bonino F, ed. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0169401.
27. Younossi ZM, Park H, Saab S, Ahmed A, Dieterich D, Gordon SC. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(6):544–63.
28. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C: Esquemas libres de Interferón: Indicaciones de Tratamiento 2017. https://drive.google.com/file/0B4MPXfilZ_XaTnhOcmxEaGtGZmNMLWJOWkwwbjFZWXXnMDVv/view. Accessed April, 2017.
29. European Association for the Study of the Liver (EASL) Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.00>. Accessed April, 2017.
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ledipasvir–sofosbuvir for treating chronic hepatitis C <https://www.nice.org.uk/guidance/ta363>. Accessed April 2017.
31. Ministerio de Salud de la Nación - Argentina. Indicaciones de tratamiento de VHC crónica con esquemas libres de interferón en la Argentina; 2016. http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000781cnt-2016-07_indicaciones-tratamiento-VHC.pdf. Accessed April 2017.
32. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro (S.U.R) <https://www.boletinoficial.gob.ar/-!DetalleNorma/158769/20170208>. Accessed April 2017.
33. Fondo Nacional de Recursos del Uruguay. Normativa para el tratamiento de la Hepatitis C. Enero de 2017. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_hepatitisc.pdf. Accessed April 2017.
34. Consejo de Salubridad General. Cuadro Basico y Catalogo de Medicamentos. Estados Unidos Mexicanos. Año 2016. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf. Accessed April 2017.
35. Aetna. Pharmacy Clinical Policy Bulletins. Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. Hepatitis C. http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/GI/hepatitis_c.html. Accessed April 2017.
36. United Healthcare. 2017 Prescription Drug List-UnitedHealthcare & Affiliated. Año 2107 Companies https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools and Resources/Pharmacy Resources/UHC_Physician_PDL_Booklet_117_9.pdf. Accessed April 2017.
37. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH.). Canadian Drug Expert Committee. Final Recomedation Ledipasvir/Sofosbuvir. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0465_complete_Harvoni_RFA_May_19-16.pdf. Accessed April 2017.
38. Alfabeta.net. <http://www.alfabeta.net/precio/harvoni.html>. Accessed April 2017.
39. Banco de la Nación Argentina. Cotización de billetes. <http://www.bna.com.ar/>. Accessed April 2017.
40. Gilead Sciences. Chronic hepatitis C treatment expansion. Generic Manufacturing for Developing Countries. https://www.gilead.com/~//media/files/pdfs/other/hcv_generic_agreement_fast_facts_72815.pdf. Accessed April 2017.
41. www. quora-español. <https://www.quora.com/How-much-does-Hepcinat-Lp-cost>. Accessed April 2017.