



INFORME COMPLETO REGIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SOBRE LAS IMPLICACIONES DEL USO DE SOFOSBUVIR EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON HEPATITIS C GENOTIPO 1

País Líder: Chile

País colaborador: Costa Rica

Equipo del Instituto de Salud Pública de Chile: Janepsy Díaz, Andrea Basagoitia, Rodrigo Villegas

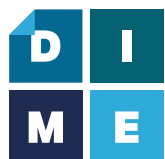
Equipo de consultores: Rubén Rojas, Francisca Rodríguez, Magdalena Walbaum, Carlos Balmaceda

PROYECTO DE COOPERACIÓN TÉCNICA BID ATN/OC-13546-RG

Generación de Información para el Mejoramiento de la Eficiencia en la Gestión de Medicamentos de Alto Impacto Financiero

Noviembre 2017.

Santiago, Chile.



Decisiones informadas
en medicamentos
de alto impacto financiero



Este documento contiene los resultados de la Evaluación de Tecnologías Regional en el marco del Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG. El contenido de este documento es responsabilidad de los autores.

Cualquier referencia a este documento debe citarse como:

Díaz J, Basagoitia A, Villegas R, Rojas R, Rodríguez F, Walbaum M, Balmaceda B. Informe completo regional de Evaluación de tecnología sobre las implicaciones del uso de Sofosbuvir en el tratamiento de primera línea de pacientes con Hepatitis C genotipo 1. 2017

Modelo Metodológico para Informar las Evaluaciones Completas de Tecnología. Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG. Disponible en:

<http://www.proyectodime.info/etes/informe-etes-regionales/>

CONTENIDOS.

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO	6
1.1 Título de la evaluación	6
1.2 Número de identificación	6
1.3 Tipo de evaluación	6
1.4 Entidad gubernamental que solicita la evaluación	6
1.5 Grupos actores o grupos con interés en la tecnología a evaluar	6
1.6 Autores, afiliación y función dentro del proyecto	7
1.7 Equipo colaborador	8
1.8 Dirección técnica del proyecto	8
1.9 Declaración de conflictos de interés	8
2. RESUMEN PARA EL TOMADOR DE DECISIONES	9
3. LISTA DE ABREVIACIONES	9
4. CUERPO PRINCIPAL DEL INFORME	10
4.1 Alcance	10
4.1.1 Diferencias entre el protocolo y en informe.	12
4.1.2 Metodología.	12
4.2 Problema de salud y uso actual de la tecnología	15
4.2.1 Fuentes de información utilizadas.	15
4.2.2 Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada.	15
4.2.3 Hallazgos.	15
4.3 La tecnología y sus características	18
4.3.1 Fuentes de información utilizadas.	18
4.3.2 Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada.	18

4.3.3 hallazgos.	18
4.4 efectividad del uso de simeprevir asociado a sofosbuvir en el tratamiento de primera línea de la hepatitis c genotipo 1	21
4.4.1 calificación de desenlaces.	21
4.4.2 fuentes de información utilizadas y selección de evidencia.	21
4.4.3 procedimientos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia.	23
4.4.4 hallazgos.	24
4.4.5 discusión de los hallazgos de efectividad.	30
4.5 seguridad del uso de sofosbuvir asociado a simeprevir en el tratamiento de primera línea de la hepatitis c genotipo 1	30
4.5.1 calificación de desenlaces.	30
4.5.2 fuentes de información utilizadas y selección de evidencia.	31
4.5.3 procedimientos seguidos para evaluación y síntesis de la evidencia encontrada.	32
4.5.4 hallazgos.	32
4.5.5 discusión de los hallazgos de seguridad.	37
4.6 impacto económico del uso de sofosbuvir asociado a simeprevir en el tratamiento de primera línea de la hepatitis c genotipo 1	37
4.6.1 metodología del análisis económico.	37
4.6.2 selección de comparadores.	42
4.6.3 perspectiva del estudio y tasa de descuento.	43
4.6.4 definición del horizonte temporal del estudio.	43
4.6.5 descripción de la población en estudio.	44
4.6.6 parámetros.	44
4.6.7 análisis de sensibilidad.	46
4.6.8 resultados.	46
4.6.9 discusión de resultados.	53

4.6.10 potencial extrapolación regional de los resultados.	54
4.7 aspectos éticos relacionados con el uso de sofosbuvir asociado a simeprevir como primera línea de tratamiento de la hepatitis c genotipo 1	55
4.7.1 procedimientos seguidos para la obtención de información.	55
4.7.2 hallazgos.	55
4.7.3 discusión sobre las implicaciones éticas del uso del medicamento.	57
4.8 aspectos organizacionales relacionados con la adopción de la tecnología	58
4.8.1 procedimientos seguidos para la obtención de información (evaluación de la evidencia encontrada).	58
4.8.2 hallazgos.	59
4.8.3 discusión sobre el impacto en la organización.	59
4.9 aspectos sociales y del paciente relacionados con la adopción de la tecnología	60
4.9.1 procedimientos seguidos para la obtención de información.	60
4.9.2 hallazgos.	60
4.9.3 Discusión aspectos sociales.	61
5. CONCLUSIONES	61
6. BIBLIOGRAFÍA	62
7. ANEXOS	65
ANEXO 2. Declaración de Conflictos de Interés.	66
ANEXO 3. Estrategias de Búsqueda.	70
ANEXO 4. Lista de estudios incluidos.	71
ANEXO 5. Resultados de la Herramienta AMSTAR e ISPOR de los estudios sometidos a valoración de calidad.	72

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO

1.1 TÍTULO DE LA EVALUACIÓN

Informe completo de Evaluación de Tecnología sobre las implicaciones del uso del uso de Sofosbuvir como tratamiento de primera línea de pacientes con Hepatitis C genotipo 1

1.2 NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN

CL-20

1.3 TIPO DE EVALUACIÓN

Informe completo de evaluación de tecnologías sanitarias

1.4 ENTIDAD GUBERNAMENTAL QUE SOLICITA LA EVALUACIÓN

Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG, a través del el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) en el contexto del Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG generación de la información para el mejoramiento de la eficiencia en la gestión de medicamentos de alto impacto financiero.

1.5 GRUPOS ACTORES O GRUPOS CON INTERÉS EN LA TECNOLOGÍA A EVALUAR

Los grupos de interés acerca de la tecnología a evaluar tienen alcance internacional, dentro de los cuales consideramos que están los siguientes:

- Entidades gubernamentales: Autoridades responsables para la toma de decisiones sobre cobertura de nuevas tecnologías en salud en los países de América Latina y el Caribe
- Grupos de pacientes: Asociaciones de pacientes portadores del virus Hepatitis C en la región de América Latina y El Caribe.
- Corporaciones e Institutos: Corporaciones de derecho público y privado, Institutos y Organizaciones No Gubernamentales (ONG) que agrupen actores relevantes dentro del tratamiento de la enfermedad (Profesionales de la salud, pacientes, laboratorios farmacéuticos, etc.).

- **Pagador:** Desde la perspectiva financiera se consideraran por cada país de la región al responsable del financiamiento de la salud pública. En el caso de Chile, se presenta un listado individualizado de los grupos de interés en el anexo 1.
- **Laboratorios farmacéuticos:** Los siguientes laboratorios poseen medicamentos registrados para el tratamiento de la hepatitis C en Chile:
 - Gador (Sofosbuvir)
 - Bristol-Myers Squibb (Daclastavir/Asunaprevir)
 - Abbvie (Viekira-pak)
 - Johnson & Johnson (Simeprevir)
 - Johnson & Johnson (Telaprevir)
 - Roche (Peginterferon 2a – Pegasys)
- **Especialistas clínicos:** Con seguridad los resultados de este trabajo serán de interés para el cuerpo médico, en especial los Hepatólogos de los prestadores de salud de los distintos países de América Latina y El Caribe.
- **Academia:** Los resultados de este trabajo servirán de base para posibles estudios de eficacia, seguridad y costo efectividad en las terapias de tratamiento de la Hepatitis C.
- **Sociedades Científicas:** La International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) [1], Health Technology Assessment International (HTAi) () y Office of Health Economics (OHE) ().

1.6 AUTORES, AFILIACIÓN Y FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO

Rubén Rojas Payacán BSc MSc, Economista en Salud - University of York, PhD Candidate en Economía de Salud y Ciencias de las Decisiones, University of Sheffield. Investigador Unidad Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Rol: Líder del Proyecto, experto en modelamiento matemático y evaluación económica de tecnologías sanitarias.

Carlos Balmaceda Araque BSc MSc en Epidemiología – Pontificia Universidad Católica de Chile, Investigador Unidad Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Rol: Asistente en etapas de costeo y modelamiento matemático.

Magdalena Walbaum García BSc Msc, Kinesióloga, Asesora de la División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Enfermedades no Transmisibles, Ministerio de Salud de Chile. Rol: Asistente en búsqueda de evidencia económica.

Dra. Francisca Rodríguez Camus MD MSc en Epidemiología, Investigadora y Docente, Universidad San Sebastián. Rol: Experta en revisiones sistemáticas y análisis GRADE

1.7 EQUIPO COLABORADOR

Costa Rica: Dr. Mario Tristán, MD Director General Fundación IHCAI

Dr. Hugo Marín, MD MSc Secretario Técnico Comité Central de Farmacoterapia - Caja Costarricense de Seguro Social

1.8 DIRECCIÓN TÉCNICA DEL PROYECTO

Hernando Gaitán Duarte, MD MSc Profesor Titular Departamento de Obstetricia y Ginecología – Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad Nacional de Colombia.

1.9 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores del presente informe declaran no tener conflictos de interés con la tecnología a ser evaluada. Los documentos de respaldo se encuentran en Anexo 1.

2. RESUMEN PARA EL TOMADOR DE DECISIONES

El resumen detallado de la evidencia encontrada en la que se soporta esta ET se encuentra disponible como complemento de este informe en un documento aparte ver en: <http://www.proyectodime.info/ets/informe-ets-regionales/>, por lo que tiene su propia bibliografía. En el resumen se presentan unos juicios preliminares sobre cada una de las dimensiones o aspectos a considerar en las decisiones de cobertura. Estos juicios pueden ayudar al tomador de decisiones de política a interpretar la información suministrada para definir la inclusión o no de estos tratamientos como parte de los servicios cubiertos por el sistema de salud de cada país de la región.

3. LISTA DE ABREVIACIONES

ASU:	Asunaprevir
DAC:	Daclatasvir
DECIDE:	Developing and Evaluating Communication strategies to support Decisions and priorities based on Evidence.
FDA:	Federal Drug Administration
GES:	Garantías Explícitas en Salud
IC:	Intervalo de Confianza
Icred:	Intervalo de Credibilidad
ICER:	Incremental cost-effectiveness ratio
LED:	Ledispavir
NMA:	Network Meta análisis
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PR:	Peginterferon asociado a Ribavirina
QALY:	Quality Adjusted Life Years
RCEI:	Razón Incremental de Costo Efectividad
RR:	Riesgo Relativo
SIM:	Simeprevir
SOF:	Sofosbuvir
VHC:	Virus de la Hepatitis C

4. CUERPO PRINCIPAL DEL INFORME

4.1 ALCANCE

El informe de evaluación de tecnologías sanitarias tiene como alcance la evaluación de la efectividad, seguridad, consideraciones económicas, éticas, organizacionales y sociales de Sofosbuvir en el tratamiento de la Hepatitis C Genotipo 1 en pacientes que no hayan recibido tratamiento previo. Se incluyen en esta evaluación todos aquellos pacientes con diagnóstico de Hepatitis C crónica Genotipo 1. Se excluyen otros tipos genotipos y población previamente tratada.

A continuación se presenta en la Tabla 1. el alcance de la evaluación de acuerdo con la estructura PICO (de sus siglas en inglés: población de interés [population], intervención, Comparadores y Desenlaces [outcomes]).

Tabla 1. Alcance del Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias según PICO.

Población:	Pacientes con diagnóstico de Hepatitis C Genotipo 1 sin tratamiento previo. Se excluyen otros tipos genotipos y población previamente tratada. Términos MeSH relacionados: hepatitis c, Hepatitis C, Chronic Código CIE-10: B17.1 - B18.2
Intervención:	Simeprevir asociado a Sofosbuvir Mecanismo de acción: * Sofosbuvir: Es un inhibidor de la enzima NS5B que es esencial para la replicación del virus de la hepatitis C * Simeprevir: es un inhibidor específico de la serina proteasa NS3/4A del VHC, esencial para la replicación del virus de la hepatitis C Términos MeSH relacionados: sofosbuvir, sovaldi, simeprevir Código ATC: Sofosbuvir (J05AX15); Simeprevir (J05AE14)

Comparación:

- Comparador más importante: peginterferon asociado a ribavarina, sofosbuvir más Peginterferon asociado a ribavarina, Sofosbuvir asociado a ledipasvir, Daclatasvir con sofosbuvir, Daclatasvir asociado a Asunaprevir
- Términos MeSH relacionados: sofosbuvir, sovaldi, peginterferon alfa 2b, peginterferon, ribavirin, daclatasvir, daklinza, asunaprevir
- Otros comparadores: Telaprevir, Boceprevir, elbasvir, grazoprevir, zepatier, viekira pak
- Racionalidad para haber escogido los comparadores: Los comparadores todos han sido aprobados por las principales agencias reguladoras de medicamentos en el mundo (EMA y FDA). Además, todos ya han sido recomendados en las principales guías de tratamiento internacionales. Finalmente, los fármacos evaluados ya tienen registro sanitario en Chile y en la mayoría de los países de la región.
- Criterios para haber excluidos posibles comparadores: Boceprevir y Telaprevir fueron excluidos debido a que se asocian importantes eventos adversos que dificultan la adherencia, posible desarrollo de resistencia al tratamiento y además, tienen un alto costo. Esto último hace que sea muy improbable que sean una alternativa eficiente. Esta información fue confirmada por hepatólogos quienes descartan a los inhibidores de proteasa de primera generación como alternativas de tratamiento de la Hepatitis C. Zepatier (elbasvir/grazoprevir) no posee registro en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).
- Viekira pak fue excluido al no estar presente en los resultados de de los síntesis de evidencia (network meta análisis) utilizados para esta evaluación.

Desenlaces o Resultados (del inglés *outcomes*):

- Resultados primarios para efectividad: Respuesta viral sostenida (RVS)
- Resultados primarios para seguridad: Eventos Adversos Serios
- Resultados secundarios para seguridad: Eventos Adversos

4.1.1 Diferencias entre el protocolo y en informe.

La principal diferencia del presente informe versus el protocolo es el cambio de la intervención desde Sofosbuvir como monoterapia hacia la combinación de Simeprevir+Sofosbuvir. Las razones para inducir este cambio fueron dos: la primera es una razón práctica debido a que en la evidencia proporcionada por los network meta análisis no incluían a Sofosbuvir como monoterapia, por lo tanto había que tomar alguna de las combinaciones disponibles en la evidencia para tomarla como intervención. La segunda razón responde a la consulta de esta situación a las autoridades del Instituto de Salud Pública de Chile, quienes luego de una deliberación escogieron a la combinación Simeprevir+Sofosbuvir como la combinación más idónea que representa a la práctica clínica y al interés de la entidad gubernamental que solicitó la evaluación de la tecnología sanitaria.

Adicionalmente a lo anterior, hubo un cambio en los resultados relativos a los eventos adversos. Originalmente en el protocolo se planteó el objetivo de estimar la discontinuación de tratamiento debido a eventos adversos serios, sin embargo, al analizar la calidad de la evidencia de los estimadores de discontinuación del tratamiento por eventos adversos serios se decidió no incorporarlos por su baja calidad y riesgo de sesgo. Se sugiere además esperar por evidencia de estudios cabeza a cabeza para hacer este tipo de estimación.

4.1.2 Metodología.

El presente informe regional rápido sintetizó la información sobre el problema de salud, la tecnología y sus comparadores, y la efectividad y seguridad del Sofosbuvir asociado a Simeprevir para el tratamiento de primera línea de la hepatitis C Genotipo 1 a partir en la selección y adaptación de los elementos de evaluación definidos para cada uno de los dominios propuestos por EUnetHTA en el Core Model 3.0, según consenso del equipo desarrollador de Costa Rica, Chile, El Salvador, Perú y República Dominicana. Los elementos de evaluación fueron formulados como preguntas a las cuales debe dar respuesta el informe de ETS, de acuerdo a la pertinencia y disponibilidad de información, y que son desarrolladas en los respectivos dominios.

Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido a priori por el grupo desarrollador. El protocolo de la evaluación fue publicado en las páginas web de DIME (<http://proyectodime.info/>) y fue sometido para comentarios de expertos temáticos, funcionarios del MSPS, miembros del equipo colaborador y la dirección técnica del proyecto como también por los grupos de interés que se detallan a continuación:

- Grupos de pacientes: Asociaciones de pacientes portadores del virus Hepatitis C en la región de América Latina y El Caribe.

- Corporaciones e Institutos: Corporaciones de derecho público y privado, Institutos y Organizaciones No Gubernamentales (ONG) que agrupen actores relevantes dentro del tratamiento de la enfermedad (Profesionales de la salud, pacientes, laboratorios farmacéuticos, etc.).
- Autoridad responsable para la toma de decisiones sobre cobertura de nuevas tecnologías en salud en América Latina y el Caribe.
- Pagador: Desde la perspectiva financiera se consideraran por cada país de la región al responsable del financiamiento de la salud pública. En el caso de Chile, se presenta un listado individualizado de los grupos de interés en el anexo 1.
- Laboratorios farmacéuticos: Los siguientes laboratorios poseen medicamentos registrados para el tratamiento de la hepatitis C en Chile:
 - Gador (Sofosbuvir)
 - Bristol-Myers Squibb (Daclastavir/Asunaprevir)
 - Abbvie (Viekira-pak)
 - Johnson & Johnson (Simeprevir)
 - Johnson & Johnson (Telaprevir)
 - Roche (Peginterferon 2a – Pegasys)
- Especialistas clínicos: Con seguridad los resultados de este trabajo serán de interés para el cuerpo médico, en especial los Hepatólogos de los prestadores de salud de los distintos países de América Latina y El Caribe.
- Academia: Los resultados de este trabajo servirán de base para posibles estudios de eficacia, seguridad y costo efectividad en las terapias de tratamiento de la Hepatitis C.
- Sociedades Científicas: La International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) [1], Health Technology Assessment International (HTAi) () y Office of Health Economics (OHE) ().

Adicionalmente, en el caso específico de Chile, se detallan las instituciones y personas de contacto de los grupos de interés en la Tabla 2.

Tabla 2. Grupos de interés.

NOMBRE APELLIDO	INSTITUCIÓN	CARGO
Cristián Herrera	MINSAL, División de Planificación Sanitaria (DIPLAS)	Jefe de la DIPLAS
Dino Sepúlveda	MINSAL, ETESA	Jefe de Departamento ETESA
Pietro Cifuentes	FONASA	Jefe del Departamento de Planificación Institucional
Paola Pérez	FONASA	Jefa del Subdpto. Plan de Beneficios
Consuelo Celedón	FONASA	Subdepartamento de gestión comercial
Ximena Paredes	FONASA	Subdepartamento de gestión comercial
Manuel Espinoza	Universidad Católica	Jefe de la Unidad ETESA
Carlos Zaror Sánchez	Universidad de la Frontera	Profesor Asistente
Pietro Cifuentes	FONASA	Jefe del Departamento de Planificación Institucional
María Teresa Valenzuela	Universidad de los Andes	Vicedecana de Investigación y Postítulos Facultad de Medicina
Víctor Zárate	Universidad San Sebastián	Director de Carrera de Medicina
Jorge Robinovich	Fundación FUPAHEP	Presidente Fundación de pacientes con Hepatitis

El formato de este informe surgió de un consenso del equipo desarrollador de los países del proyecto. Mezcla y contiene elementos del Core Model de Eunetha, del proyecto Decide y algunos propuestos por el grupo desarrollador.

La estrategia de búsqueda, las fuentes de información consultadas y los hallazgos de este proceso se presentan para cada dominio. La información complementaria sobre la estrategia de búsqueda de información utilizada y los resultados de la misma, así como la valoración de la calidad metodológica de los estudios sobre los que se basa esta ET, se pueden consultar en el Anexo # 3 de este informe.

En resumen se presenta en el formato EtD “cobertura”, en él se han dado unos juicios preliminares sobre los hallazgos y el balance riesgo beneficio de la nueva tecnología en comparación con otras existentes como apoyo para la toma de decisiones sobre la cobertura de tecnologías en los planes de beneficios.

4.2 PROBLEMA DE SALUD Y USO ACTUAL DE LA TECNOLOGÍA

4.2.1 Fuentes de información utilizadas.

La descripción de problema de salud se obtuvo de una revisión de la literatura complementada con datos reportados en el reporte Global de Hepatitis de la OMS. Asimismo, la epidemiología de la enfermedad se obtuvo de un estudio epidemiológico en Latinoamérica. La información sobre el uso actual de la tecnología se obtuvo de (i) folleto de información al profesional aprobado en la EMA complementado con el folleto aprobado por la autoridad regulatoria de Chile(14).

4.2.2 Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada.

La búsqueda de información del problema de salud se realizó a través de una búsqueda que abarcó aspectos epidemiológicos, historia natural de la enfermedad y carga de enfermedad; la búsqueda de la información se realizó en las bases de datos de MEDLINE.

4.2.3 Hallazgos.

La hepatitis C ha sido reconocida a nivel mundial como una enfermedad con un alto impacto en salud pública, principalmente debido a las consecuencias sanitarias asociadas: la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma (HCC). El virus de la hepatitis C es un virus que se transmite por la sangre, siendo la exposición a transfusiones sanguíneas y el uso de drogas intravenosas, las principales vías de contagio. Se distinguen seis genotipos diferentes que se diferencian, principalmente, en términos de la respuesta al tratamiento: 1a/1b, 2a/2b, 3, 4, 5 y 6. El daño hepático provocado se origina debido a la inflamación y muerte de las células del hígado. Una vez que se desarrolla la cirrosis hepática, el paciente tiene riesgos de sufrir descompensaciones (hemorragia digestiva alta, varices esofágicas, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea, entre otras) y complicaciones como el hepatocarcinoma (HCC) y el trasplante hepático. A pesar de que un porcentaje importante de individuos infectados con el virus vive un vida normal sin síntomas, se estima que entre un 10-25% desarrollará complicaciones de la infección en un periodo que puede variar entre 10 y 40 años.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que mundialmente habría entre 130 y 150 millones de infectados con el virus representando una prevalencia aproximada de un 3%. También se ha estimado que tiene un importante impacto en la mortalidad estimándose entre 300.000 y 500.000 personas que mueren anualmente por enfermedades hepáticas relacionadas a la infección viral de la hepatitis C.

La región de América Latina tiene una de las prevalencias más bajas del mundo, con una prevalencia estimada de un 1,23%(7) Chile ha realizado esfuerzos en este sentido transformando a la Hepatitis C en una enfermedad de notificación obligatoria desde el 2007 observándose, desde esa fecha, un aumento en la tasa de notificación. La Tabla 3. muestra que la prevalencia más alta en países de Latinoamérica se reportó en Costa Rica (2%) mientras que la más baja es en Ecuador.

Tabla 3. Prevalencia de Hepatitis C en diferentes países de la región Latino Americana.

PAÍS	PREVALENCIA	FUENTE
Ecuador	0,70%	(1)
Colombia	1,20%	
R. Dominicana	1,50%	
El Salvador	0,20%	
Perú	1,20%	
Costa Rica	2,00%	
México	1,60%	

La OMS lideró un estudio para determinar la carga de enfermedad de la Hepatitis en el mundo (6). En este estudio se observó que la mortalidad por hepatitis virales ha aumentado de manera considerable, de 0.89 millones de muertes en 1990 a 1.45 millones en el 2013. La morbilidad es otro importante componente, el que ha aumentado 0.87 millones de DALYs a 42.5 millones de DALYs en el mismo periodo. El aumento más importante se observó en Hepatitis C donde el aumento de morbilidad aumento un 43%. Esto se debe principalmente a que se trata de una infección que causa una enfermedad crónica que desencadena un daño progresivo en el hígado.

Un diagnóstico oportuno es clave para el pronóstico, aunque esto se ve dificultado debido a que la fase crónica de la enfermedad es, en la mayoría de los casos, asintomática. El diagnóstico se realiza a través de la detección de anticuerpos anti-VHC con una prueba serológica. Si estos son positivos, se debe realizar una prueba confirmatoria cuyo objetivo es detectar el ácido ribonucleico (RNA) del virus. Esta técnica diagnóstica es necesaria porque se ha demostrado que entre un 15% a 45% de las personas infectadas por el virus, lo eliminan espontáneamente, sin embargo, aunque ya no estén infectadas seguirán teniendo los anticuerpos anti-VHC positivos (2). Una vez diagnosticada una hepatitis C crónica se deberá evaluar el grado de daño hepático (fibrosis o cirrosis). Esto puede hacerse por biopsia hepática o por diversas pruebas no invasivas.

El tratamiento ha sufrido importante cambios en los últimos años. Hasta el 2011, el tratamiento recomendado mundialmente, era el Peginterferón alfa asociado a Ribavirina (PR) reportándose una efectividad cercana al 40% en pacientes con genotipo 1 y 60-80% en pacientes con genotipo 2 y 3. Sin embargo, la tolerancia era escasa dado el desfavorable perfil de seguridad. Esto llevó al desarrollo de protocolos de respuesta guiada del tratamiento (RGT) los que permitían la discontinuación oportuna en caso de falla al tratamiento o la presencia de eventos adversos serios. Luego, el 2011 apareció la primera generación de antiviral directos, telaprevir y boceprevir, los cuales combinados con peginterferon y ribavirina, ofrecían una tasa de RVS de un 68 a 75% en pacientes no tratados (16) En el 2013, la FDA aprobó la segunda generación de agentes antivirales directos, simeprevir y sofosbuvir, los que en combinación con peginterferon y ribavirina, lograban tasas de RVS entre un 45 a 80%, una menor duración del tratamiento y mejor perfil de seguridad (6, 21)

Existen diferencias en las indicaciones para estos nuevos antivirales, por ejemplo, va a depender del genotipo del paciente y del estado de fibrosis en que se encuentre. En general, se deberá considerar la población estudiada en los ensayos clínicos, ya que en la mayoría de los casos se trata de pacientes que no han desarrollado algunas de las complicaciones de la infección, como la cirrosis hepática o el hepatocarcinoma, y no sufren descompensaciones. La población coinfectada con VIH o con Hepatitis B, deberá ser monitoreada de acuerdo a las guías de práctica clínicas vigentes.

En Chile, desde el año 2010, la Hepatitis C es parte del listado de garantías explícitas en salud (GES). Esto garantiza cobertura financiera del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Desde entonces, Chile cuenta con una guía clínica para el manejo de pacientes infectados por el VHC, la cual actualmente se encuentra en estado de revisión (7). Esta guía declara que todos los pacientes infectados son susceptibles de recibir tratamiento, el cual tiene por objetivo prevenir las complicaciones ya mencionadas a través de la erradicación del virus. El tratamiento actualmente recomendado por la guía en pacientes con VHC Genotipo 1 es Peginterferón alfa asociado a Ribavirina (PR) por un periodo de 48 semanas. Este tratamiento puede ser acortado en un subgrupo de pacientes con buena respuesta a 24 semanas. Actualmente de los tratamientos de última generación no poseen ningún grado de implementación como política pública.

La innovación asociada a estos tratamientos trae consigo la curación de un importante número de pacientes instaurando la posibilidad de erradicación del virus, pero a un importante costo para los sistemas de salud. Otro aspecto, muy relevante es la incertidumbre en relación al número de casos aún no diagnosticados y el consecuente impacto presupuestal asociado a la decisión de cobertura. El precio de la intervención no ha sido reportado en la mayoría de los países de la región, sin embargo, se dispone de precios de algunos países de referencia como Suecia, Inglaterra, Canadá y Australia donde el precio alcanza los 433, 600, 579 y 463 USD/DDD respectivamente.

Dada la eficacia de los inhibidores de proteasa de segunda generación, las autoridades deberán evaluar el posible impacto de una decisión de cobertura considerando argumentos basados en evidencia científica, justicia social, eficiencia del uso de recursos públicos y aspectos éticos y organizacionales.

4.3 LA TECNOLOGÍA Y SUS CARACTERÍSTICAS

4.3.1 Fuentes de información utilizadas.

La información de la tecnología se obtuvo de tres principales tipos de fuentes: (i) folleto de información al profesional aprobado en la EMA complementado con el folleto aprobado por la autoridad regulatoria de Chile (1, 14).

4.3.2 Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada.

Para encontrar estudios sobre efectividad y seguridad relevantes a esta sección, se realizó una búsqueda de evidencia pragmática de revisiones sistemáticas en Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), epistemonikos, LILACS (a través de términos DeCS), CINALH y la base de datos MEDLINE, utilizando los filtros de “clinical queries” con términos de búsqueda amplios de acuerdo a la población e intervención de interés, utilizando “Medical Subject Headings” (MeSH) y sin límites de tiempo. Las revisiones sistemáticas identificadas fueron registradas en una planilla Excel en la que además se identificaron los ensayos clínicos contenidos. Además las revisiones sistemáticas fueron evaluadas en una matriz de evidencia en epistemonikos, para verificar que algún estudio no haya sido identificado.

El proceso de selección fue en base a la lectura de título y abstract de cada estudio.

Los ECA seleccionados fueron incorporados a una planilla de Excel en la cual se registró la evidencia encontrada para cada medicamento.

4.3.3 Hallazgos.

El contenido de esta sección está basado en los elementos de evaluación del Core model de EUnetHTA que fueron adaptados al contexto local por los equipos de los países participantes en el proyecto conjuntamente con la dirección técnica.

La combinación de Sofosbuvir con Simeprevir actúa sobre dos diferentes tipos de enzimas requeridas para la replicación del virus de la hepatitis C. Las características de la nueva tecnología se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Descripción de la tecnología (Sofosbuvir asociado a Simeprevir).

NOMBRE GENÉRICO:	Sofosbuvir Simeprevir
GRUPO TERAPÉUTICO:	Antiviral de acción directa
NOMBRE COMERCIAL:	Sofosbuvir: Sovaldi® Simeprevir: Olysio®
MECANISMO DE ACCIÓN:	Sofosbuvir: es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C Simeprevir: es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C.
FORMA FARMACÉUTICA:	Sofosbuvir: comprimidos recubiertos de color blanco Simeprevir: Cápsulas
FABRICANTE:	Sofosbuvir: Gilead Simeprevir: Janssen Cilag
CÓDIGO ATC:	Sofosbuvir (J05AX15); Simeprevir (J05AE14)
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	SOVALDI (Sofosbuvir). 28 comprimidos de 400 mg OLYSIO (Simeprevir). 28 cápsulas de 150 mg
INDICACIONES APROBADAS EN CHILE:	Actualmente Sofosbuvir está abroado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado. Se ha establecido la eficacia en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3 o 4 del, incluso pacientes con carcinoma hepatocelular que reúne los criterios de Milán (en espera de trasplante de hígado) y aquellos coinfectados por el VHC/VIH-1 Actualmente Simeprevir está aprobado para el tratamiento de la hepatitis C crónica, del genotipo 1, como componente de un tratamiento antiviral de combinación.
POSOLÓGIA:	Simeprevir debe administrarse por vía oral únicamente, 150 mg 1 vez al día. Sofosbuvir se administra vía oral 400 mg 1 vez al día.
CONTRAINDICACIONES:	Sofosbuvir: Está contraindicado en mujeres embarazadas y hombres cuyas mujeres puedan quedar embarazadas. Simeprevir: Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.
INTERACCIONES:	Sofosbuvir: Los fármacos que son inductores potentes de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de san Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de Sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico. Simeprevir: No se recomienda su administración concomitante con sustancias que moderada o potentemente inducen o inhiben el citocromo P450 3A (CYP3A4) ya que puede originar una exposición a simeprevir notablemente inferior o superior, respectivamente. Se recomienda monitoreo en caso de uso concomitante con fármacos antiarrítmicos.

AUTORIZACIÓN SANITARIA:	Sofosbuvir cuenta con registro sanitario en el ISP desde el 2015 (N° Registro: F-21778/15). Se encuentra disponible 1 sola presentación. Simeprevir cuenta con registro sanitario en el ISP desde el 2015 (N° Registro: F-21629/15). Se encuentra disponible 1 sola presentación. Sofosbuvir cuenta con registro sanitario en todos los países de la región excepto Costa Rica Simeprevir cuenta con registro sanitario en todos los países de la región excepto Ecuador, Colombia, Costa Rica, República Dominicana, El Salvador
PRECAUCIONES/ REQUERIMIENTOS ESPECIALES PARA SU ADMINISTRACIÓN	Simeprevir: no se debe administrar en monoterapia y no se ha estudiado su eficacia en pacientes con VHC genotipos 2, 3, 5 ni 6; por lo tanto no se recomienda su uso en esta población. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Medicamento sujeto a prescripción médica restringida Sofosbuvir: "Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica" Debe conservarse a temperatura ambiente, por debajo de los 30°C. Se debe suministrar únicamente en su envase original. No debe usarse si falta el sello que cubre la abertura del frasco o si el sello está dañado.

El precio de la intervención no ha sido reportado en la mayoría de los países de la región, sin embargo, se dispone de precios de algunos países de referencia como Suecia, Inglaterra, Canadá y Australia donde el precio alcanza los 433, 600, 579 y 463 USD/DDD respectivamente.

4.4 EFECTIVIDAD DEL USO DE SIMEPREVIR ASOCIADO A SOFOSBUVIR EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LA HEPATITIS C GENOTIPO 1

4.4.1 Calificación de desenlaces.

Para la identificación de los desenlaces de efectividad para la evaluación de Simeprevir asociado a Sofosbuvir en el tratamiento de primera línea de pacientes diagnosticados con Hepatitis C Genotipo 1 se realizó una revisión bibliográfica y consulta con expertos; de este procedimiento han derivado los desenlaces de efectividad calificados de acuerdo a la siguiente tabla:

Tabla 5. Calificación de Desenlaces.

CRITERIO DE CALIFICACIÓN DE DESENLACES	
1 – 3	No importante (no incluido en la evaluación)
4 – 6	Importante mas no fundamental para la toma de decisiones
7 – 9	Crítico o fundamental para la toma de decisiones

Los desenlaces más importantes de efectividad según la búsqueda de la literatura son: la respuesta viral sostenida, la falla virológica durante el tratamiento y las recaídas.

La calificación de los desenlaces por el grupo de expertos da como resultado la siguiente calificación:

Tabla 6. Selección de desenlaces para Efectividad.

DESENLAJE	CALIFICACIÓN DE DESENLACES PARA EFICACIA	
Respuesta Viral Sostenida	9	Crítico
Falla virológica durante el tratamiento	9	Crítico
Recaídas	9	Crítico

4.4.2 Fuentes de información utilizadas y selección de evidencia.

La búsqueda de información se realizó en MEDLINE, epistemonikos y Cochrane library cuyas estrategias de búsqueda están disponibles en el anexo 3. Se utilizaron los términos MeSH de Hepatitis C, sofosbuvir, sovaldi, peginterferon alfa 2b, peginterferon, ribavirin, telaprevir, daclatasvir, daklinza, asunaprevir, simeprevir, elbasvir, grazoprevir, zepatier, viekira pak con filtros propios de los metabuscadores o bases de datos para la búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios primarios.

Se inició la búsqueda con revisiones sistemáticas y se evaluaron los estudios primarios contenidos en ellas. Después del screening de los estudios encontrados en la revisión sistemática, se seleccionaron 4 estudios clínicos fase III para evaluar su inclusión por texto completo: NEUTRINO (22) que cumplieran los criterios de selección previamente establecidos.

Para la evaluación de la tecnología se incluyeron en primera medida, revisiones sistemáticas (RS) publicadas en los últimos 5 años. Para evaluar la calidad metodológica y definir la validez de los estudios que soportaron la ET, se utilizaron diversos instrumentos.

- El instrumento AMSTAR para evaluar las RSL.
- El instrumento de riesgo de sesgos del manual metodológico de la Colaboración Cochrane para evaluar los ensayos clínicos aleatorios.

Todos los estudios pivotaes evaluados reportan como principal efecto la respuesta viral sostenida y utilizan como comparadores diferentes dosis de la misma intervención o bien variación en la duración del tratamiento. Esta característica no permitió para el contexto de esta evaluación, realizar la comparación entre la intervención y todos los posibles comparadores. Esto determinó al uso de otras fuentes que permitieran realizar el análisis de esta perspectiva, más específicamente, la búsqueda de guías clínicas para el tratamiento de la hepatitis C. De esta manera, se realizó una búsqueda de guías clínicas publicadas en español o inglés en los últimos 3 años (2014-2017) sobre hepatitis C en diferentes bases de datos (anexo 2). La búsqueda arrojó un total de 83 guías (Tabla 7).

Tabla 7. Resumen de la búsqueda de evidencia científica.

BASE DE DATOS CONSULTADA:	Base de datos: Guidelines International Network (GIN), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Guideline Clearinghouse (NGC), Nueva Zealand Guidelines Group (NZGG), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), American College of Physicians (ACP), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Canadian Medical Association (CMA), GuíaSalud, World Health Organization, Secretaría de Salud/Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud Estados
TÉRMINOS USADOS:	Condición: Hepatitis C Tecnología/comparador: Sofosbuvir asociado a Simeprevir Estrategia de búsqueda: La estrategia completa de búsqueda se encuentra disponible en Anexo 2
TIPO DE ARTÍCULO Y LÍMITES:	Búsqueda de guías clínicas publicadas en español o inglés de los últimos 3 años (2014-2017) sobre hepatitis C.
PERIODO:	últimos 3 años, tipo de publicación: guías clínicas
RESULTADOS:	Se encontraron un total de 83 guías clínicas

La selección de las guías pertinentes a esta evaluación se basó en la recomendación y análisis de los comparadores relevantes y el uso de estas nuevas estrategias. Asimismo, sólo se consideraron guías clínicas que evaluaran la Hepatitis C, pacientes que no hayan recibido tratamiento previo y sean diagnosticados exclusivamente con Genotipo 1. Los criterios de inclusión y exclusión que se definen en la Tabla 8. Fecha de la última búsqueda marzo de 2017.

Tabla 8. Criterios de inclusión y exclusión de guías clínicas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	
Tipo de Población	- Hepatitis C - Sin tratamiento previo - Genotipo 1 - Se excluyeron otros genotipos diferentes al 1.
Tipo de Intervención	Terapia combinada: Sofosbuvir asociado a Simeprevir
Comparador (Inclusión con al menos uno de los siguientes)	- peginterferon con ribavarina - sofosbuvir+peginterferon con ribavarina - sofosbuvir con ledipasvir - daclatasvir con sofosbuvir, - daclatasvir con asunaprevir
Resultados (Inclusión con al menos uno de los siguientes)	Efectividad: - Respuesta viral sostenida - Falla virológica durante el tratamiento y recaídas
Número de artículos seleccionados	83 guías.

4.4.3 Procedimientos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia.

Sólo una de las guías de la búsqueda captura los resultados relevantes en relación a todos los comparadores e intervención de interés. De esta manera, se seleccionó la guía clínica elaborada por la Organización Mundial de la Salud el año 2016. La calidad de esta guía fue evaluada a través de los criterios de calidad definidos en la herramienta AGREE II (25)

Uno de las fortalezas de esta guía, es que consideró la realización de un Network Meta-Análisis (NMA) en el que se incluyen resultados de la intervención y de todos los posibles comparadores. Este análisis atiende a la pregunta relevante para el contexto de esta evaluación. La comparación indirecta es necesaria debido a que no existen disponibles estudios que comparen de manera directa las intervenciones definidas considerando los resultados de un solo brazo de los diferentes estudios seleccionados. La calidad del NMA fue evaluada a través de una herramienta que evalúa la relevancia y credibilidad de la evidencia reportada en el contexto de toma de decisión en salud elaborada por la

sociedad científica ISPOR (anexo 5). Una de las limitantes de esta evidencia es que reporta el efecto de tratamiento en una población más amplia de la definida este informe ya que también se incluyeron pacientes con Genotipo 4. Dada la disponibilidad de información, no fue posible hacer un re análisis para obtener el efecto exclusivamente para los pacientes con Genotipo 1.

Los estudios conducidos entre pacientes genotipo 1 y 4 fueron incorporados en el NMA para generar estimadores indirectos de los resultados deseados (de efectividad) de RVS.

4.4.4 Hallazgos.

Los resultados del NMA contenido en la guía de la OMS muestran que la combinación de simeprevir más sofosbuvir producen una RVS sustancialmente mayor al compararla con el tratamiento garantizado actualmente en el GES (peginterferon/ribavirina), logrando que 492 pacientes más de cada 1000 logren RVS con dicho tratamiento.

Al evaluar simeprevir más sofosbuvir con tratamientos más recientes, encontramos que en algunos casos la RVS es mayor para la intervención evaluada y que en otros esta es menor, sin embargo, en todas las comparaciones no existen diferencias estadísticamente significativas.

- 36 pacientes más por cada 1000 presentarán RVS al tratar la hepatitis C con simeprevir más sofosbuvir en comparación a tratarla con sofosbuvir+peginterferon/ribavirina (RR 1.04 IC95% 0.85, 1.17).
- 83 pacientes más por cada 1000 presentarán RVS al tratar la hepatitis C con simeprevir más sofosbuvir en comparación a tratarla con daclatasvir+asunaprevir (RR 1.10 IC95% 0.89, 1.47).
- 20 pacientes menos por cada 1000 presentarán RVS al tratar la hepatitis C con simeprevir más sofosbuvir en comparación a tratarla con sofosbuvir+ledipasvir (RR 0.98 IC95% 0.81, 1.04).
- 30 pacientes menos por cada 1000 presentarán RVS al tratar la hepatitis C con simeprevir más sofosbuvir en comparación a tratarla con daclatasvir+sofosbuvir
- (RR 0.97 IC95% 0.80, 1.05).

Perfil de evidencia GRADE 1. ¿Se debe utilizar simeprevir+sofosbuvir vs peginterferon/ribavirina para los pacientes con hepatitis C genotipo 1 sin tratamiento previo?

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CALI- DAD	IMPOR- TANCIA
Nº DE ESTU- DIOS	DISEÑO DE ESTU- DIO	RIES- GO DE SES GO	INCON- SISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECI- SIÓN	OTRAS CONSI- DERACIO- NES	SIMEPREVIR+- SOFOSBUVIR	PEGINTER- FERON/RI- BAVIRINA	RR (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (RVS) (%)												
15a	ECCb	serio c	muy seriod	serio e	No es serio	Asocia- ción mu y fuerte f	39/40 (97,5%)	733/1564 (46,9%)	2.05 (1.68, 2.25)	492 más por 1000 (319 más a 586 más)	BAJA	Critico

IC: Intervalo de confianza; **ECC:** Ensayo clínico controlado; **RR:** Riesgo relativo

1. La información fue sacada de 20 brazos de 15 estudios diferentes. El solo estudio sirvió para establecer el efecto de la combinación Simeprevir + sofosbuvir
2. De los 15 estudios, 7 son ensayos clínicos fase 2 con grupo control
3. En 7 estudios el evaluador de desenlaces no era ciego o no hay claridad con respecto a esto, 14 estudios poseen altas pérdidas en el seguimiento
4. Tau y estadístico Z no reportado, no se dispone de forest plot e inexistencia de comparaciones directas
5. Comparación indirecta y estudios en pacientes genotipo 1 y 4. No se tiene claridad de los estudios que aportaron al metaanálisis en red
6. Gran efecto de la intervención con un aumento del 50% de la RVS

Perfil de evidencia GRADE 2. ¿Se debe utilizar simeprevir+sofosbuvir vs sofosbuvir+peginterferon/ribavirina para los pacientes con hepatitis C genotipo 1 sin tratamiento previo?

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CALI-DAD	IMPOR-TANCIA
Nº DE ESTU-DIOS	DISEÑO DE ESTU-DIO	RIES-GO DE SES-GO	INCON-SISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECI-SIÓN	OTRAS CONSIDERA-CIONES	SIMEPREVIR+ SOFOSBUVIR	SOFOSBUVIR+PE-GINTERFERON/ RIBAVIRINA	RR (IC 95%)	ABSO-LUTO (IC 95%)		
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (%)												
7 bra-zos	NRa	Se-riob	muy serio ^c	Seriod	Serieo	Ninguno	39/40 (97,5%)	418/464(90.1%)	RR 1.04 (0.85, 1.17)	36 más por 1000 (135 menos a 153 más)	MUY BAJA	Crítico

IC: Intervalo de confianza; **NR:** No reportado; **RR:** Riesgo relativo

1. No existe claridad en el meta análisis de cuáles son los estudios que contribuyeron a los resultados, se contactó a los autores y no hubo respuesta.
2. Evidencia de un único brazo de cada estudio incluido contribuyó a la comparación (según lo reportado en meta análisis)
3. Tau y estadístico Z no reportado, no se dispone de forest plot e inexistencia de comparaciones directas
4. Comparación indirecta y estudios en pacientes genotipo 1 y 4. No se tiene claridad de los estudios que aportaron al metaanálisis en red
5. El IC del 95% incluye el límite inferior del efecto esperado

Perfil de evidencia GRADE 3. ¿Se debe utilizar simeprevir+sofosbuvir vs sofosbuvir+ledipasvir para los pacientes con hepatitis C genotipo 1 sin tratamiento previo?

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CALI- DAD	IMPOR- TANCIA
Nº DE ESTU- DIOS	DISE- ÑO DE ESTU- DIO	RIESGO DE SESGO	INCON- SISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRE- CISIÓN	OTRAS CONSIDE- RACIONES	SIMEPREVIR+- SOFOSBUVIR	SOFOSBUVIR+LEDI- PASVIR	RR (IC 95%)	ABSO- LUTO (IC 95%)		
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (%)												
12 brazos	NRa	Seriob	muy serioc	Seriod	Serieo	Ninguno	39/40 (97,5%)	1004/1028(97.7%)	0.98 (0.81, 1.04)	20 me- nos cada 1000 (39 más a 186 menos)	MUY BAJA	Critico

IC: Intervalo de confianza; **NR:** No reportado; **RR:** Riesgo relativo

1. No existe claridad en el meta análisis de cuáles son los estudios que contribuyeron a los resultados, se contactó a los autores y no hubo respuesta.
2. Evidencia de un único brazo de cada estudio incluido contribuyó a la comparación (según lo reportado en meta análisis)
3. Tau y estadístico Z no reportado, no se dispone de forest plot e inexistencia de comparaciones directas
4. Comparación indirecta y estudios en pacientes genotipo 1 y 4. No se tiene claridad de los estudios que aportaron al metaanálisis en red
5. El IC del 95% incluye el límite inferior del efecto esperado

Perfil de evidencia GRADE 4. ¿Se debe utilizar simeprevir+sofosbuvir vs daclatasvir+sofosbuvir para los pacientes con hepatitis C genotipo 1 sin tratamiento previo?

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CALI- DAD	IMPOR- TANCIA
Nº DE ESTU- DIOS	DISE- ÑO DE ESTU- DIO	RIES- GO DE SES- GO	INCONSIS- TENCIA	EVI- DEN- CIA INDI- RECTA	IMPRECI- SIÓN	OTRAS CONSIDERA- CIONES	SIMEPREVIR+SO- FOSBUVIR	DACLATASVIR+SO- FOSBUVIR	RR (IC 95%)	ABSO- LUTO (IC 95%)		
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (%)												
3 es- tudios (9 bra- zos)	ECC	Se- rio ^a	muy serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	Ninguno	39/40 (97,5%)	192/195 (98,5%)	0.97 (0.80, 1.05)	30 menos cada 1000 (49 más a 197 menos)	MUY BAJA	Crítico

IC: Intervalo de confianza; **NR:** No reportado; **RR:** Riesgo relativo

1. Evidencia de un único brazo de cada estudio incluido contribuyó a la comparación (según lo reportado en meta análisis), 2 estudios con problemas en la aleatorización y ausencia de ciegos.
2. Tau y estadístico Z no reportado, no se dispone de forest plot e inexistencia de comparaciones directas
3. Comparación indirecta y estudios en pacientes genotipo 1 y 4. No se tiene claridad de los estudios que aportaron al metaanálisis en red
4. El IC del 95% incluye el límite inferior del efecto esperado

Perfil de evidencia GRADE 5. ¿Se debe utilizar simeprevir+sofosbuvir vs daclatasvir+asunaprevir para los pacientes con hepatitis C genotipo 1 sin tratamiento previo?

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CALI-DAD	IMPOR-TANCIA
Nº de estudios	Di-seño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsis-tencia	Evi-dencia indi-recta	Impreci-sión	Otras consi-deraciones	Simeprevir+sofos-buvir	daclatasvir+asun-aprevir	RR (IC 95%)	Abso-luto (IC 95%)		
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (%)												
6 brazos	NRa	Seriob	muy serioc	Seriod	Serieoe	Asociación muy fuerte f	39/40 (97,5%)	220/265(83%)	1.10 (0.89, 1.47)	83 más cada 1000 (91 menos a 390 más)	MUY BAJA	Critico

IC: Intervalo de confianza; **NR:** No reportado; **RR:** Riesgo relativo

1. No existe claridad en el meta análisis de cuáles son los estudios que contribuyeron a los resultados, se contactó a los autores y no hubo respuesta.
2. Evidencia de un único brazo de cada estudio incluido contribuyó a la comparación (según lo reportado en meta análisis)
3. Tau y estadístico Z no reportado, no se dispone de forest plot e inexistencia de comparaciones directas
4. Comparación indirecta y estudios en pacientes genotipo 1 y 4. No se tiene claridad de los estudios que aportaron al metaanálisis en red
5. El IC del 95% incluye el límite inferior del efecto esperado
6. Gran efecto de la intervención con un aumento del 14% de la RVS

El contenido de esta sección está basado en los elementos de evaluación del Core model de EUnetH-TA que fueron adaptados al contexto local por los equipos de los países participantes en el proyecto conjuntamente con la dirección técnica (anexo 3).

En general, los resultados reportados en el NMA, muestran una baja tasa de mortalidad. Todos los regímenes de tratamiento reportaron que murieron menos de un 1% de los pacientes (sin diferencias estadísticamente significativas). Esto se mantuvo, incluso al ajustar por los pacientes que en estadíos avanzados de fibrosis o estado de cirrosis hepática. Cabe destacar que el NMA no reporta otros

desenlaces de efectividad como la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, calidad de vida y hospitalización en las comparaciones seleccionadas.

4.4.5 Discusión de los hallazgos de efectividad.

La calidad de la evidencia global para todas las comparaciones es muy baja para el desenlace evaluado (RVS) debido a la utilización de evidencia indirecta emanada del NMA, problemas con el diseño de los estudios, inconsistencia e imprecisión. El único desenlace evaluado de efectividad en el NMA fue la RVS, por lo que se sugiere realizar otros estudios que evalúen desenlaces como falla virológica, recaídas y supervivencia global considerados críticos para la toma de decisión. Idealmente, esta pregunta podría responderse a través de estudios "head to head" de las comparaciones evaluadas en este informe.

4.5 SEGURIDAD DEL USO DE SOFOSBUVIR ASOCIADO A SIMEPREVIR EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LA HEPATITIS C GENOTIPO 1

4.5.1 Calificación de desenlaces.

Para la identificación de los desenlaces de seguridad para la evaluación de Sofosbuvir asociado a Simeprevir en el tratamiento de primera línea de la Hepatitis C Genotipo 1 y se realizó una revisión bibliográfica y consulta con expertos; de este procedimiento han derivado los desenlaces de seguridad calificados de acuerdo a la siguiente tabla:

Tabla 9. Calificación de Desenlaces.

CRITERIO DE CALIFICACIÓN DE DESENLCES	
1 – 3	No importante (no incluido en la evaluación)
4 – 6	Importante mas no fundamental para la toma de decisiones
7 – 9	Crítico o fundamental para la toma de decisiones

Los desenlaces más importantes de seguridad según la búsqueda de la literatura son: la presencia de eventos adversos serios y eventos adversos de cualquier tipo.

La calificación de los desenlaces por el grupo de expertos da como resultado la siguiente calificación.

Tabla 10. Selección de desenlaces para Seguridad.

DESENLADE	CALIFICACIÓN DE DESENLCES PARA EFICACIA	
Descontinuación debida a efectos adversos	6	Importante
Evento Adverso serio	6	Importante

4.5.2 Fuentes de información utilizadas y selección de evidencia.

Se utilizan las mismas fuentes reportadas en el punto 4.4.2.

Tabla 11. Búsqueda de evidencia y resultados.

BASE DE DATOS CONSULTADA:	Base de datos: Guidelines International Network (GIN), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Guideline Clearinghouse (NGC), Nueva Zealand Guidelines Group (NZGG), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), American College of Physicians (ACP), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Canadian Medical Association (CMA), GuíaSalud, World Health Organization, Secretaría de Salud/Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud Estados
TÉRMINOS USADOS:	Condición: Hepatitis C Tecnología/comparador: Sofosbuvir asociado a Simeprevir Estrategia de búsqueda: <i>La estrategia completa de búsqueda se encuentra disponible en Anexo 2</i>
TIPO DE ARTÍCULO Y LÍMITES:	Búsqueda de guías clínicas publicadas en español o inglés de los últimos 3 años (2014-2017) sobre hepatitis C.
PERIODO:	últimos 3 años, tipo de publicación: guías clínicas
RESULTADOS:	Se encontraron un total de 83 guías clínicas

Tabla 12. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de guías.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	
TIPO DE POBLACIÓN	- Hepatitis C - Sin tratamiento previo - Genotipo 1
TIPO DE INTERVENCIÓN	- Se excluyeron otros genotipos diferentes al 1. - Terapia combinada: Sofosbuvir asociado a Simeprevir
COMPARADOR <i>(INCLUSIÓN CON AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES)</i>	- peginterferon con ribavarina - sofosbuvir+peginterferon con ribavarina - sofosbuvir con ledipasvir - daclatasvir con sofosbuvir, - daclatasvir con asunaprevir

RESULTADOS

(INCLUSIÓN CON AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES)

NÚMERO DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS

Seguridad:

- efectos adversos serios
- Discontinuación de tratamiento por presencia de evento adverso

83

4.5.3 Procedimientos seguidos para evaluación y síntesis de la evidencia encontrada.

El mismo procedimiento al reportado en la sección 4.4.3

4.5.4 Hallazgos.

Según el Instituto de Salud Pública de Chile, la definición de efecto adverso severo (EAS) fue definida como cualquier evento que resultara en la muerte del participante, condiciones que amenazaran la vida, hospitalización, prolongación de la hospitalización, incapacidad severa o persistente y cualquier malformación neonatal en la descendencia de los participantes.

Los pacientes que recibieron simeprevir con sofosbuvir tuvieron menos posibilidad de discontinuar el tratamiento debido a efectos adversos en comparación a peginterferon/ribavirina, sofosbuvir + peginterferon/ribavirina y daclatasvir + asunaprevir, sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Al comparar simeprevir + sofosbuvir con sofosbuvir+ledipasvir y con daclatasvir + sofosbuvir, el primero produjo mayor cantidad discontinuación por efectos adversos, sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Perfil de evidencia GRADE 1. ¿Se debe utilizar simeprevir+sofosbuvir vs peginterferon/ribavirina para los pacientes con hepatitis C genotipo 1 sin tratamiento previo?

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CALI-DAD	IMPOR-TANCIA
Nº DE ESTU-DIOS	DISE-ÑO DE ESTU-DIO	RIES-GO DE SESGO	INCON-SISTEN-CIA	EVI-DEN-CIA INDI-RECTA	IMPRECI-SIÓN	OTRAS CONSIDERA-CIONES	SIMEPREVIR+-SOFOSBUVIR	PEGINTERFE-RON/RIBAVI-RINA	RR (IC 95%)	ABSO-LUTO (IC 95%)		
DESCONTINUACIÓN DEBIDA A EFECTOS ADVERSOS												
15ª (20 bra- zos)	ECC ^b	serio ^c	muy serio ^d	serio ^a	Serio ^f	ninguno	1/87 (1.1%)	116/1566 (7.4%)	0.26 (0.02, 3.53)	55 menos cada 1000 (73 menos a 187 más)	MUY BAJA	

IC: Intervalo de confianza; **ECC:** Ensayo clínico controlado; **RR:** Riesgo relativo

1. La información fue sacada de 20 brazos de 15 estudios diferentes. 1 solo estudio sirvió para establecer el efecto de la combinación Simeprevir + sofosbuvir
2. De los 15 estudios, 7 son ensayos clínicos fase 2 con grupo control
3. En 7 estudios el evaluador de desenlaces no era ciego o no hay claridad con respecto a esto, 14 estudios poseen altas pérdidas en el seguimiento
4. Tau y estadístico Z no reportado, no se dispone de forest plot e inexistencia de comparaciones directas
5. Comparación indirecta, estudios en pacientes genotipo 1 y 4. No se tiene claridad de los estudios que aportaron al metaanálisis en red
6. El IC del 95% incluye el límite inferior del efecto esperado

Perfil de evidencia GRADE 2. ¿Se debe utilizar simeprevir+sofosbuvir vs sofosbuvir+peginterferon/

ribavirina para los pacientes con hepatitis C genotipo 1 sin tratamiento previo?

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CALI-DAD	IMPOR-TANCIA
Nº DE ES-TU-DIOS	DISE-ÑO DE ESTU-DIO	RIESGO DE SES-GO	INCON-SISTEN-CIA	EVI-DEN-CIA INDI-RECTA	IMPRE-CISIÓN	OTRAS CONSIDE-RACIONES	SIMEPREVIR++ SOFOSBUVIR	SOFOSBUVIR+PEGIN-TERFERON/RIBAVI-RINA	RR (IC 95%)	AB-SO-LUTO (IC 95%)		
DESCONTINUACIÓN DEBIDA A EFECTOS ADVERSOS												
7 brazos	NRª	Serio ^b	muy serio ^c	Serio ^d	Serio ^e	ninguno	1/87 (1.1%)	34/504 (6.7%)	0.49 (0.03, 8.25)	34 pa-cien-tes menos por 1000 (65 menos a 489 más)	MUY BAJA	

IC: Intervalo de confianza; **NR:** No reportado; **RR:** Riesgo relativo

1. No existe claridad en el meta análisis de cuáles son los estudios que contribuyeron a los resultados, se contactó a los autores y no hubo respuesta.
2. Evidencia de un único brazo contribuyó a la comparación (según lo reportado en meta análisis)
3. Tau no reportado en forest plot e inexistencia de comparaciones directas
4. Comparación indirecta y estudios en pacientes genotipo 1 y 4
5. El IC del 95% incluye el límite inferior del efecto esperado

Perfil de evidencia GRADE 3. ¿Se debe utilizar simeprevir+sofosbuvir vs sofosbuvir+ledipasvir para los pacientes con hepatitis C genotipo 1 sin tratamiento previo?

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CALI-DAD	IMPOR-TANCIA
Nº DE ESTU-DIOS	DISE-ÑO DE ESTU-DIO	RIES-GO DE SES-GO	INCONSIS-TENCIA	EVI-DEN-CIA INDI-RECTA	IMPRE-CIÓN	OTRAS CONSIDERA-CIONES	SIMEPREVIR+SO-FOSBUVIR	SOFO-SBUVIR+LE-DIPASVIR	RR (IC 95%)	ABSO-LUTO (IC 95%)		
DESCONTINUACIÓN DEBIDA A EFECTOS ADVERSOS												
12 bra-zos	NRº	Se-rio ^b	muy serio ^c	Serio ^d	Serio ^e	ninguno	1/87 (1.1%)	2/1122 (0.2%)	4.33 (0.20, 83.82)	6 más cada 1000 (1 menos a 148 más)	MUY BAJA	

IC: Intervalo de confianza; **NR:** No reportado; **RR:** Riesgo relativo

1. No existe claridad en el meta análisis de cuáles son los estudios que contribuyeron a los resultados, se contactó a los autores y no hubo respuesta.
2. Evidencia de un único brazo contribuyó a la comparación (según lo reportado en meta análisis)
3. Tau no reportado en forest plot e inexistencia de comparaciones directas
4. Comparación indirecta y estudios en pacientes genotipo 1 y 4
5. El IC del 95% incluye el límite inferior del efecto esperado

Perfil de evidencia GRADE 4. ¿Se debe utilizar simeprevir+sofosbuvir vs daclatasvir+sofosbuvir para los pacientes con hepatitis C genotipo 1 sin tratamiento previo?

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CALI-DAD	IMPOR-TANCIA
Nº DE ESTU-DIOS	DISE-ÑO DE ES-TU-DIO	RIES-GO DE SES-GO	INCONSIS-TENCIA	EVI-DEN-CIA INDI-RECTA	IMPRECI-SIÓN	OTRAS CONSIDERA-CIONES	SIMEPREVIR+SO-FOSBUVIR	DACLATASVIR+SO-FOSBUVIR	RR (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
DESCONTINUACIÓN DEBIDA A EFECTOS ADVERSOS												
3 estu-dios (9 bra-zos)	ECC	Se-rio ^a	muy serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	ninguno	1/87 (1.1%)	1/212 (0.5%)	3.26 (0.07, 168.73)	11 más cada 1000 (4 menos a 791 más)	MUY BAJA	

IC: Intervalo de confianza; **NR:** No reportado; **RR:** Riesgo relativo

1. Evidencia de un único brazo de cada estudio incluido contribuyó a la comparación (según lo reportado en meta análisis), 2 estudios con problemas en la aleatorización y ausencia de ciegos.
2. Tau y estadístico Z no reportado, no se dispone de forest plot e inexistencia de comparaciones directas
3. Comparación indirecta y estudios en pacientes genotipo 1 y 4. No se tiene claridad de los estudios que aportaron al metaanálisis en red
4. El IC del 95% incluye el límite inferior del efecto esperado

Perfil de evidencia GRADE 5. ¿Se debe utilizar simeprevir+sofosbuvir vs daclatasvir+asunaprevir para los pacientes con hepatitis C genotipo 1 sin tratamiento previo?

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CALI- DAD	IMPOR- TANCIA
Nº DE ESTU- DIOS	DISE- ÑO DE ES- TU- DIO	RIES- GO DE SES- GO	INCONSIS- TENCIA	EVI- DEN- CIA INDI- RECTA	IMPRECI- SIÓN	OTRAS CONSIDERA- CIONES	SIMEPREVIR+SO- FOSBUVIR	DACLATASVIR+A- SUNAPREVIR	RR (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Descontinuación debida a efectos adversos												
6 bra- zos	NR ^a	Se- rio ^b	muy serio ^c	Serio ^d	Serio ^e	ninguno	1/87 (1.1%)	14/265 (5.3%)	0.51 (0.02, 9.77)	26 menos cada 1000 (52 menos a 463 más)	MUY BAJA	

IC: Intervalo de confianza; **NR:** No reportado; **RR:** Riesgo relativo

1. No existe claridad en el meta análisis de cuáles son los estudios que contribuyeron a los resultados, se contactó a los autores y no hubo respuesta.
2. Evidencia de un único brazo de cada estudio incluido contribuyó a la comparación (según lo reportado en meta análisis)
3. Tau y estadístico Z no reportado, no se dispone de forest plot e inexistencia de comparaciones directas
4. Comparación indirecta y estudios en pacientes genotipo 1 y 4. No se tiene claridad de los estudios que aportaron al metaanálisis en red
5. El IC del 95% incluye el límite inferior del efecto esperado

El contenido de esta sección está basado en los elementos de evaluación del Core model de EUnetH-TA que fueron adaptados al contexto local por los equipos de los países participantes en el proyecto conjuntamente con la dirección técnica (anexo 3)

En relación a la presencia de eventos adversos, estos se fueron mayores con peginterferon/ribavirina seguido de terapia combinada con Daclatasvir asociado a sofosbuvir. Por el contrario, el tratamiento que menos se asoció a la presencia de EAS, fue la combinación con sofosbuvir asociado ledispavir. Cabe destacar no fueron evaluados otros tipo de eventos adversos en el NMA utilizado como fuente de datos.

Los eventos adversos serios (EAS) reportados en los estudios pivotaes fueron dolor torácico no cardiológico, celulitis, anemia, EPOC, osteomielitis, infecciones del tracto urinario, fracturas y pirexia. Los eventos adversos (EA) más comúnmente asociados al uso de Sofosbuvir fueron desordenes del sistema

nervioso central como fatiga, cefalea, astenia e insomnio. Los resultados se muestran en la Tabla 13. Cuando los resultados fueron ajustados por estado de cirrosis, no se observaron diferencias. No se reportan riesgos ocupacionales, para los trabajadores ni para el medio ambiente.

Tabla 13. Efectos adversos serios y generales.

ESTUDIO	RÉGIMEN DE TRATAMIENTO	EAS (%)	EA (%)
NEUTRINO	S + P + R x 12 semanas (n = 327, G1/4/5/6)	1.2	94.8
ION-1	S/L x 12 semanas (n = 214, G1)	0.5	79
	S/L + R x 12 semanas (n = 217, G1)	3.2	85
	S/L x 24 semanas (n = 217, G1)	8.3	82
	S/L + R x 24 semanas (n = 217, G1)	3.2	92
ION-2	S/L x 12 semanas (n = 109, G1)	0	67
	S/L + R x 12 semanas (n = 111, G1)	0	86
	S/L x 24 semanas (n = 109, G1)	6	81
	S/L + R x 24 semanas (n = 111, G1)	3	90
ION-3	S/L x 8 semanas (n = 215, G1)	2	67
	S/L + R x 8 semanas (n = 216, G1)	<1	76
	S/L x 12 semanas (n = 216, G1)	2	69

4.5.5 Discusión de los hallazgos de seguridad.

La calidad de la evidencia global para todas las comparaciones es muy baja para el desenlace evaluado (descontinuación por efectos adversos) debido a la utilización de evidencia indirecta emanada del NMA, problemas con el diseño de los estudios, inconsistencia e imprecisión. Se sugiere realizar nuevos NMA que evalúen eventos adversos serios reportados en la literatura de manera individual, como dolor torácico no cardiológico, celulitis, anemia, EPOC, osteomielitis, infecciones del tracto urinario, fracturas y pirexia. Se requieren estudios “head to head” de las tecnologías evaluadas que permitan tener una mayor certeza en la evidencia para la toma de decisión.

4.6 IMPACTO ECONÓMICO DEL USO DE SOFOSBUVIR ASOCIADO A SIMEPREVIR EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LA HEPATITIS C GENOTIPO 1

4.6.1 Metodología del análisis económico.

Modelo

Basado en una revisión de literatura de costo efectividad de nuevas drogas para el tratamiento de la Hepatitis C, cuyo objetivo fue tener una apreciación general del estado del arte acerca de las eva-

luaciones de costo efectividad en el contexto de la enfermedad y los tratamientos actuales, se definió el modelo que más adecuadamente representa la historia natural de la enfermedad. La búsqueda fue realizada a través de la bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York (www.crd.york.ac.uk).

El modelo MONARCH, “MOdelling the NATural histoRy and Cost-effectiveness of Hepatitis” (10) fue el que a nuestro juicio reportaba con mayor claridad y detalle todos los componentes, supuestos y limitaciones.

Cabe destacar que tanto la fase de inducción como la fase de tratamiento fue modelada considerando ciclos de 12 semanas (Figura 1). El software usado para el modelamiento, resultados y análisis de incertidumbre fue el TreeAge Pro 2017 (26).

El primer componente del modelo, que representa la fase de terapia inicial, se inicia con una cohorte de pacientes hombres y mujeres en concordancia con datos locales. Inicialmente, los pacientes entran al modelo ubicándose en alguno de los estados de fibrosis entre F0 y F4 y serán tratados con los diferentes anti virales en estudio. Si después de 12 semanas de haber finalizado el tratamiento los pacientes aún tienen niveles indetectables del virus, permanecerán en estado de RVS y serán considerados libres de enfermedad.

El segundo componente del modelo (a partir del quinto ciclo), simula la historia natural de la hepatitis C (fase crónica de la enfermedad). El modelo contempla un total de 11 estados de salud. Cada uno de estos estados captura la severidad de la infección por el virus de la Hepatitis C la cual es representada inicialmente por el grado de fibrosis hepática. El modelo también considera estados de cirrosis descompensada el primer año (DC) y años posteriores, HCC el primer año y años posteriores, trasplante hepático (LT) y post trasplante (PLT), respuesta viral sostenida para cirróticos (RVS-F4) y no cirróticos (RVS-F0-F3) y muerte debido a causas hepáticas. Cabe destacar que el modelo también considera la progresión a muerte por otras causas desde cada uno de los otros estados. El modelo asume que los pacientes en sus diferentes estados de fibrosis (F0-F4) y los pacientes que alcanzan RVS tienen la misma probabilidad de muerte que la población general de Chile. Las tablas de mortalidad por sexo fueron obtenidas a partir del reporte de estadísticas anuales elaborado por el Instituto Nacional de estadística 2012 (27)

Cada año los pacientes tendrán una probabilidad de progresar hacia fibrosis hepática, desde F0 hasta F4. Además, desde el estado F4, cada paciente podrá transitar a las principales complicaciones de Hepatitis C crónica consideradas en este modelo: DC y HCC. Desde estos dos estados se podrá transitar a LT y desde estos tres estados se puede pasar a muerte por causa hepática.

Supuestos del modelo

La estructura del modelo se diseñó a partir de un modelo de Markov en el cual una cohorte homogénea de pacientes transita en distintos estados de salud exhaustivos y excluyentes(28).

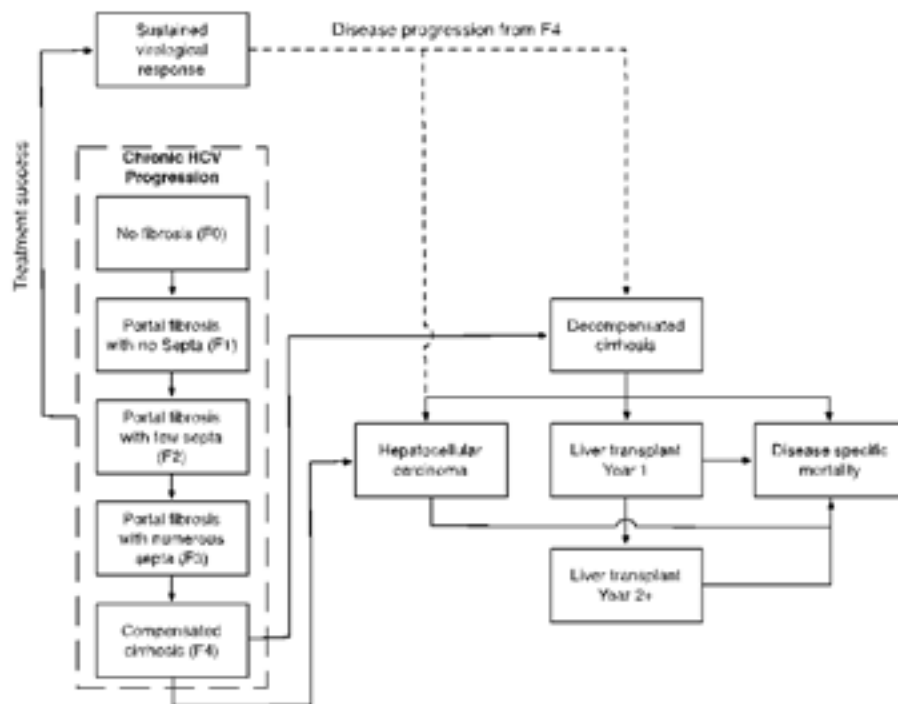
El modelo de la enfermedad asume que un paciente diagnosticado con determinado grado de fibrosis sólo puede progresar a un estado más severo o permanecer en su estado original. Es decir, aquellos pacientes que fallan a tratamiento no pueden regresar a estados de salud menos severos de la enfermedad. Es decir, este grupo de pacientes no puede volver a estado sintomático. Sin embargo, el modelo permite que pacientes provenientes de F4 transiten a CD y HCC desde el estado RVS debido a que la erradicación del virus no garantiza la progresión del daño hepático ya ocasionado.

Adicionalmente a lo anterior, se estableció el supuesto de que la efectividad de los tratamientos en evaluación permanece constante a lo largo del tiempo que el paciente permanece en él.

Cabe destacar que el modelo no incluye distintos estadios de HCC. Los pacientes trasplantados no tienen riesgo de reactivación ni progresión de la enfermedad. El haber recibido tratamiento (y haber fallado a él) no determina ningún cambio en la evolución natural de la enfermedad y no determina movilidad del estado inicial de la enfermedad. A pesar de que el modelo tiene la ventaja por sobre otros de permitir el modelamiento de la co-infección con VIH esta no fue considerada debido a que de acuerdo a expertos clínicos, esta asociación no se observa comúnmente en pacientes chilenos.

Generalmente se asume que la transición entre los estados ocurre al inicio del ciclo, sin embargo, debido a que es más apropiado que esta ocurra en la mitad del ciclo, se incluyó la corrección de medio ciclo dentro del análisis (29)

Figura 1. Modelo MONARCH de la historia natural de la Hepatitis C.



Para la representación del modelo MONARCH, se utilizó el software de modelamiento TreeAge Pro 2017. La representación gráfica (fragmento) se muestra en la .

Figura 2. Diagrama (fase de inducción y fibrosis) del modelo económico adaptado en TreeAge Pro.

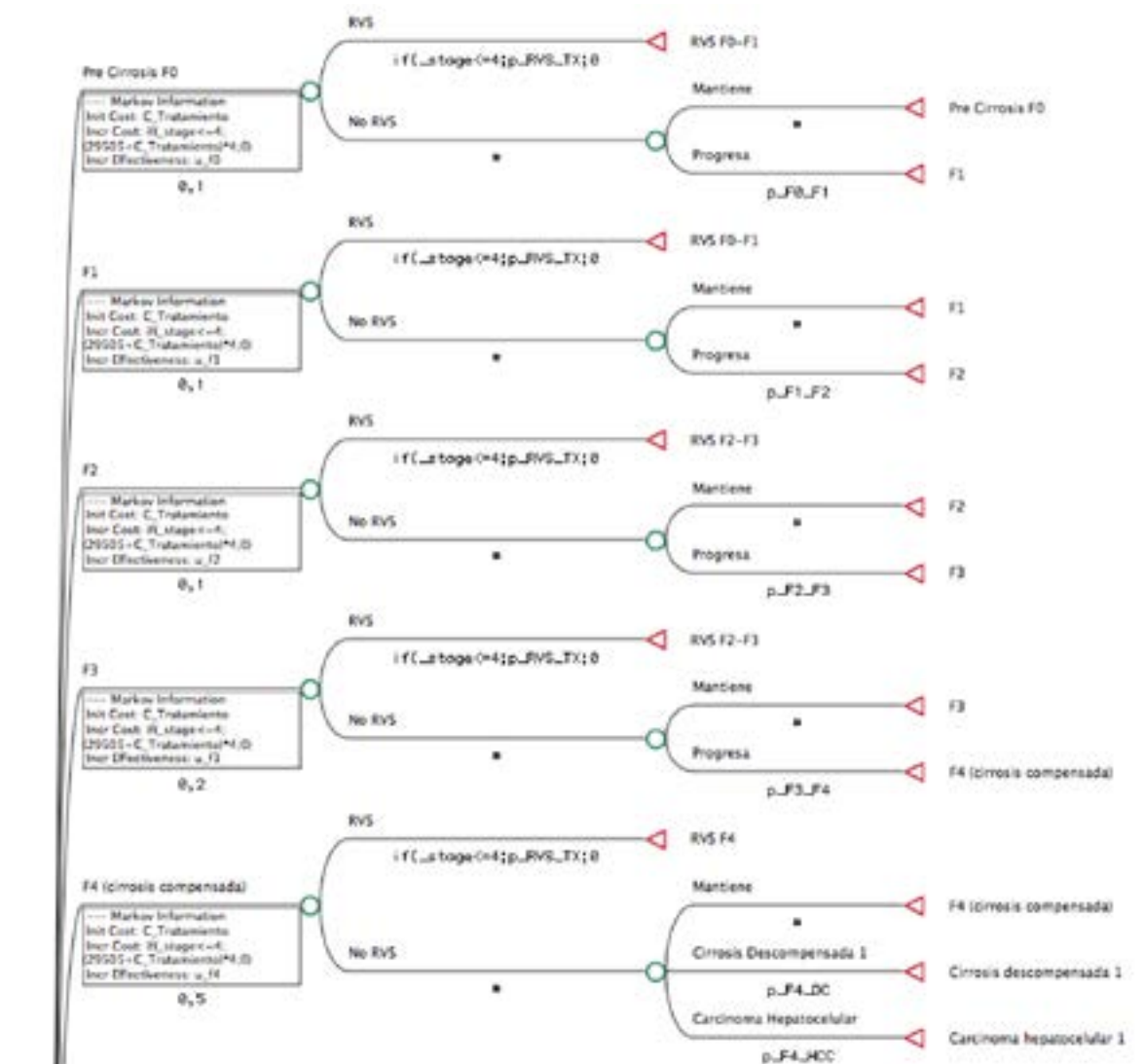
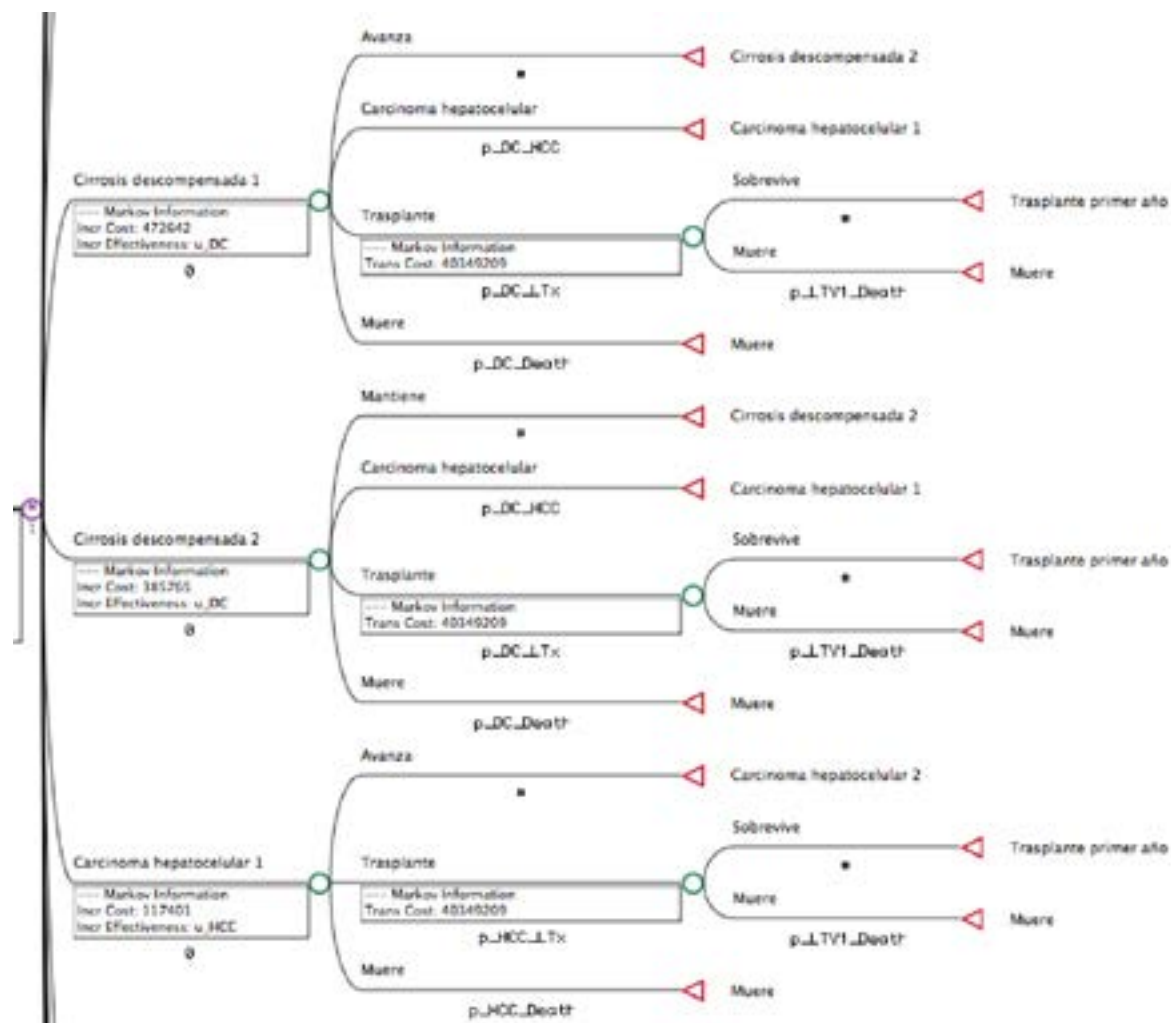


Figura 3. Diagrama (fragmento fase crónica) del modelo económico adaptado en TreeAge Pro.



4.6.2 Selección de comparadores.

Tratamiento Dual con PR (PR)

La dosis recomendada de peginterferon alfa 2b es de 1.5 ug/Kg y la de peginterferon alfa 2a de 180 ug. Ambos se deben administrar semanalmente asociado a ribavirina a una dosis oral que varía entre 600 y 1400 mg al día dependiendo del peso del paciente. Debido a que no existen diferencias en cuanto a efectividad entre ambos, el sistema público chileno financia indistintamente las dos presentaciones disponibles de peginterferon. En este estudio se define al tratamiento con PR sin considerar diferencias entre ambas presentaciones.

Tratamiento Sofosbuvir (SOF + P/R)

La dosis recomendada de SOF es 400mg 1 vez al día por un período de 12 semanas. Este estudio

asume que para pacientes previamente no tratados la duración del tratamiento es de 12 semanas. Todos los pacientes reciben SOF en combinación con PR el cual será administrado por un total de 12 semanas.

El comparador lógico corresponde al tratamiento con PR debido a que es el único tratamiento actualmente financiado por el sistema de salud chileno. Sin embargo, en base a la evidencia en relación a efectividad disponible hasta el año 2017 y a la recomendación de la guía clínica analizada según metodología GRADE se debe adicionar el tratamiento combinado Sofosbuvir / Ledipasvir. El objetivo es determinar si transitar por estas alternativas puede ser considerado un buen uso de los recursos públicos.

Adicionalmente al análisis se incluyeron los tratamientos descritos en el análisis GRADE, de manera de representar con mayor fidelidad la decisión de cobertura del sistema de salud público chileno. Por lo tanto los comparadores incluidos en el análisis de costo efectividad serán:

- Peginterferón + Ribavirina
- Sofosbuvir en combinación con Peginterferón + Ribavirina
- Sofosbuvir en combinación con Ledipasvir
- Simeprevir en combinación con Sofosbuvir
- Daclatasvir en combinación con Sofosbuvir
- Daclatasvir en combinación con Asunaprevir

4.6.3 Perspectiva del estudio y tasa de descuento.

El estudio se llevó a cabo desde la perspectiva del sistema de salud público y los costos y beneficios fueron descontados a una tasa de un 3% como se sugiere hacer en las guía de evaluaciones económicas de Chile (30).

4.6.4 Definición del Horizonte temporal del estudio.

Este estudio considera un horizonte de tiempo de por vida, es decir, la cohorte es modelada hasta que todos los individuos han fallecido o alcanzan los 100 años de edad (edad en la que se asume todos han muerto). Debido a que se ha estimado que la edad promedio de diagnóstico es a los 54 años, se modeló un horizonte de tiempo de 56 años.

4.6.5 Descripción de la población en estudio.

En el año 2004 se publicó un estudio que describe la situación epidemiológica y clínica del virus de la hepatitis C en Chile (7)

En base a los datos reportados en este estudio, se definió la cohorte de pacientes más representativa de la población Chilena para ser modelada. Además, debido a que pacientes con genotipo 1b representan más del 80% de los casos y el tratamiento con SOF está dirigido a este subgrupo de pacientes, sólo se modeló este subgrupo. A partir de este mismo estudio se obtuvo la distribución de los pacientes en relación al grado de fibrosis considerando la clasificación Metavir. Un 30% de los pacientes corresponde a los estadios F0, F1 y F2, un 20% de los pacientes es F3 y un 50% para pacientes F4. Esta información es consistente con la realidad actual en la cual se observa a los pacientes consultando con el especialista en estados avanzados de la enfermedad.

4.6.6 Parámetros.

Probabilidades de Transición

Debido a que existen diversas fuentes de buena calidad que reportan probabilidades de transición, se utilizó la revisión de literatura que evaluó la costo-efectividad de tratamientos de la Hepatitis C, para determinar aquellas que mejor más reflejaran la realidad de los pacientes Chilenos con Hepatitis C. En esta revisión se evaluaron criterios de transferabilidad y generalizabilidad que fueron complementados con opinión de expertos Clínicos. En base a estos argumentos se definieron los estimadores los cuales se reportan en la Tabla 14.

Tabla 14. Características basales del paciente Chileno con Hepatitis C a partir de estudio epidemiológico local.

CARACTERÍSTICAS	PROMEDIO
EDAD	
Promedio	54 años
Rango	14 - 88
Edad de contagio	19.9 (0-68)
SEXO	
Hombres	46.3% (68/147)

Mujeres	53.7% (79/147)
GENOTIPO	
1b	82% (58-94%)
3ª	12% (2-35%)
1ª	6% (0-29)
GRADO DE FIBROSIS	
F0	10%
F1	10%
F2	10%
F3	20%
F4	50%

Efectividad de las estrategias de tratamiento

Favor referirse a la sección 4.5.4 hallazgos.

Estimación de Costos

El proceso de costeo contempla tres etapas: identificación, medición y valoración. Los costos fueron medidos en pesos Chilenos en base al año 2017 (ajustados por el índice de precio al consumidor) desde la perspectiva del sistema de salud público.

Se utilizaron diferentes fuentes de información para la identificación del uso de recursos de cada estado de salud que representa la historia natural de la enfermedad y para la fase de tratamiento. Las principales fuentes fueron la canasta valoradas de prestaciones AUGE (11).

La valoración de gran parte de las prestaciones se realizó utilizando como fuente principal de información, el estudio de verificación de costos del año 2012 (11).

Utilidades

El beneficio en salud fue medido en años de vida ajustados por calidad, por lo que se usaron valores de utilidad calculados a partir de la aplicación del instrumento de medición de calidad de vida EQ5D (32).

4.6.7 Análisis de sensibilidad.

Se realizó un análisis determinístico en el que se varió en un $\pm 30\%$ en términos relativos todos los parámetros ingresados al modelo en los que se identificó incertidumbre. El objetivo de este análisis es determinar la variación del ICER cuando varían los parámetros de manera independiente (29).

4.6.8 Resultados.

Estimación de costos

Se asumió que el uso de recursos era el mismo para los estados F0, F1 y F2. El aumento del costo en F3 está dado principalmente por el aumento en la solicitud de exámenes de control para del paciente.

Tabla 15. Costos por Estadío de Fibrosis según clasificación METAVIR.

COSTOS DE ENFERMEDAD (PESOS CHILENOS 2014)	CLP
SVR (F0-F3) año 1	37,487
SVR (F0-F3) año 2	12,798
SVR F4 año 1	37,487
SVR F4 año 2	217,566
F0-F1-F2	29,642
F3	43,936
F4	65,463
DC1	474,840
DC2	387,560
HCC1	219,283
HCC2+	148,855
LT1 (evento)	40,349,209
LT2+	1,286,578

Utilidades y estimación de QALY

Los resultados de la estimación de utilidades por estados de salud se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16. Resultado de calidad de vida medico como QALY utilizando encuesta EQ-5D y valoración con tarifa Chilena.

QALYS	CASO BASE
F0-F1	0.77
F2-F3	0.66
F4	0.55
DC	0.45
HCC	0.45
LT1	0.45
LT2+	0.67
SVR F0-F1	0.82
SVR F2-F3	0.82
SVR - F4	0.82

Análisis de Costo-Efectividad

Para determinar si los comparadores en el estudio pueden ser consideradas alternativas eficientes, se realizó un análisis de costo efectividad tomando en cuenta los resultados de todas las estrategias disponibles. Como primera etapa se obtuvieron los costos y QALYs esperados por paciente de acuerdo al tratamiento en uso. Posteriormente se ordenaron los resultados obtenidos desde el menor costo al mayor costo según tratamiento, los cuales se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17. Costo y QALY esperado por paciente para las alternativas en evaluación (ordenados desde el menor al mayor costo).

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO	COSTO TOTAL	QALY TOTAL
PR	13.645.612	10,08
SIM/SOF	58.912.608	16,16
DAC/ASU	59.204.661	15,91
SOF/LED	64.851.405	16,16
SOF + P/R	71.447.992	16,07
DAC/SOF	109.449.175	16,16

Al analizar los resultados de cada intervención respecto a la que le precede en costo, se observa que hay alternativas que a pesar de presentar mayor costo, no entregan mayor efectividad que su predecesora (como es el caso de los tratamientos DAC/ASU y SOF + P/R), por lo tanto deben eliminarse por tratarse de alternativas dominadas por el resto de los comparadores.

Una vez eliminadas, se presentan aquellas alternativas que no son dominadas para iniciar el análisis incremental. Los resultados del reordenamiento se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18. *Análisis de Costo Efectividad.*

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO	COSTO TOTAL	QALY TOTAL	COSTO INCREMENTAL	QALY INCREMENTAL	RICE (ICER)
PR	13.645.612	10,08			
SIM/SOF	58.912.608	16,16	45.266.995	6,08	7.450.921
SOF/LED	64.851.405	16,16	5.938.797	0,002	3.044.201.785
DAC/SOF	109.449.175	16,16	55.597.771	0,004	11.673.149.164

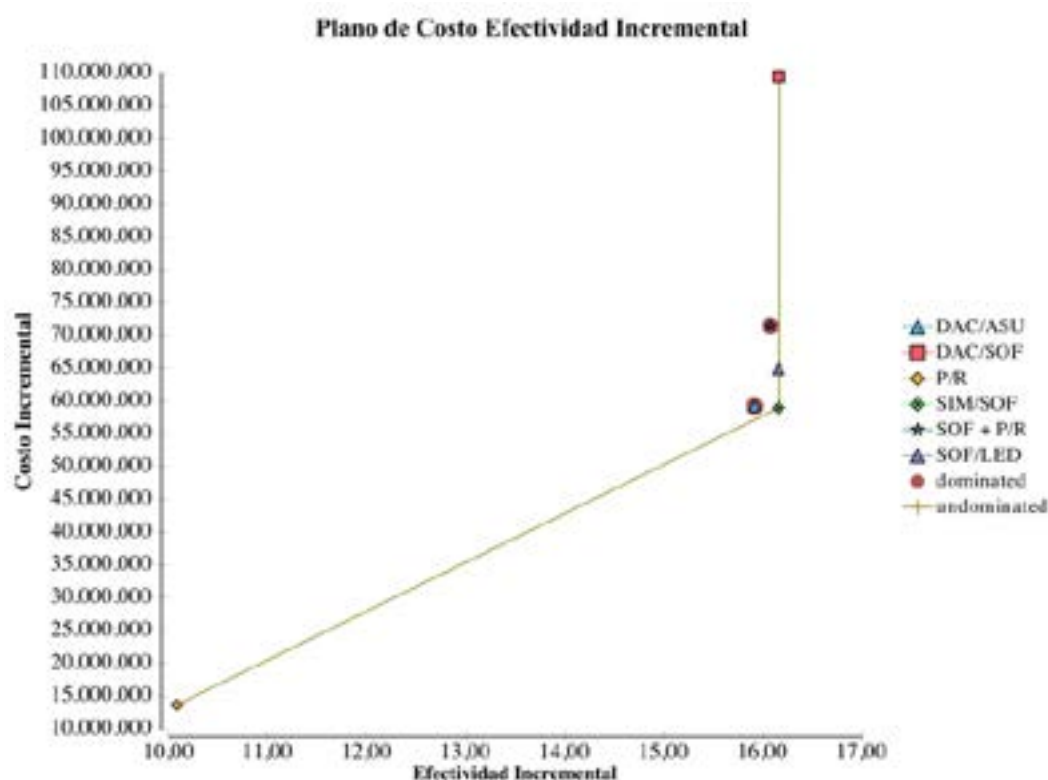
Se observa que el paso de la estrategia actual (PR) hacia el tratamiento en combinación Simeprevir/Sofosbuvir presenta un costo esperado adicional por paciente de CLP 45.266.995 y una efectividad esperada adicional equivalente a 6,08 QALYs. Esto da como resultado que la razón incremental de costo efectividad (RICE o ICER por sus siglas en Inglés), de la combinación SIM/SOF versus la terapia actual PR es de CLP 7.450.921.

Al comparar este ICER con el umbral de costo efectividad para el sistema de salud público Chileno de 1 PIB per cápita, (CLP 15.000.000 por QALY ganado), se puede considerar a dicha alternativa como una opción costo efectiva respecto al tratamiento actual.

Los tratamientos SOF/LED y DAC/SOF presentan un costo esperado mayor que la alternativa que lo precede. El costo incremental de SOF/LED versus SIM/SOF es de CLP 5.938.797 por paciente. Asimismo, el costo incremental de DAC/SOF versus SOF/LED es de CLP 55.597.771 por paciente.

Respecto a la dimensión de costo efectividad, las ganancias en QALY son mínimas respecto a la terapia que los precede. Es por esta razón que los ICER esperados para dichas alternativas son extramadamente altos, sugiriendo valores de CLP 3.044.201.785 para la alternativa SOF/LED versus SIM/SOF y de CLP 11.673.149.164 para la alternativa DAC/SOF versus SOF/LED.

Los resultados de costos y QALYS incrementales se muestran en el plano de costo efectividad incremental de la Figura 4.

Figura 4. Plano de costo efectividad Incremental.

Análisis de sensibilidad

La exploración de incertidumbre se realizó en dos etapas. La primera se ejecutó mediante un análisis de sensibilidad determinístico en el cual se hicieron variar en un determinado porcentaje los valores asignados a los parámetros del modelo. La Tabla 19 muestra la elección de variables y valores asignados para cada parámetro.

Tabla 19. Valores extremos para la el análisis de sensibilidad determinístico.

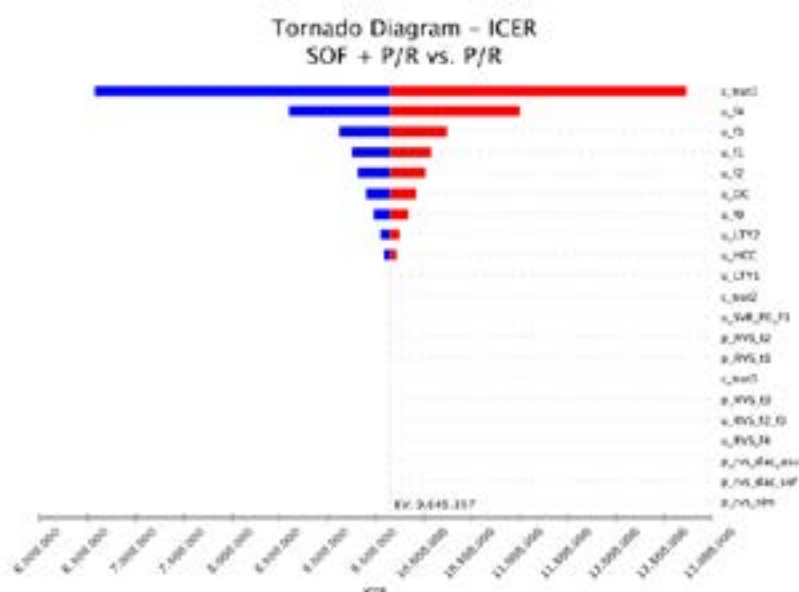
NOMBRE DE LA VARIABLE	DESCRIPCIÓN DEL PARÁMETRO	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO
c_trat1	Costo Sof por ciclo (12 semanas)	10,757,765	19,978,707
u_f4	Utilidad estado de salud F4	0.09625	0.17875
u_f3	Utilidad estado de salud F3	0.1155	0.2145
u_f1	Utilidad estado de salud F1	0.13475	0.25025
u_f2	Utilidad estado de salud F2	0.1155	0.2145
u_DC	Utilidad estado de salud cirrosis descompensada	0.07875	0.14625
u_f0	Utilidad estado de salud F0	0.13475	0.25025
u_LTY2	Utilidad post trasplante año 2 y posteriores	0.11725	0.21775

u_HCC	Utilidad estado de salud hepatocarcinoma	0.07875	0.14625
u_LTY1	Utilidad post trasplante año 1	0.07875	0.14625
c_trat2	Costo por ciclo tratamiento PR	1,307,765	2,428,707
u_SVR_F0_F1	Utilidad respuesta viral sostenida desde F0 F1	0.1435	0.2665
p_RVS_t2	Respuesta Viral Sostenida PR	0.32802	0.60918
p_RVS_t1	Respuesta Viral Sostenida SOF + P/R	0.8	0.85
c_trat3	Costo Sof/Led por ciclo (12 semanas)	10,920,000	20,280,000
p_RVS_t3	Probabilidad respuesta viral sostenida SOF/LED	0.8	0.85
u_RVS_f2_f3	Utilidad respuesta viral sostenida desde F2 F3	0.1435	0.2665
u_RVS_f4	Utilidad respuesta viral sostenida desde F4	0.1435	0.2665
p_rvs_dac_asu	Probabilidad respuesta viral sostenida DAC/ASU	0.58149	1.07991
p_rvs_dac_sof	Probabilidad respuesta viral sostenida DAC/SOF	0.6888	1.2792
p_rvs_sim	Probabilidad respuesta viral sostenida SIM/SOF	0.68355	1.26945

Para la exploración de la incertidumbre determinística, se utilizó como herramienta el análisis de tornado, el cual hace variar los valores de cada una de las variables en forma individual y secuencial, obteniendo como resultado un rango de valores dependiendo de los cambios realizados. Una vez ejecutados todos los cambios de valores, ordena desde el mayor impacto hasta el menor impacto, dando origen a la forma similar a un tornado.

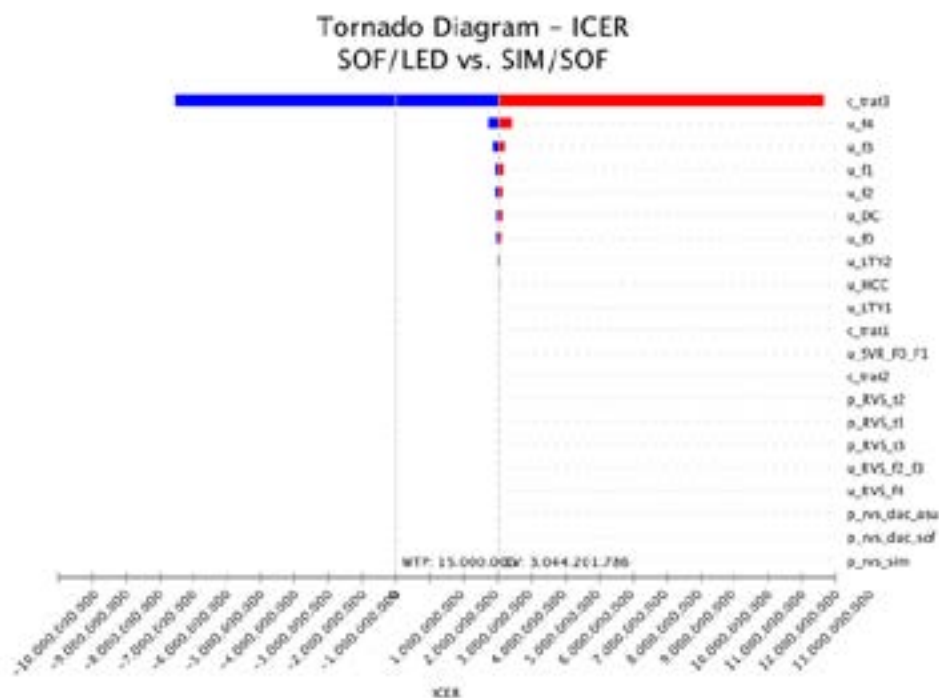
La Figura 5 muestra el análisis de tornado para la comparación entre PR versus SIM/SOF.

Figura 5. Análisis de tornado para SOF + P/R versus P/R.



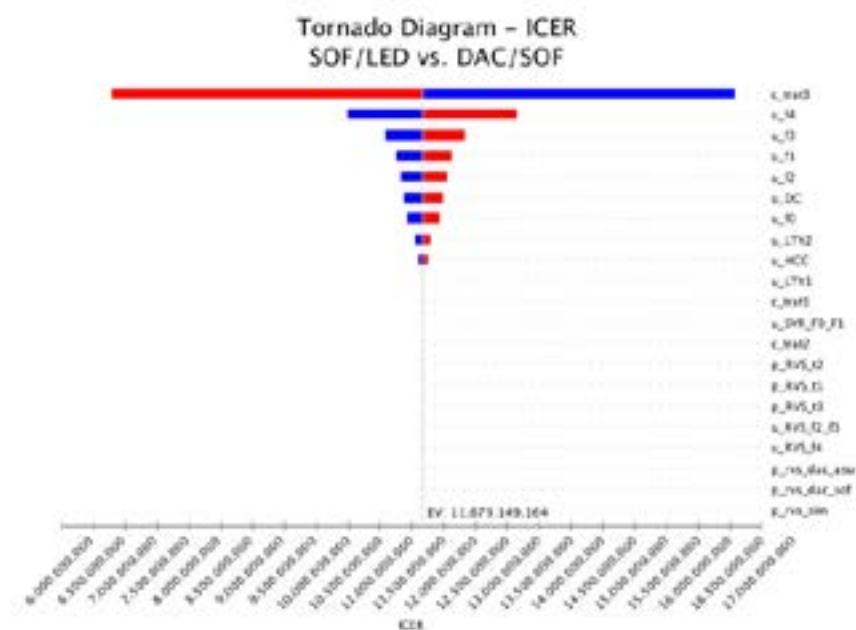
Los resultados del análisis tornado para la combinación entre SOF/LED y SIM/SOF se muestran en la Figura 6.

Figura 6. Análisis de tornado SOF/LED versus SIM/SOF.



Finalmente, el resultado del análisis tornado entre SOF/LED versus DAC/SOF se muestra en la Figura 7.

Figura 7. Análisis tornado SOF/LED versus DAC/SOF.



Como una manera de profundizar el análisis de sensibilidad, se utilizó la herramienta del método de Monte Carlo para hacer variar todos los parámetros del modelo a la vez según una distribución de probabilidad predefinida. Los parámetros sobre los cuales se definieron distribuciones de probabilidades, y las distribuciones elegidas se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. Parámetros y sus respectivas distribuciones de probabilidad.

TIPO DISTRIBUCIÓN	NOMBRE DE LA VARIABLE	PARÁMETRO ASOCIADO
Beta	d_DAC_ASU	RVS combinación DAC/ASU
Beta	d_DAC_SOF	RVS Combinación DAC_SOF
Beta	d_RVS_PR	RVS tratamiento PR
Beta	d_RVS_SOF	RVS combinación SOF + P/R
Beta	d_RVS_SOF_LED	RVS combinación SOF LED
Beta	d_SIM_SOF	RVS combinación SIM SOF
Gamma	d_c_F4	Costo estado de salud F4
Beta	d_u_rvs	Utilidad estado de salud con respuesta viral sostenida

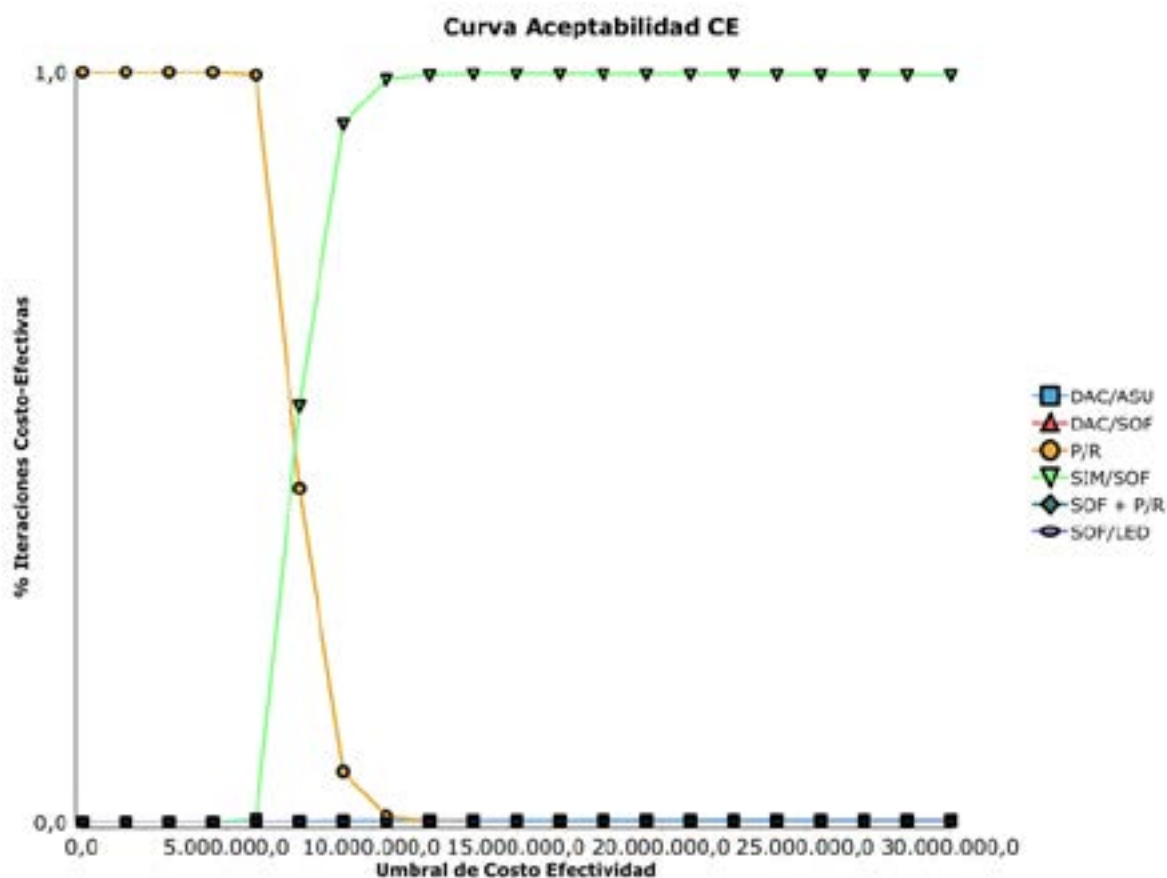
Luego de realizar 10,000 iteraciones en la que se eligieron distintos valores para cada parámetro y se corrió completamente el modelo, los resultados promedio obtenidos para cada tratamiento se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Resultados promedio análisis probabilístico.

INTERVENCIÓN	SOF + PR		PR		SOF/LED		SIM/SOF		DAC/SOF		DAC/ASU	
Estadístico	Costo	QALY	Costo	QALY	Costo	QALY	Costo	QALY	Costo	QALY	Costo	QALY
Promedio	71,448,386	16.08	13,645,924	10.08	64,851,885	16.17	58,915,476	16.16	109,449,613	16.17	59,211,697	15.91
Desviación estándar	10,247	0.83	41,504	0.20	3,794	0.84	15,016	0.84	3,204	0.84	71,545	0.82
Int. Credibilidad 95% Límite Inferior	71,430,503	14.32	13,562,824	9.67	64,847,387	14.38	58,906,365	14.37	109,446,518	14.39	59,108,337	14.17
Int. Credibilidad 95% Límite Superior	71,470,323	17.57	13,727,841	10.45	64,861,652	17.67	58,956,522	17.67	109,458,332	17.67	59,382,767	17.41

Finalmente, la expresión del análisis de sensibilidad probabilístico para todos los tratamientos en comparación a distintos valores del umbral de costo efectividad se muestra a través de la curva de aceptabilidad en la Figura 8.

Figura 8. Curva de aceptabilidad para todos los tratamientos en comparación.



4.6.9 Discusión de resultados.

En el presente modelo de estimación de resultados para la hepatitis C se integró evidencia de efectividad, seguridad, calidad de vida y económica. A la luz de los resultados, la terapia actual de tratamiento resulta ser la menos costosa pero también la menos efectiva.

Los nuevos tratamientos para hepatitis C con respuestas virales sostenidas sobre el 80% a las 12 semanas resultaron ser en todos los casos superiores en la efectividad esperada por paciente, entregando diferencias en los QALYs ganados que van desde los 5,83 QALY hasta los 6,08 QALY adicionales respecto al tratamiento actual de hepatitis C.

Al analizar si desde la perspectiva del sistema público chileno vale la pena pagar por esos tratamientos, las combinaciones DAC/ASU y SOF + PR resultan ser dominadas por sus comparadores, mostran-

do mayor costo y menor efectividad incremental esperada por paciente. De acuerdo a la metodología del análisis de costo efectividad, dichas intervenciones debieron ser eliminadas del análisis.

En la etapa siguiente, la intervención SIM/SOF (que no es la que presenta mayor respuesta viral sostenida), resultó ser la más eficiente, mostrando una razón incremental de costo efectividad menor al umbral de costo efectividad sugerido por la OMS para los países de latino américa (1 PIB per cápita, equivalente a CLP 15.000.000 aproximadamente).

Aquellos tratamientos con mayor respuesta viral sostenida (SOF/LED y DAC/SOF) no expresaron la diferencia de una mejor respuesta viral sostenida promedio en una ganancia significativa de QALYs, es por ello que la efectividad incremental de dichos tratamientos respecto de la combinación SIM/SOF resultó con ganancias del orden de 0,001 a 0,004 QALYs por paciente, dando origen a razones incrementales de costo efectividad en extremo altas.

Al analizar las diferencias en los valores de los parámetros a través del análisis de sensibilidad determinístico, se puede observar que en todos los casos analizados, la variable que más influye en el resultado es el precio del tratamiento. Este hallazgo es de importancia altamente significativa, más aún en el marco de resultados tan estrechos para la efectividad incremental. Una disminución en el precio de cualquiera de los comparadores originales (incluso aquellos que resultaron dominados en el primer análisis), generará costos incrementales menores y dominará al resto de los comparadores. Esta situación debe estar en conocimiento de las autoridades para futuras negociaciones a la hora de evaluar una potencial inclusión de los tratamientos en sus listados de cobertura para la población.

Finalmente, el análisis de sensibilidad probabilístico a través de la simulación de Monte Carlo, entregó resultados similares a los determinísticos, mostrando que la combinación SIM/SOF comienza a mostrar un mayor porcentaje de iteraciones costo efectivas a contar de un umbral entre 5 y 10 millones de pesos Chilenos. Cabe destacar que aumentando el umbral de costo efectividad, ninguna de las otras intervenciones logra aumentar su porcentaje de iteraciones costo-efectivas, indicando que para este nivel de precios de tratamientos, la intervención con mayor chance de ser considerada costo-efectiva es SIM/SOF.

4.6.10 Potencial extrapolación regional de los resultados.

A la luz de los análisis realizados, hay dos consideraciones de vital importancia ante una extrapolación de estos resultados a los demás países de América Latina:

1. El modelo MONARCH se representó a partir de un diseño de cohorte, por lo tanto no es posible

una potencial inclusión de perfiles individuales de pacientes para cada país en específico.

2. El precio de los tratamientos resulta ser la variable que más impacta los resultados del estudio.
3. La diferencia en respuesta final sostenida para aquellos tratamientos en que es mayor a 97%, no es traspasada a una ganancia significativa en QALYs.

Lo anterior sugiere que si un determinado país desea evaluar la costo-efectividad de estos tratamientos en su contexto local, bastará con expresar los costos relacionados a cada estado de salud definido en el modelo en su moneda y los precios de cada tratamiento en comparación para su sistema de salud. Finalmente cada país deberá hacer uso de su propio umbral de costo efectividad para establecer cuál es la alternativa de tratamiento más eficiente.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS CON EL USO DE SOFOSBUVIR ASOCIADO A SIMEPREVIR COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C GENOTIPO 1

4.7.1 Procedimientos seguidos para la obtención de información.

La información aplicada en el análisis de este dominio emana directamente de las etapas de análisis previos.

Para estimar el impacto en el dominio ético, se usó el marco conceptual propuesto por Norheim y colaboradores (36). La evaluación del impacto al uso de la tecnología se llevó a cabo mediante la discusión de los aspectos éticos por parte del equipo a cargo de la evaluación.

4.7.2 Hallazgos.

El contenido de esta sección está basado en los elementos de evaluación del Core model de EUnetH-TA que fueron adaptados al contexto local por los equipos de los países participantes en el proyecto conjuntamente con la dirección técnica (anexo 3)

Tabla 22. *Análisis y descripción del dominio ético de la Evaluación de Tecnologías.*

TÓPICO A CONSIDERER	DESCRIPCIÓN PRELIMINAR
BENEFICENCIA Y NO MALEFICENCIA	Beneficios y riesgos estimados para el paciente en caso de implementar la tecnología: Según lo reportado en el perfil de seguridad de los tratamientos, no existe riesgo significativo de eventos adversos para el paciente bajo tratamiento. Los beneficios sin duda que son altos, ya que se trata de terapias curativas a nivel individual y que al extrapolar el efecto sobre la población se podría lograr la erradicación de la enfermedad. ¿Hay algún otro beneficiado? Al tratarse de una patología infecciosa que se transmite vía sangre, se espera que la cura de los pacientes disminuya la tasa de contagio. Se vislumbra un efecto rebaño. El tratamiento de la población de pacientes ya diagnosticados y nuevos pacientes identificados mediante mecanismos de pesquisa activa, podría favorecer la erradicación del virus de la hepatitis C. Además, se identifica que pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad suponen eventuales cuidadores adicionales formales e informales. El impacto curativo del tratamiento tendría un impacto positivo en este sentido, evitando tener que destinar tiempo y recursos monetarios al cuidado de los pacientes.
AUTONOMÍA	Evaluación de la severidad de la enfermedad respecto del paciente, y como el uso de la tecnología puede afectar al paciente: El uso de la tecnología tendría un impacto positivo en el paciente, ya que es muy probable que se cure de la enfermedad. El uso de la tecnología aumentaría la autonomía de los pacientes, ya que se trata de una terapia oral, de corta duración y que evita, en el mediano plazo, tener que visitar frecuentemente servicios de salud.

JUSTICIA Y EQUIDAD	¿Cómo afecta el uso de la tecnología la distribución de los recursos? A pesar de que los resultados desde el punto de vista de la eficiencia en el uso de recursos, son muy positivos, existe una importante incertidumbre en relación al impacto que esta decisión de cobertura tendría sobre el presupuesto de salud. El alto impacto presupuestario podría generar una animadversión de las autoridades. Respecto a la justicia cabe destacar que un aspecto clave viene de la equidad, donde se debe velar por la protección del más débil y dar a todos lo que se necesita. La decisión de financiamiento, si implica un porcentaje relevante del presupuesto, pone en el jaque el financiamiento de otros problemas de salud que demandan la misma mirada de urgencia que pacientes con hepatitis C. El dilema ético al que se enfrentan los tomadores de decisión tiene que ver con justicia distributiva. Algunos profesionales de la salud sugieren priorizar el tratamiento a los pacientes más graves, por ejemplo, pacientes ya diagnosticados con cirrosis hepática (F4) y que están en riesgo de desarrollar complicaciones mortales como el hepatocarcinoma o trasplante hepático. Esto suaviza el impacto sobre el presupuesto pero impone otras dificultades desde el punto de vista de equidad. ¿Qué se hace con el paciente en la etapa de la enfermedad justamente previa a la cirrosis hepática? ¿Habría que esperar que el paciente se agrave y transite a un estado irreversible y crónico para darle el tratamiento? ¿Hay factores que puedan privar a algunas personas al uso de la tecnología?: La principal barrera en el acceso a este tratamiento tiene que ver con el costo esperado. No dar cobertura a esta tecnología impone una gran barrera económica para los pacientes aumentando el riesgo de empobrecimiento. Es de público conocimiento que las familias y los mismos pacientes tienen una ilimitada disposición a pagar por tratamientos farmacológicos, especialmente si la posibilidad de cura está en juego. No dar financiamiento, implicaría que sólo aquellos con capacidad de pago, podrán optar por la tecnología.
CONSECUENCIAS ÉTICAS DE LA ETES	• Hay consecuencias éticas de los resultados, comparadores en la evaluación?: No. • Hay problemas éticos con los datos usados en la evaluación económica?: No.

4.7.3 Discusión sobre las implicaciones éticas del uso del medicamento.

Las principales implicancias éticas de la intervención se relacionan al acceso y al potencial curativo y eventual erradicación de la enfermedad. El beneficio en salud en términos de eficacia y seguridad es indiscutible si se compara versus la alternativa hasta ahora disponible en Chile, el PR. Aspectos específicos en relación a seguridad son prácticamente irrelevantes para la mayoría de los pacientes con el uso de los nuevos antivirales de acción directa libres de interferón. Asimismo, se trata de una tecnología que permite la transición de una forma farmacéutica inyectable a una oral. Los beneficios asociados no tienen que ver únicamente con el impacto positivo que esto tiene sobre la calidad de vida sino también en términos de implementación a lo largo del país.

Las implicancias éticas negativas tienen que ver con el alto costo del tratamiento, el eventual empobre-

cimiento de la población y la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud. Esto ha llevado a que algunos países hayan empezado a instaurar restricciones al acceso, por ejemplo, que esté disponible sólo para pacientes que ya hayan desarrollado cirrosis hepática. Incluso se ha evaluado la posibilidad de no dar acceso a pacientes que consuman drogas o alcohol. Esto último se sustenta en el hecho que el consumo de alcohol acelera la progresión de la cirrosis. Finalmente, también se discutió respecto a individuos que se vuelven a infectar después de haber recibido la terapia curativa. Estos nuevos pacientes ya no serían elegibles para recibir otro ciclo de tratamiento con la intervención a expensas de recursos del estado. (<https://www.wsj.com/articles/how-illinois-allocates-84-000-drug-for-hepatitis-c-1407114940>,). Uno de los argumentos detrás de restringir las poblaciones que tendrán acceso, es que no todos los pacientes infectados con Hepatitis C desarrollarán cirrosis hepática. Entonces, ¿por qué habría que gastar tantos recursos en un fármaco que eventualmente no marcaría la diferencia en estos grupos de pacientes? Sin embargo, no tratar a todos los pacientes significa no frenar el contagio, incluso si un paciente en particular no desarrolla cirrosis hepática.

4.8 ASPECTOS ORGANIZACIONALES RELACIONADOS CON LA ADOPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

4.8.1 Procedimientos seguidos para la obtención de información (evaluación de la evidencia encontrada).

Se ejecutó de acuerdo a lo reportado en el CORE Model 3.0 (13). La evaluación del impacto al uso de la tecnología se llevó a cabo mediante la discusión de los aspectos organizacionales por parte del equipo a cargo de la evaluación.

4.8.2 Hallazgos.

Tabla 23. Análisis Organizacional de la implementación de tratamientos para la hepatitis C.

TÓPICO A CONSIDERAR	DESCRIPCIÓN PRELIMINARY
PROCESO DE PROVISIÓN	Impacto de la nueva tecnología sobre los procesos de trabajo y flujos operativos: Los nuevos antivirales de acción directa se administran vía oral por lo que no requieren de un profesional de la salud capacitado para orientar la correcta administración. El tratamiento sólo requiere un seguimiento médico adecuado que asegure una adecuada adherencia, monitoreo de eventos adversos y respuesta al tratamiento. Cabe destacar que en el Chile la cobertura a través de GES de PR, llevó a la capacitación de profesionales de salud para dar soporte a los pacientes en la administración compleja del interferón pegilado. Estos profesionales dejarían de cumplir sus funciones si se diera cobertura a los antivirales de acción directa de segunda generación. Entrenamiento y capacitación del personal: No se requiere de entrenamiento ni capacitación especializada de profesionales de la salud. Los pacientes deberán mantener un seguimiento riguroso durante el periodo de tratamiento mediante exámenes de laboratorio guiado por el médico tratante.
ESTRUCTURA DEL SISTEMA	Al ser una intervención de auto-administración oral, no se identifican barreras de acceso geográficas. Se deberá considerar como crítico la adherencia al tratamiento, por lo tanto se deberá garantizar un buen sistema de distribución y provisión y una capacitación inicial a los pacientes.
COSTOS DE PROCESOS	No hay preparación de los tratamientos ni uso del sistema de salud en la administración de la tecnología sanitaria propuesta. Eventuales modificaciones a la infraestructura tecnológica u otros recursos: No es necesario ya que es una terapia oral auto-administrada. Impacto presupuestal sobre los procesos: Negativo, es decir se produciría un ahorro de costos por concepto de no necesitar prestaciones del sistema de salud para la administración de los tratamientos.
GESTIÓN	Cuáles son los problemas y oportunidades asociadas a la tecnología evaluada?: Se vislumbra una potencial descarga o menor uso de recursos humanos producto de la no necesidad de administrar el medicamento que se usa en la actualidad (Peginterferon)

El contenido de esta sección está basado en los elementos de evaluación del Core model de EUnetHTA que fueron adaptados al contexto local por los equipos de los países participantes en el proyecto conjuntamente con la dirección técnica (anexo 3).

4.8.3 Discusión sobre el impacto en la organización.

Desde el punto de vista organizacional, no se identifican barreras que dificulten su implementación. Por el contrario, dado que los nuevos antivirales de acción directa se administran vía oral, no requieren de un profesional de la salud capacitado para orientar la correcta administración. El tratamiento sólo requiere un seguimiento médico adecuado que asegure una adecuada adherencia, monitoreo

de eventos adversos y respuesta al tratamiento. El impacto actual en Chile sobre la organización es en relación a los centros que incorporaron personal destinado a capacitar a los pacientes en la administración del Peginterferon. Estos profesionales dejarían de cumplir sus funciones si se diera cobertura a los antivirales de acción directa de segunda generación. Asimismo, al ser una intervención de auto-administración oral, no se identifican barreras de acceso geográficas. Se deberá considerar como crítico la adherencia al tratamiento, por lo tanto se deberá garantizar un buen sistema de distribución y provisión y educación a los pacientes.

4.9 ASPECTOS SOCIALES Y DEL PACIENTE RELACIONADOS CON LA ADOPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

4.9.1 Procedimientos seguidos para la obtención de información.

Se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE, Web of Science y Google Scholar con los términos MESH: Hepatitis C, Hepatitis C Chronic y Patient Preferences que arrojó un total de 22 estudios y fueron seleccionados un total de 5 en base a que el título y resumen incluyeran las preferencias de los pacientes en la Hepatitis C. Adicionalmente se realizó una búsqueda de carácter exploratorio en la documentación de la fundación de pacientes con Hepatitis en Chile (FUPAHEP).

4.9.2 Hallazgos.

De acuerdo a los expertos, uno de los principales aspectos de la nueva tecnología que impactan aspectos sociales, es que se transita desde intervención inyectable a una oral. Esto por sí mismo, favorece la adherencia al tratamiento. Además, esto trae consigo, un importante impacto sobre el perfil de seguridad de la intervención ya que disminuyen los eventos adversos que impactaban negativamente la calidad de vida de los pacientes. Se identifican complejidades en relación a los mecanismos de administración de los tratamientos inyectables. De acuerdo a lo reportado por expertos, un porcentaje de pacientes presentaba dificultades en la manipulación del dispositivo que se traducían en la no administración de la dosis. Para subsanar estas dificultades, algunos centros de salud destinaron profesionales de la salud específicamente a la capacitación de los pacientes en este aspecto. Eventualmente, esto podría transformarse en una barrera de acceso debido a la necesidad de acudir a un centro que capacite al paciente. Cabe destacar que estos argumentos se sustentan en experiencias y vivencias no en evidencia proveniente de estudios diseñados para tal efecto.

Respecto a la potencial cobertura financiera, es de gran interés por parte de la asociación de pacientes con Hepatitis. Dicha organización ha impulsado a través de diversas actividades publicadas en su sitio web (la discusión acerca de la inclusión de las terapias de última generación en los tratamientos garantizados por el estado. Sin embargo esta misma organización (Fupahep) está en conocimiento de

la dificultad de cobertura dado el alto costo de las terapias.

4.9.3 Discusión aspectos sociales.

Lo reportado en la literatura es consistente con la opinión de expertos respecto a que el resultado más relevante es la eficacia del tratamiento medida como respuesta viral sostenida. Menos claro son las preferencias sociales en relación a aspectos de seguridad. En algunos casos estos son relevantes para la elección de un tratamiento, sin embargo, para otros la transacción entre la seguridad y la eficacia es más fácil.

5. CONCLUSIONES

- No hay evidencia robusta desde el punto de vista de la eficacia y seguridad que permita seleccionar una terapia de las alternativas evaluadas sobre otra, sin embargo todas las nuevas alternativas evaluadas cuentan con mejor eficacia y mejor seguridad que el tratamiento actual cubierto por el sistema de salud Chileno.
- Los análisis indican que el precio de las nuevas tecnologías puede ser es una determinante de la decisión, sin embargo, si el precio no difiere sustancialmente lo más recomendable sería ofrecer cobertura al mayor número de tratamientos que favorezcan una terapia más personalizada.
- Respecto al tratamiento disponible actualmente en Chile a través del plan de beneficios GES, estos nuevos antivirales de acción directa ofrecen beneficios en salud sustancialmente superiores y asociados a un perfil de seguridad mayor. Asimismo, la vía de administración también favorece la adherencia al tratamiento, un aspecto clave en el éxito de la terapia.
- Se requieren estudios adicionales de comparación directa que permitan mejorar la certeza de la evidencia para la toma de decisión.
- Costo Efectividad: A pesar que en este estudio la mayor costo efectividad fue obtenida por la combinación Simeprevir/Sofosbuvir, los demás tratamientos de última generación mostraron similares efectos incrementales en la calidad de vida relacionada a la salud. Esto obliga a los sistemas de salud a fomentar la oferta disponibilidad de todos los tratamientos de esta evaluación para que mediante competencia puedan obtenerse mejores precios y facilitar el acceso a las personas portadoras del virus de la hepatitis C.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. 2016.
2. MINSAL. Guía Clínica AUGE: Manejo y Tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis C. 2015.
3. CADTH. Hologic (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with Dasabuvir) and Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir) for chronic hepatitis C: A review of the clinical evidence. 2015.
4. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver D. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433-44.
5. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis*. 2010;14(1):1-21, vii.
6. Gogela N, Wisocky J, Chung R, Current HIV, C., Aids. Enhancing Our Understanding of Current Therapies for Hepatitis (HCV). 2015;12(1 SRC - GoogleScholar):68-78.
7. Mendez-Sanchez N, Gutierrez-Grobe Y, Kobashi-Margain RA. Epidemiology of HCV infection in Latin America. *Ann Hepatol*. 2010;9 Suppl:27-9.
8. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W, C. BM. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits 2015. 332-65 p.
9. Venegas M, Torres C. Distribución nacional y regional de genotipos del virus hepatitis C en Chile. 2013;1(5 SRC - GoogleScholar):566-8.
10. McEwan P, Kim R, Yuan Y. Assessing the cost utility of response-guided therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1 in the UK using the MONARCH model. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(1):53-63.
11. MINSAL. Estudio de Verificación del Costo Esperado Individual Promedio por Beneficiario del Conjunto Priorizado de Problemas de Salud Con Garantías Explícitas 2012.
12. Cid C. BG. Evaluando la situación financiera de los hospitales públicos a partir de los costos actualizados de sus prestaciones. *Rev Med Chile*. 2014;142:161-7.
13. EUnetHTA. Joint Action 2
Work Package 8 HTA Core Model ® version 3.0 (pdf). 2016.

14. EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO: SOFOSBUVIR. 2016.
15. EASL. Recomendaciones de la EASL para el tratamiento de la Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015;63:169-236.
16. Asselah T. ABT-450 combined with ritonavir, in addition to ABT-333 and ribavirin: a race for an interferon-free regimen to cure HCV infection. J Hepatol. 2013;59(4):885-8.
17. Rupp D, Bartenschlager R. Targets for antiviral therapy of hepatitis C. Semin Liver Dis. 2014;34(1):9-21.
18. Gamal N, Vitale G, Andreone P. ABT-450: a novel agent for the treatment of CHC genotype 1: focus on treatment-experienced patients. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(3):295-304.
19. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;364(25):2405-16.
20. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364(13):1207-17.
21. ICER. The comparative clinical effectiveness and value of novel combination therapies for the treatment of patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection. California Technology Assessment Forum 20152015.
22. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013;369(7):678-9.
23. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014;370(20):1889-98.
24. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014;370(16):1483-93.
25. Brouwers M, Kho M, Browman G, Burgers J, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. 2010.
26. TreeAge. TreeAge Software, Williamston MA. Software available at . 2017.
27. INE. Tablas de Mortalidad. In: INE INdE, editor. 2012.
28. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2005. 379 p. p.

29. Drummond M, McGuire A. Economic evaluation in health care : merging theory with practice. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2001. 286 p. p.
30. MINSAL. Guía metodológica para la evaluación económica de intervenciones en salud en Chile. 2013.
31. FONASA. Aranceles Modalidad Atención Institucional (MAI) - Modalidad Libre Elección (MLE) 2017 [Available from:..
32. Group TE. EQ5D 3L User Guide. Basic Information on how to use the EQ-5D-3L instrument. 2015.
33. Brazier J, Ratcliffe J, Tsuchiya A, Salomon J. Measuring and valuing health benefits for economic evaluation. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2007. xi, 344 p. p.
34. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006. x, 237 p. p.
35. Claxton K, Sculpher M, McCabe C, Briggs A, Akehurst R, Buxton M, et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. Health Econ. 2005;14(4):339-47.
36. Norheim OF, Baltussen R, Johri M, Chisholm D, Nord E, Brock D, et al. Guidance on priority setting in health care (GPS-Health): the inclusion of equity criteria not captured by cost-effectiveness analysis. Cost Eff Resour Alloc. 2014;12:18.

7. ANEXOS

ANEXO 1. Grupos de interés en Chile.

NOMBRE APELLIDO	INSTITUCIÓN	CARGO
Cristián Herrera	MINSAL, División de Planificación Sanitaria (DIPLAS)	Jefe de la DIPLAS
Dino Sepúlveda	MINSAL, ETESA	Jefe de Departamento ETESA
Pietro Cifuentes	FONASA	Jefe del Departamento de Planificación Institucional
Paola Pérez	FONASA	Jefa del Subdpto. Plan de Beneficios
Consuelo Celedón	FONASA	Subdepartamento de gestión comercial
Ximena Paredes	FONASA	Subdepartamento de gestión comercial
Manuel Espinoza	Universidad Católica	Jefe de la Unidad ETESA
Carlos Zaror Sánchez	Universidad de la Frontera	Profesor Asistente
Pietro Cifuentes	FONASA	Jefe del Departamento de Planificación Institucional
María Teresa Valenzuela	Universidad de los Andes	Vicedecana de Investigación y Postítulos Facultad de Medicina
Víctor Zárate	Universidad San Sebastián	Director de Carrera de Medicina
Jorge Robinovich	Fundación FUPAHEP	Presidente Fundación de pacientes con Hepatitis

ANEXO 2. Declaración de Conflictos de Interés.



ICMJE
INTERNATIONAL COMMITTEE of
MEDICAL JOURNAL EDITORS

ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest

Section 1. Identifying Information

1. Given Name (First Name) Rubén 2. Surname (Last Name) Rojas 3. Date 20-June-2016

4. Are you the corresponding author? ☒ Yes ☐ No

5. Manuscript Title
Informe rápido de Evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad de Sofosbuvir y Pazopanib como tratamientos de primera línea en pacientes adultos con carcinoma metastásico de células renales.

6. Manuscript Identifying Number (if you know it)

Section 2. The Work Under Consideration for Publication

Did you or your institution **at any time** receive payment or services from a third party (government, commercial, private foundation, etc.) for any aspect of the submitted work (including but not limited to grants, data monitoring board, study design, manuscript preparation, statistical analysis, etc.)?

Are there any relevant conflicts of interest? ☐ Yes ☒ No

Section 3. Relevant financial activities outside the submitted work.

Place a check in the appropriate boxes in the table to indicate whether you have financial relationships (regardless of amount of compensation) with entities as described in the instructions. Use one line for each entity; add as many lines as you need by clicking the "Add +" box. You should report relationships that were **present during the 36 months prior to publication**.

Are there any relevant conflicts of interest? ☒ Yes ☐ No

If yes, please fill out the appropriate information below.

Name of Entity	Grant?	Personal Fees?	Non-Financial Support?	Other?	Comments
AstraZeneca	☐	☒	☐	☐	Speaker in Health Economics
Novartis	☐	☒	☐	☐	Speaker in Health Economics

Section 4. Intellectual Property – Patents & Copyrights

Do you have any patents, whether planned, pending or issued, broadly relevant to the work? ☐ Yes ☒ No



ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest

Section 1. Identifying Information

1. Given Name (First Name) María Francisca 2. Surname (Last Name) Rodríguez Camus 3. Date 15-June-2016

4. Are you the corresponding author? ☐ Yes ☒ No Corresponding Author's Name Robén Rojas

5. Manuscript Title Informe rápido de Evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad de Sunitinib y Pazopanib como tratamientos de primera línea en pacientes adultos con carcinoma metastásico de células renales.

6. Manuscript Identifying Number (if you know it) _____

Section 2. The Work Under Consideration for Publication

Did you or your institution **at any time** receive payment or services from a third party (government, commercial, private foundation, etc.) for any aspect of the submitted work (including but not limited to grants, data monitoring board, study design, manuscript preparation, statistical analysis, etc.)?

Are there any relevant conflicts of interest? ☐ Yes ☒ No

Section 3. Relevant financial activities outside the submitted work.

Place a check in the appropriate boxes in the table to indicate whether you have financial relationships (regardless of amount of compensation) with entities as described in the instructions. Use one line for each entity; add as many lines as you need by clicking the "Add +" box. You should report relationships that were **present during the 36 months prior to publication**.

Are there any relevant conflicts of interest? ☒ Yes ☐ No

If yes, please fill out the appropriate information below.

Name of Entity	Grant?	Personal Fees?	Non-Financial Support?	Other?	Comments
Laboratorio Roche	☐	☒	☐	☐	Speaker in evidence-based medicine
Cámara de la Innovación Farmacéutica	☐	☒	☐	☐	

Section 4. Intellectual Property – Patents & Copyrights

Do you have any patents, whether planned, pending or issued, broadly relevant to the work? ☐ Yes ☒ No



ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest

Section 1. Identifying Information		
1. Given Name (First Name) Carlos	2. Surname (Last Name) Balmaceda	3. Date 21-June-2016
4. Are you the corresponding author? ☐ Yes ☒ No		Corresponding Author's Name Ruben Rojas
5. Manuscript Title Informe rápido de Evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad de Sofosbuvir y Pazopanib como tratamientos de primera línea en pacientes adultos con carcinoma metastásico de células renales.		
6. Manuscript Identifying Number (if you know it) 		

Section 2. The Work Under Consideration for Publication
Did you or your institution at any time receive payment or services from a third party (government, commercial, private foundation, etc.) for any aspect of the submitted work (including but not limited to grants, data monitoring board, study design, manuscript preparation, statistical analysis, etc.)?
Are there any relevant conflicts of interest? ☐ Yes ☒ No

Section 3. Relevant financial activities outside the submitted work.					
Place a check in the appropriate boxes in the table to indicate whether you have financial relationships (regardless of amount of compensation) with entities as described in the instructions. Use one line for each entity; add as many lines as you need by clicking the "Add +" box. You should report relationships that were present during the 36 months prior to publication .					
Are there any relevant conflicts of interest? ☒ Yes ☐ No					
If yes, please fill out the appropriate information below.					
Name of Entity	Grant?	Personal Fees?	Non-Financial Support?	Other?	Comments
Cámara de Diputados de Chile	☐	☒	☐	☐	Systematic Review

Section 4. Intellectual Property – Patents & Copyrights
Do you have any patents, whether planned, pending or issued, broadly relevant to the work? ☐ Yes ☒ No



ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest

Section 1. Identifying Information		
1. Given Name (First Name) Magdalena	2. Surname (Last Name) Walbaum García	3. Date 22-June-2016
4. Are you the corresponding author?		Corresponding Author's Name
☐ Yes ☒ No		Robén Rojas
5. Manuscript Title Informe rápido de Evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad de Sofosbuvir y Pazopanib como tratamientos de primera línea en pacientes adultos con carcinoma metastásico de células renales.		
6. Manuscript Identifying Number (if you know it)		

Section 2. The Work Under Consideration for Publication
Did you or your institution at any time receive payment or services from a third party (government, commercial, private foundation, etc.) for any aspect of the submitted work (including but not limited to grants, data monitoring board, study design, manuscript preparation, statistical analysis, etc.)?
Are there any relevant conflicts of interest? ☐ Yes ☒ No

Section 3. Relevant financial activities outside the submitted work.
Place a check in the appropriate boxes in the table to indicate whether you have financial relationships (regardless of amount of compensation) with entities as described in the instructions. Use one line for each entity; add as many lines as you need by clicking the "Add +" box. You should report relationships that were present during the 36 months prior to publication .
Are there any relevant conflicts of interest? ☐ Yes ☒ No

Section 4. Intellectual Property – Patents & Copyrights
Do you have any patents, whether planned, pending or issued, broadly relevant to the work? ☐ Yes ☒ No

ANEXO 3. Estrategias de Búsqueda.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA REVISIONES SISTEMÁTICAS		
Base de datos: MEDLINE		
Plataforma: PUBMED		
Restricciones de lenguaje: Ninguno		
Fecha de búsqueda: 18 enero 2017		
P	Población	Pacientes con hepatitis c crónica por VHC
I	Intervención	Sofosbuvir
C	Comparación	interferon pegilado con ribavarina, asunaprevir con daclatasvir, daclatasvir con sofosbuvir, sofosbuvir con ledipasvir, simeprevir con sofosbuvir
O	Desenlaces	Respuesta viral sostenida, Falla virológica durante el tratamiento y recaídas, efectos adversos
Términos (# resultados)		
#1	Hepatitis C, Chronic (19786)	
#2	Sofosbuvir (472)	
#3	peginterferon alfa-2b (2353)	
#4	peginterferon alfa-2a (3672)	
#5	asunaprevir (81)	
#6	daclatasvir (575)	
#7	telaprevir (842)	
#8	Ribavirin (9997)	
#9	Viekira Pak (4)	
#10	Simeprevir (221)	
#11	1 AND 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 (6920)	
Uso de límites para especificar la búsqueda		
#12	11 in systematic reviews	
#13	11 Publication date from 2015/10/01 to 2017/12/31	

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA GUÍAS CLÍNICAS

Base de datos: Guidelines International Network (GIN), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Guideline Clearinghouse (NGC), Nueva Zealand Guidelines Group (NZGG), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), American College of Physicians (ACP), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Canadian Medical Association (CMA), GuíaSalud, World Health Organization, Secretaría de Salud/Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud Estados

Unidos Mexicanos, Ministerio de Salud Pública, Republica de Ecuador, Ministerio de Salud y Protección Social, Republica de Colombia

Restricciones de lenguaje: Guías publicadas en inglés o español

Fecha de búsqueda: 29 marzo 2017

P	Población	Pacientes con hepatitis c crónica por VHC
I	Intervención	Simeprevir + sofosbuvir
C	Comparación	peginterferon con ribavarina, sofosbuvir+peginterferon con ribavarina, sofosbuvir con ledipasvir, daclatasvir con sofosbuvir, daclatasvir con asunaprevir
O	Desenlaces	Respuesta viral sostenida, Falla virológica durante el tratamiento y recaídas, efectos adversos

Términos (# resultados)

#1 Hepatitis

Uso de límites para especificar la búsqueda

#2 últimos 3 años, tipo de publicación: guías clínicas (83)

ANEXO 4. Lista de estudios incluidos.

Lista de estudios incluidos

World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva, Switzerland: WHO, update versión 2016.

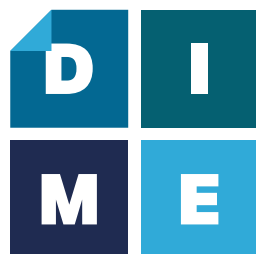
ANEXO 5. Resultados de la Herramienta AMSTAR e ISPOR de los estudios sometidos a valoración de calidad.

Tabla 24. Resultados de la herramienta AMSTAR.

AMSTAR PARA EVALUAR LA CALIDAD GLOBAL DE LA RS	¿FUE UN DISEÑO "A PRIORI"?	¿HUBO DUPLICACIÓN DE LA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS Y DE LA EXTRACCIÓN DE DATOS?	¿SE UTILIZÓ EL ESTADO DE LA PUBLICACIÓN (EJEMPLO: LITERATURA GRIS) COMO CRITERIO DE INCLUSIÓN?	¿SE REALIZÓ UNA BÚSQUEDA AMPLIA DE LA LITERATURA?	¿SE PROVEE UNA LISTA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS?	¿SE ENTREGAN LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS?	¿SE EVALUÓ Y DOCUMENTÓ LA CALIDAD CIENTÍFICA DE LOS ESTUDIOS?	¿SE UTILIZÓ ADECUADAMENTE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS EN LA FORMULACIÓN DE CONCLUSIONES?	¿FUERON APROPIADOS LOS MÉTODOS PARA COMBINAR LOS HALLAZGOS DE LOS ESTUDIOS?	¿SE EVALUÓ LA PROBABILIDAD DE SESGO DE PUBLICACIÓN?	¿FUERON DECLARADOS LOS CONFLICTOS DE INTERÉS?	TOTAL
CALIFIQUE AMSTAR X/11	(X)	(X)	()	(X)	(X) PAG 21	(X)	(X) Apéndice C	(X)	(X)	(X)	() guía SI, RS NO	9 / 11

Tabla 25. Resultados de la herramienta AGREE para evaluar la calidad de la evidencia reportada en NMA.

	INTRO	METODOLOGIA					RESULTADOS					DISCU- SIÓN
	¿Son claras las razones para el estudio y los objetivos del estudio?	¿La sección de métodos incluye lo siguiente? Descripción de los criterios de elegibilidad Fuentes de información Estrategia de búsqueda Proceso de selección de estudios Extracción de datos (validez/ evaluación de la Estudios individual)	Se describen los resultados medidos?	¿Hay una descripción de los métodos para el análisis / síntesis de la evidencia?	¿Los métodos descritos incluyen los siguientes? Descripción de los métodos / modelos de análisis Manejo de posibles sesgos / inconsistencias Marco de análisis	Son presentados los análisis de sensibilidad?	¿Incluyen los resultados un resumen de los estudios incluidos En la red de pruebas? Datos del estudio individual? Red de estudios?	¿Describe el estudio una evaluación del ajuste del modelo? ¿Se comparan modelos competidores?	¿Se presentan claramente los resultados de la síntesis de la evidencia (ITC / MTC)?	Se presentan análisis de sensibilidad y escenario?	¿Incluye la discusión lo siguiente? Descripción / resumen de los principales hallazgos Validez interna del análisis Validez externa Implicaciones de los resultados para el público objetivo	
Dcto. ISPOR para evaluar la robustez de la metodología del NMA	SI	SI	SI	SI	SI	NO. Aunque se mencionan	SI	SI	SI	SI	SI	10



**Decisiones informadas
en medicamentos**
de alto impacto financiero