

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE COSTO-EFECTIVIDAD

Guía de Práctica Clínica

Hepatitis C 2019

PREGUNTA: EN PERSONAS CON HEPATITIS C CRÓNICA (CIRRÓTICOS Y NO CIRRÓTICOS) ¿SE DEBE “REALIZAR TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD)” EN COMPARACIÓN A “USAR PEG INTERFERON Y RIBAVIRINA”?

Uno de los factores a considerar para formular una recomendación en Guías de Práctica Clínica con la metodología “*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*” es la relación entre la efectividad y los costos de las intervenciones a evaluar.

BÚSQUEDA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

Para determinar si la evidencia de costo-efectividad de las tecnologías sanitarias era necesaria se aplicaron los siguientes criterios en conjunto con el equipo de expertos:

- Mucha variabilidad en la práctica clínica.
- Incertidumbre relevante respecto a costo efectividad de intervenciones evaluadas.
- Cambio en práctica clínica acarrea altos beneficios en términos de salud.
- El cambio en la práctica clínica puede tener un impacto relevante en costos y el presupuesto del sistema de salud.

La búsqueda consideró estudios de costo-efectividad y revisiones sistemáticas de evaluaciones de costo-efectividad sobre realizar tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) versus usar peg interferón y ribavirina, en personas con hepatitis C crónica (cirróticos y no cirróticos). Se identificaron términos MESH y términos de texto libre asociados a la población. La búsqueda consideró estudios publicados en inglés y español, en las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMABASE, COCHRANE, GOOGLE, BRISA y en el National Institute for health and Care Excellence (NICE).

Ver detalle en Anexo 1 “*Términos de Búsqueda y Resultados de la búsqueda*”.

SÍNTESIS DE EVIDENCIA SEGÚN PREGUNTA

Luego de realizadas las búsquedas en todas las bases de datos y remover todos los duplicados, se obtuvieron en total 74 estudios. De estos, 61 fueron eliminados por título y abstract. Ocho artículos fueron excluidos posterior al análisis crítico por no responder la pregunta de investigación. Finalmente, cinco artículos fueron seleccionados para extracción de datos para la elaboración de este informe, a los que se les evaluó además su calidad mediante la herramienta CHEERS. Ver detalle en Anexo 2 “*Extracción de datos*”

RESUMEN DE LA EVIDENCIA BUSCADA

Estudio	Limitaciones	Incremental			Incertidumbre	Valoración del estudio
		Costo Total	Efecto Total	Costo-efectividad		
Wu B. et al. <i>Cost-effectiveness of novel regimens for Chinese patients with chronic hepatitis C.</i> (China, 2018). Pacientes con HCV genotipos 1b, 2 y 3 tratados por primera vez, se someten a 3 tipos de tratamiento(PEG interferón + ribavirina(PR), asunaprevir + daclatasvir(AD) y Sodosbuvir + daclatasvir(SD)	<ul style="list-style-type: none"> - Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y chino. - Grupo de pacientes no incluyen a la totalidad de genotipos con HCV - Grupo de pacientes no incluyen a los ya tratados con HCV 	Genotipo 1b PR¹ \$24.870 AD¹ \$21.016 SD¹ \$28.453	Genotipo 1b PR¹ 10,73 QALY AD¹ 11,36 QALY SD¹ 11,53 QALY	Genotipo 1b AD¹ \$-6.151/QALY SD¹ \$44.851 /QALY (estrategia dominada)	Análisis de sensibilidad describe que no existe mayor variación en los resultados al variar los parámetros.	En el contexto del sistema de salud chino, tratamientos de DAA en genotipos 1b y 2 pueden resultar ser costo efectivos para el tratamiento de HCV.
		Genotipo 2 PR¹ \$13.714 SD¹ \$20.502	Genotipo 2 PR¹ 11,05 QALY SD¹ 11,50 QALY	Genotipo 2 SD¹ \$14.845/QALY		
		Genotipo 3 PR¹ \$14.680 SD¹ \$28.434	Genotipo 3 PR¹ 10,85 QALY SD¹ 11,55 QALY	Genotipo 3 SD¹ \$72.669/QALY		
Li x. et al. <i>Budget impact and cost-effectiveness analyses of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C virus infection in Hong Kong.</i> (Hong Kong 2017). Estudio realizado en pacientes con HCV genotipo 1b, donde se comparó tratamiento PEG interferón + Ribavirina(PR) versus tres regímenes de tratamiento de DAA: i) Sofosbuvir(SOF) ii) Ledipasvir/sofosbuvir(LED/SOF) iii) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir(VP)	<ul style="list-style-type: none"> - Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y el de Hong Kong. - Grupo de pacientes no incluyen a la totalidad de genotipos con HCV(sólo genotipo 1) - Costos a largo plazo derivados de la hepatitis como cirrosis, carcinoma hepatocelular, falla hepática o muerte no fueron considerados 	1er Tratamiento SIN cirrosis PR² \$21.692 SOF² \$51.072 LED/SOF² \$51.426 VP² \$46.369	1er Tratamiento SIN cirrosis PR SVR 63.0 SOF SVR 82.3 LED/SOF SVR 99.8 VP SVR 98.8	1er Tratamiento SIN cirrosis SOF² \$27.624 LED/SOF² \$17.097 VP² \$12.500	Análisis de sensibilidad no muestra mayor cambio al alterar parámetros	En el contexto del sistema de salud de Hong Kong, tratamientos a base de DAA resultan ser costo efectivos para el tratamiento de HCV en pacientes cirróticos y no cirróticos, tratados por primera vez o ya tratados con anterioridad.
		1er Tratamiento CON cirrosis PR² \$21.692 SOF² \$51.072 LED/SOF² \$51.426 VP² \$49.486	1er Tratamiento CON cirrosis PR SVR 66.0 SOF SVR 82.3 LED/SOF SVR 99.8 VP SVR 99.5	1er Tratamiento CON cirrosis SOF² \$29.189 LED/SOF² \$18.662 VP² \$16.868		
		NO 1er Tratamiento SIN cirrosis PR² \$21.692 SOF² \$51.072 LED/SOF² \$51.426 VP² \$46.369	NO 1er Tratamiento SIN cirrosis PR SVR 59.0 SOF SVR 82.3 LED/SOF SVR 87.5 VP SVR 99.7	NO 1er Tratamiento SIN cirrosis SOF² \$25.289 LED/SOF² \$22.006 VP² \$9.742		
		NO 1er Tratamiento CON cirrosis PR² \$21.692 SOF² \$51.072	NO 1er Tratamiento CON cirrosis PR SVR 66.0 SOF SVR 82.3	NO 1er Tratamiento CON cirrosis SOF² \$29.189 LED/SOF² \$20.208		

		LED/SOF ² \$52.863 VP ² \$49.486	LED/SOF SVR 99.6 VP SVR 99.7 SVR: Respuesta Viral Sostenida	VP ² \$16.768		
McEwan P et al. <i>The cost-effectiveness of daclatasvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus genotypes 1 and 4 in the UK.</i> (Reino Unido, 2016). Estudio realizado en pacientes genotipo 1 y 4, con edad promedio de 50 años, donde se comparó la terapia de daclatasvir+sofosbuvir(DCV+SOF) versus tratamiento PEG interferón + Ribavirina(PR)	- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y el británico. - Grupo de pacientes no incluyen a la totalidad de genotipos con HCV	Costo semanal PR³ £124.40+£66.95 DCV+SOF³ £2.038,13+£2.915,24	Costo semanal PR(Tto 1era vez) 0.109 DALY PR(Tratado anteriormente) 0.126 DALY DCV+SOF 0.035 DALY	Tratados por 1era vez Genotipo 1³ PR/DCV+SOF £10.550/QALY Genotipo 4³ PR/DCV+SOF £10356/QALY Tratados previamente Genotipo 4³ PR/DCV+SOF £3715/QALY	La probabilidad de que sea costo efectivo a un umbral de £20.000/QALY es de 0.91%, mientras que para el genotipo 4, las probabilidades son de 0.92% y 0.99% para los pacientes tratados por primera vez y los ya tratados respectivamente	En el contexto del sistema de salud de británico, tratamientos a base de daclatasvir con sofosbuvir resultan ser costo efectivos para el tratamiento de HCV en pacientes tratados por primera vez o ya tratados con anterioridad.
Najafzadeh M. et al. <i>Cost-Effectiveness of Novel Regimens for the Treatment of Hepatitis C Virus</i> (Estados Unidos, 2015). Pacientes con HCV genotipos 2 y 3, tratados con PEG interferón + Ribavirina(PR) versus el uso de sofosbuvir/daclatasvir(SOF-DCV)	- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y el estadounidense. - Grupo de pacientes no incluyen a la totalidad de genotipos con HCV	Genotipo 2 RBV-PEG⁴ \$50.005 SOF-DCV⁴ \$316.845 Genotipo 3 RBV-PEG⁴ \$58.323 SOF-DCV⁴ \$317.830	Genotipo 2 RBV-PEG 11,86 QALY SOF-DCV 12,24 QALY Genotipo 3 RBV-PEG 11,50 QALY SOF-DCV 12,16 QALY	Genotipo 2 SOF-DCV⁴ \$262.840/QALY Genotipo 3 SOF-DCV⁴ \$259.507/QALY	Análisis de sensibilidad presenta que alternativa sofosbuvir/daclatasvir no resultaba costo efectivo con un umbral de \$50.000/QALY	En el contexto del sistema de salud estadounidense, el tratamiento de sofosbuvir/daclatasvir NO resulta costo efectivo para pacientes con genotipo 2 y 3.
Wong W. et al. <i>Drug therapies for chronic hepatitis C infection: a cost-effectiveness analysis.</i> (Canadá, 2017). Pacientes con HCV genotipos 1-4 (del cuál sólo se obtuvo información para los genotipos 1 y 3), se comparó el uso de PEG interferón + Ribavirina por 48 semanas(PR48) versus: i) PAR/RIT12+OMB12+DAS12 ii) SOF12+LDV12 iii) SIM12+SOF12 iv) DCV12+SOF12 Estas alternativas variaban según si el	- Resultados pueden no adaptarse en su totalidad al sistema chileno, dado las diferencias entre el sistema de salud local y el canadiense. - Grupo de pacientes no incluyen a la totalidad de genotipos con HCV	Genotipo 1 Tratamiento por 1era vez, no cirróticos Sin tratamiento⁵ \$104.904 PR48⁵ \$114.132 PAR/RIT12+OMB12+DAS12⁵ \$143.379 SOF12+LDV12⁵ \$152.762 Tratamiento por 1era vez, cirróticos Sin tratamiento⁵ \$101.355 PR48⁵ \$120.140 SOF12+LDV12⁵	Genotipo 1 Tratamiento por 1era vez, no cirróticos Sin tratamiento 9,734 QALY PR48 10,839 QALY PAR/RIT12+OMB12+DAS12 11,835 QALY SOF12+LDV12 11,857 QALY Tratamiento por 1era vez, cirróticos Sin tratamiento 7,043 QALY PR48 8,659 QALY SOF12+LDV12 10,538 QALY	Genotipo 1 Tratamiento por 1era vez, no cirróticos PAR/RIT12+OMB12+DAS12⁵ \$29.354/QALY SOF12+LDV12⁵ \$37.951/QALY Tratamiento por 1era vez, cirróticos SOF12+LDV12⁵ \$26.261/QALY Tratamiento en ya tratados, no cirróticos PAR/RIT12+OMB12+DAS12⁵ \$15.506/QALY Tratamiento en ya	Análisis de sensibilidad probabilístico, indica que para el genotipo 1, a un umbral de \$50.000/QALY, las alternativas PAR/RIT12+OMB12+DAS12(en todos los pacientes no cirróticos) y SOF12+LDV12(cirróticos, 1er tto) tienden a permanecer como	En el contexto del sistema de salud canadiense, tiende a ser costo efectivo la utilización de DAA's para el tratamiento de HCV en genotipo 1. Para el genotipo 3 en cambio, los DAA no resultarían costo efectivos

tratamiento se realizaba por 1era vez o no, además del estado de cirrosis de los pacientes. DAS: Dasabuvir DCV: Daclatasvir LDV: Ledipasvir OMB: Ombitasvir PAR: Paritaprevir RIT: Ritonavir SIM: Simeprevir SOF: Sofosbuvir (Los números que acompañan a medicamentos corresponden a las semanas de tratamiento)		\$169.483 Tratamiento en ya tratados, no cirróticos Sin tratamiento ⁵ \$104.668 PR48 ⁵ \$118.321 PAR/RIT12+O MB12+DAS12 ⁵ \$142.917 Tratamiento en ya tratados, cirróticos Sin tratamiento ⁵ \$101.355 PR48 ⁵ \$119.828 SIM12+SOF12 ⁵ \$193.052	Tratamiento en ya tratados, no cirróticos Sin tratamiento 9,596 QALY PR48 10,282 QALY PAR/RIT12+OMB 12+DAS12 11,868 QALY Tratamiento en ya tratados, cirróticos Sin tratamiento 7,043 QALY PR48 7,924 QALY SIM12+SOF12 9,966 QALY	tratados, cirróticos SIM12+SOF12 ⁵ \$35.870/QALY	tratamiento s costo efectivos
		Genotipo 3 Tratamiento por 1era vez, no cirróticos Sin tratamiento ⁵ \$104.183 PR48 ⁵ \$110.387 DCV12+SOF12 ⁵ \$175.987 Tratamiento en ya tratados, no cirróticos Sin tratamiento ⁵ \$103.932 PR48 ⁵ \$112.301 DCV12+SOF12 ⁵ \$177.476	Genotipo 3 Tratamiento por 1era vez, no cirróticos Sin tratamiento 9,314 QALY PR48 11,156 QALY DCV12+SOF12 11,832 QALY Tratamiento en ya tratados, no cirróticos Sin tratamiento 9,167 QALY PR48 10,879 QALY DCV12+SOF12 11,78 QALY	Genotipo 3 Tratamiento por 1era vez, no cirróticos DCV12+SOF12 ⁵ \$97.158/QALY Tratamiento en ya tratados, no cirróticos DCV12+SOF12 ⁵ \$28.151/QALY	

- 1 COSTO SEGÚN VALOR DÓLAR ESTADOUNIDENSE 2017
- 2 COSTO SEGÚN VALOR DÓLAR ESTADOUNIDENSE 2015
- 3 COSTO SEGÚN VALOR LIBRA ESTERLINA 2013
- 4 COSTO SEGÚN VALOR DÓLAR ESTADOUNIDENSE 2014
- 5 COSTO SEGÚN VALOR DÓLAR CANADIENSE 2015

Referencias

1- Wu B., Wang Z., Xie Q. Cost-effectiveness of novel regimens for Chinese patients with chronic hepatitis C. Curr. Med. Res. Opin. [Internet]. 04 May 2019 35(5):847-857

2- Li X., Chan N.S., Tam A.W., Hung I.F.N., Chan E.W. Budget impact and cost-effectiveness analyses of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C virus infection in Hong Kong. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. [Internet]. 01 Oct 2017 36(10):1801-1809.

3- McEwan P., Bennett H., Ward T., Webster S., Gordon J., Kalsekar A., Yuan Y., Brenner M. The cost-effectiveness of daclatasvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus genotypes 1 and 4 in the UK. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. [Internet]. 2016 28(2):173-180.

4- Najafzadeh M, Andersson K, Shrank WH, et al. Cost-Effectiveness of Novel Regimens for the Treatment of Hepatitis C Virus. Ann Intern Med 2015;162:407-19

5- Wong WWL, Lee KM, Singh S, Wells G, Feld JJ, Krahn M. Drug therapies for chronic hepatitis C infection: a cost-effectiveness analysis. CMAJ Open 2017; 5(1): E97-108.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

	Términos libres	DECS	MeSH
P	Hepatitis C, Parenterally-Transmitted Non-A, Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis, PT-NANBH, Hepaciviruses, hepatitis c, hepacivirus, adult, Chronic	Hepatitis C, Hepacivirus, crónica	Hepatitis, Hepacivirus
I	direct acting antivirals, direct-acting antivirals, DAA, DAA's	AAD, Antivirales de acción directa	No utilizado
C	Peginterferon, peginterferon alpha, ribavirin	Peg interferón, ribavirin	Ribavirin
O	Cost Benefit Analysis, Cost Effectiveness, Cost Utility Analysis, Economic Evaluation, Marginal Analysis, Pricing, Biomedical Technology Assessment, Health Technology Assessment, Economics, Willingness to pay, Health care cost, ICER, QALY, DALY, Quality Adjusted Life Years, Disability Adjusted Life Years, Incremental Cost Effectiveness Ratio	Análisis Costo Beneficio, Análisis Costo Efectividad, Análisis Costo Utilidad, Evaluación económica, Análisis de Precio, Tecnologías Biomédicas, Evaluación de tecnologías, Disponibilidad de pago, Costos en salud, Costos Sanitarios, ICER, QALY, DALY, Quality Adjusted Life Years, Disability Adjusted Life Years, Incremental Cost Effectiveness Ratio, AVAC, Año de vida ajustado por calidad, Razón costo efectividad, Año de vida ajustado por	Cost-benefit analysis, costs and cost analysis, technology assessment, biomedical

Base de datos	Fecha de búsqueda	Resultados	Resultados después de remover duplicados
Medline-Pubmed	27.08.2019	25	25
EMBASE	27.08.2019	61	46
NICE	27.08.2019	0	0
BRISA (RedETSA)	27.08.2019	0	0
COCHRANE	27.08.2019	0	0
GOOGLE	27.08.2019	3	3
Total	27.08.2019	89	74

Estrategias de Búsqueda

PUBMED

1	(((((hepatitis c[MeSH Terms] or hepacivirus[MeSH Terms] or Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis[Text Word] or Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis[Text Word] or PT-NANBH[Text Word] or Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted[Text Word] or Hepaciviruses[Text Word] or hepatitis c[Text Word] or hepacivirus[Text Word]	90030
2	(direct acting antivirals[Text Word] or direct-acting antivirals[Text Word] or DAA[Text Word] or DAA's[Text Word] or AAD[Text Word] or AAD's[Text Word])	7426
3	(((((peginterferon[Text Word] or peginterferon alpha[Text Word] or peginterferon beta-1a[Text Word] or peginterferon alfa-2a[Text Word] or peginterferon alfa-2b[Text Word] or peginterferon lambda-1a[Text Word]))) and (ribavirin[MeSH Terms] or ribavirin[Text Word])	4846
4	Chronic[Text Word] or chronic[Text Word]	1292008
5	(((((cost-benefit analysis[MeSH Terms] or costs and cost analysis[MeSH Terms] or technology assessment, biomedical[MeSH Terms] or Analyses, Cost-Benefit[Text Word] or Analysis, Cost-Benefit[Text Word] or Cost-Benefit Analyses[Text Word] or Cost Benefit Analysis[Text Word] or Analyses, Cost Benefit[Text Word] or Analysis, Cost Benefit[Text Word] or Cost Benefit Analyses[Text Word] or Cost Effectiveness[Text Word] or Effectiveness, Cost[Text Word] or Cost-Benefit Data[Text Word] or Cost Benefit Data[Text Word] or Data, Cost-Benefit[Text Word] or Cost-Utility Analysis[Text Word] or Analyses, Cost-Utility[Text Word] or Analysis, Cost-Utility[Text Word] or Cost Utility Analysis[Text Word] or Cost-Utility Analyses[Text Word] or Economic Evaluation[Text Word] or Economic Evaluations[Text Word] or Evaluation, Economic[Text Word] or Evaluations, Economic[Text Word] or Cost Benefit[Text Word] or (Costs[Text Word] and Benefits[Text Word]) or (Benefits[Text Word] and Costs[Text Word]) or Cost-Effectiveness Analysis[Text Word] or Analysis, Cost-Effectiveness[Text Word] or Cost Effectiveness Analysis[Text Word] or Cost-Minimization Analysis[Text Word] or Analyses, Cost-Minimization[Text Word] or Analysis, Cost-Minimization[Text Word] or Cost Minimization Analysis[Text Word] or Cost-Minimization Analyses[Text Word] or Biomedical Technology Assessment[Text Word] or Technology Assessment, Health[Text Word] or Assessment, Health Technology[Text Word] or Assessments, Health Technology[Text Word] or Health Technology Assessment[Text Word] or Health Technology Assessments[Text Word] or Technology Assessments, Health[Text Word] or Assessment, Biomedical Technology[Text Word] or Assessments, Biomedical Technology[Text Word] or Biomedical Technology Assessments[Text Word] or Technology Assessments, Biomedical[Text Word] or Technology Assessment[Text Word] or Assessment, Technology[Text Word] or Assessments, Technology[Text Word] or Technology Assessments[Text Word] or willingness to pay[Text Word] or willingness-to-pay[Text Word] or ICER[Text Word] or QALY[Text Word] or DALY[Text Word] or Quality-Adjusted-Life-Years[Text Word] or Quality Adjusted Life Years[Text Word] or Disability-Adjusted-Life-Years[Text Word] or Disability Adjusted Life-Years[Text Word] or Incremental Cost Effectiveness Ratio[Text Word]	298300
6	(pubmed books[filter] or Case Reports[ptyp] or Clinical Study[ptyp] or systematic[sb] or Government Document[ptyp] or Clinical Trial, Phase III[ptyp] or Clinical Trial, Phase II[ptyp] or Clinical Trial, Phase I[ptyp] or Clinical Trial Protocol[ptyp] or Clinical Trial[ptyp] or Clinical Trial, Phase IV[ptyp] or Comparative Study[ptyp] or Controlled Clinical Trial[ptyp] or English Abstract[ptyp] or Evaluation Studies[ptyp] or Guideline[ptyp] or Journal Article[ptyp] or Lecture[ptyp] or Meta-Analysis[ptyp] or Multicenter Study[ptyp] or Observational Study[ptyp] or Overall[ptyp] or Practice Guideline[ptyp] or Review[ptyp] or Randomized Controlled Trial[ptyp] or Pragmatic Clinical Trial[ptyp])	28603878
7	("1999/01/01"[PDAT] : "2019/08/27"[PDAT])	17150639
8	(English[lang] or German[lang] or Portuguese[lang] or Spanish[lang])	26733187
9	#1 and #2 and #3 and #4 and #5 and #6 and #7 and #8	25

EMBASE

1	(Economic evaluation or biomedical technology assessment or health economics or quality adjusted life year or disability-adjusted life year).sh. or (Economic evaluation* or health economics or cost minimization analysis or cost minimization or cost-minimization or cost benefit analysis or cost-benefit or cost benefit or cost effectiveness analysis or cost-effectiveness or cost effectiveness or cost minimization analysis or cost utility analysis or cost utility or cost-utility or biomedical technology assessment or health technology assessment or biomedical technology assessment or high-cost technology or health economics or dental economics or economics, dental or economics, hospital or hospital economics or economics, medical or medical economics or medical, nursing or nursing economics or economic aspect or health care concept or device economics or pharmacoeconomics or marginal analysis or quality adjusted life year or qaly or quality-adjusted-life-year or disease burden or quality of life or disability adjusted life year or DALY or DALYs or disability-adjusted life year or disability-adjusted-life-year or ICER or Willingness to pay or Willingness-to-pay or Incremental cost effectiveness ratio or Incremental-cost-effectiveness-ratio).tw.	567972
2	((Peginterferon or peginterferon alpha or peginterferon alpha2a or peginterferon alpha2a plus ribavirin or peginterferon alpha2b or peginterferon alpha2b plus ribavirin).sh. or (peginterferon or pegylated interferon or alfa peginterferon or alpha peginterferon or peginterferon alfa or pegylated interferon alfa oralfa 2a peginterferon oralfa2a peginterferon or alpha 2a peginterferon or alpha2a peginterferon or pegasys or peginterferon alfa 2a or peginterferon alfa2a or peginterferon alpha 2a or ro 25 3036 or ro 253036 or ro25 3036 or ro253036 or peginterferon alpha2a plus ribavirin or peginterferon alfa-2a plus ribavirin or ribavirin plus peginterferon alpha2a or alfa 2b peginterferon or alfa2b peginterferon or alpha 2b peginterferon or alpha2b peginterferon or cylatron or peg intron or peginterferon alfa 2b or peginterferon alfa2b or peginterferon alpha 2b or pegintron or pegintron A or pegylated interferon alfa 2b or pegylated interferon alfa2b or pegylated interferon alpha 2b or pegylated interferon alpha2b or sch 54031 or sch54031 or sylatron or viraferon peg or viraferonpeg or pegatron or peginterferon alfa-2b plus ribavirin or peginterferon alfa2b plus ribavirin or ribavirin plus peginterferon alfa2b or ribavirin plus peginterferon alpha2b).tw.) and (Ribavirin.sh. or Ribavirin.tw.)	19039
3	(direct acting antiviral* or direct-acting antiviral* or DAA* or AAD*).tw.	138191
4	(Hepatitis c or hepacivirus).sh or (Hepatitis c or Hepacivirus or Hepaciviruses or parenterally transmitted non a non b hepatitis or Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis or PT-NANBH or Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted).tw.	1535391
5	(Chronic or chronic).tw.	23152
6	1 and 2 and 3 and 4 and 5	104
7	limit 6 to (english or german or portuguese or spanish)	103
8	limit 7 to (article or article in press or books or chapter or "review")	62
9	limit 8 to last 20 years	62
10	limit 9 to embase	61

ANEXO 2: EXTRACCIÓN DE DATOS

Autor País (Año)	Moneda año	Población	Intervención /Comparador	Perspectiva	Modelo/ Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Resultado costo-efectivo para el País
Wu B. et al, China (2018)	Dólar estadounidense, 2017	Pacientes con HCV genotipo 1b, 2 y 3 tratados por primera vez, teniendo 56 años promedio (rango 20-74) y el 56,3% eran hombres	Se compara tratamiento PEG + interferón + Ribavirina(PR) versus regímenes de tratamiento de DAA que fueron: i) Asunaprevir+dac latasvir(AD) ii) Sodosbuvir+dac latasvir(SD)	Sistema de salud	Modelo de Markov, horizonte temporal de por vida.	Genotipo 1b PR \$24.870 AD \$21.016 SD \$28.453	Genotipo 1b AD \$-6.151/QALY SD \$44.851 /QALY (estrategia dominada)	Análisis de sensibilidad describe que no existe mayor variación en los resultados al variar los parámetros.	Se reporta no tener conflictos de interés	Se determinó como dos veces el GDP per cápita, correspondiente a \$18.234/QALY	En el contexto del sistema de salud chino, tratamientos de DAA en genotipos 1b y 2 pueden resultar ser costo efectivos para el tratamiento de HCV.
						Genotipo 2 PR \$13.714 SD \$20.502	Genotipo 2 SD \$14.845/QALY				
						Genotipo 3 PR \$14.680 SD \$28.434	Genotipo 3 SD \$72.669/QALY				
Li x. et al. Hong Kong (2017)	Dólar estadounidense, 2015	Pacientes con HCV genotipo 1b, siendo clasificados según su estado cirrótico y si habían recibido tratamiento antes o no	Se compara tratamiento PEG + interferón + Ribavirina(PR) versus tres regímenes de tratamiento de DAA: i) Sofosbuvir(SOF) ii) Ledipasvir/sofosbuvir(LED/SOF) iii) Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir(VP)	Sistema de salud	Modelo analítico de decisión, temporal de 5 años	1er Tratamiento SIN cirrosis PR \$21.692 SOF \$51.072 LED/SOF \$51.426 VP \$46.369	1er Tratamiento SIN cirrosis SOF \$27.624 LED/SOF \$17.097 VP \$12.500	Análisis de sensibilidad no muestra mayor cambio al alterar parámetros.	Algunos de los autores declaran haber trabajado en farmacia.	Se determinó como dos veces el GDP per cápita DE 2015, correspondiente a \$42.423/QALY	En el contexto del sistema de salud de Hong Kong, tratamientos a base de DAA resultan ser costo efectivos para el tratamiento de HCV en pacientes cirróticos y no cirróticos, tratados por primera vez o ya tratados con anterioridad.
						1er Tratamiento CON cirrosis PR \$21.692 SOF \$51.072 LED/SOF \$51.426 VP \$49.486	1er Tratamiento CON cirrosis SOF \$29.189 LED/SOF \$18.662 VP \$16.868				
						NO 1er Tratamiento SIN cirrosis	NO 1er Tratamiento SIN cirrosis				

						PR \$21.692 SOF \$51.072 LED/SOF \$51.426 VP \$46.369	SOF \$25.289 LED/SOF \$22.006 VP \$9.742				
						NO Tratamiento CON cirrosis 1er PR \$21.692 SOF \$51.072 LED/SOF \$52.863 VP \$49.486	NO Tratamiento CON cirrosis 1er SOF \$29.189 LED/SOF \$20.208 VP \$16.768				
McEwan P et al. Reino Unido (2016)	Libra esterlina, 2013	Se consideró una población de pacientes con HCV genotipo 1 y 4 tratados y no tratados previamente, con enfermedad avanzada (META VIR score F3-F4), en donde el cohorte indicaba un promedio de edad de 50 años y un porcentaje de hombres de 67%.	Se comparó la terapia de daclatasvir+sofosbuvir (DCV+SOF) versus tratamiento PEG interferón + Ribavirina (PR)	Sistema de Salud	Modelo de Markov, horizonte temporal de por vida.	Costo semanal PR £124.40 + £66.95 DCV+SOF £2.038,13 + £2.915,24	Tratados por 1era vez Genotipo 1 PR/DCV+SOF £10.550/QALY Genotipo 4 PR/DCV+SOF £10356/QALY Tratados previamente Genotipo 4 PR/DCV+SOF £3715/QALY	Análisis de sensibilidad probabilístico indica que para el genotipo 1, la probabilidad de que sea costo efectivo a un umbral de £20.000/QALY es de 0.91%, mientras que para el genotipo 4, las probabilidades son de 0.92% y 0.99% para los pacientes tratados por primera vez y los ya tratados respectivamente	Algunos de los autores declaran haber trabajado en farmacéuticas.	Si bien no hay un valor exacto, se habla de un intervalo entre £20.000 / QALY y £30.000 / QALY	En el contexto del sistema de salud de británico, tratamientos a base de daclatasvir con sofosbuvir resultan ser costo efectivos para el tratamiento de HCV en pacientes tratados por primera vez o ya tratados con anterioridad.
Najafzadeh M. et al. Estados Unidos	Dólar estadounidense	Pacientes con HCV genotipos	Se comparó el uso de PEG interferón	Social, sistema de	Modelo de simulación	Genotipo 2 RBV-PEG	Genotipo 2 SOF-DCV	Análisis de sensibilidad	Se declara no recibir	Si bien no hay un valor	En el contexto del sistema de salud

Unidos(2015)	nidense, 2014	2 y 3, tratados por primera vez	+ Ribavirina(PR) versus el uso de sofosbuvir/daclatasvir(SOF-DCV)	salud	discreta de eventos, con un horizonte temporal de por vida	\$50.005 SOF-DCV \$316.845 Genotipo 3 RBV-PEG \$58.323 SOF-DCV \$317.830	\$262.840/QALY Genotipo 3 SOF-DCV \$259.507/QALY	presenta que alternativa sofosbuvir/daclatasvir no resultaba costo efectivo con un umbral de \$50.000/QALY	aportes externos	exacto, se habla de un intervalo entre \$50.000 / QALY y \$100.000 / QALY	estadounidense, el tratamiento de sofosbuvir/daclatasvir NO resulta costo efectivo para pacientes con genotipo 2 y 3.
Wong W. et al. Canadá (2017)	Dólares canadienses, 2015	Pacientes con HCV genotipos 1-4, con una edad promedio de 50 años	Se comparó el uso de PEG interferón + Ribavirina por 48 semanas(PR48) versus: i) PAR/RIT12+OMB12+DAS12 ii) SOF12+LDV12 iii) SIM12+SOF12 iv) DCV12+SOF12 Estas alternativas variaban según si el tratamiento se realizaba por 1era vez o no, además del estado de cirrosis de los pacientes. DAS: Dasabuvir DCV: Daclatasvir LDV: Ledipasvir OMB: Ombitasvir PAR: Paritaprevir RIT: Ritonavir SIM: Simeprevir SOF: Sofosbuvir (Los números que acompañan a medicamentos corresponden a las semanas de tratamiento)	Sistema de salud	Modelo de transición de estados, con un horizonte temporal de por vida	Genotipo 1 Tratamiento por 1era vez, no cirróticos Sin tratamiento \$104.904 PR48 \$114.132 PAR/RIT12+OMB12+DAS12 \$143.379 SOF12+LDV12 \$152.762 Tratamiento por 1era vez, cirróticos Sin tratamiento \$101.355 PR48 \$120.140 SOF12+LDV12 \$169.483 Tratamiento en ya tratados, no cirróticos Sin tratamiento \$104.668 PR48 \$118.321 PAR/RIT12+OMB12+DAS12 \$142.917 Tratamiento en ya tratados, cirróticos Sin tratamiento \$101.355 PR48	Genotipo 1 Tratamiento por 1era vez, no cirróticos PAR/RIT12+OMB12+DAS12 \$29.354/QALY SOF12+LDV12 \$37.951/QALY Tratamiento por 1era vez, cirróticos SOF12+LDV12 \$26.261/QALY Tratamiento en ya tratados, no cirróticos PAR/RIT12+OMB12+DAS12 \$15.506/QALY Tratamiento en ya tratados, cirróticos SIM12+SOF12 \$35.870/QALY	Análisis de sensibilidad probabilístico, indica que para el genotipo 1, a un umbral de \$50.000/QALY, las alternativas PAR/RIT12+OMB12+DAS12(en todos los pacientes no cirróticos) y SOF12+LDV12(cirróticos, 1er tto) tienden a permanecer como tratamientos costo efectivos	Se declara no recibir aportes externos	Se estima un umbral entre \$20.000 / QALY y \$100.000 / QALY, utilizándose en este estudio \$50.000 / QALY	En el contexto del sistema de salud canadiense, tiende a ser costo efectivo la utilización de DAA's para el tratamiento de HCV en genotipo 1. Para el genotipo 3 en cambio, los DAA no resultarían costo efectivos

						\$119.828 SIM12+SOF12 \$193.052					
						Genotipo 3 Tratamiento por 1era vez, no cirróticos Sin tratamiento \$104.183 PR48 \$110.387 DCV12+SOF12 \$175.987 Tratamiento en ya tratados, no cirróticos Sin tratamiento \$103.932 PR48 \$112.301 DCV12+SOF12 \$177.476	Genotipo 3 Tratamiento por 1era vez, no cirróticos DCV12+SOF12 \$97.158/QALY Tratamiento en ya tratados, no cirróticos DCV12+SOF12 \$28.151/QALY				

1- Wu B., Wang Z., Xie Q. Cost-effectiveness of novel regimens for Chinese patients with chronic hepatitis C. Curr. Med. Res. Opin. [Internet]. 04 May 2019 35(5):847-857

2- Li X., Chan N.S., Tam A.W., Hung I.F.N., Chan E.W. Budget impact and cost-effectiveness analyses of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C virus infection in Hong Kong. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. [Internet]. 01 Oct 2017 36(10):1801-1809.

3- McEwan P., Bennett H., Ward T., Webster S., Gordon J., Kalsekar A., Yuan Y., Brenner M. The cost-effectiveness of daclatasvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus genotypes 1 and 4 in the UK. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. [Internet]. 2016 28(2):173-180.

4- Najafzadeh M, Andersson K, Shrank WH, et al. Cost-Effectiveness of Novel Regimens for the Treatment of Hepatitis C Virus. Ann Intern Med 2015;162:407-19

5- Wong WWL, Lee KM, Singh S, Wells G, Feld JJ, Krahn M. Drug therapies for chronic hepatitis C infection: a cost-effectiveness analysis. CMAJ Open 2017; 5(1): E97-108.