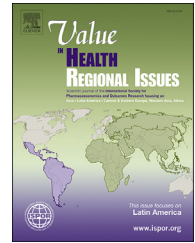


Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vhri](http://www.elsevier.com/locate/vhri)

## Methodology

# Epidemiología, consumo de recursos y costos del manejo médico de la Hepatitis C en Argentina, Colombia, Uruguay y Venezuela

Ariel Bardach, MD, MSc, PhD <sup>1,2,\*</sup>, Akram Hernández-Vásquez, MD, MSc <sup>1</sup>, Alfredo Palacios, BSc, MSc <sup>1</sup>, María Calderón, MD <sup>1</sup>, Natalie Soto, MD <sup>1</sup>, Dario Balan, BEcon <sup>1</sup>, Federico Augustovski, MD, MSc, PhD <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>IECS Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>CIESP Centro de Investigaciones en Epidemiología y Salud Pública, Instituto para la Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the epidemiology, the consumption of resources and the relevant costs in the management of hepatitis C in four Latin American countries: Argentina, Colombia, Uruguay and Venezuela. **Study design:** Bibliographic review, study of costs and elicitation by experts **Methods:** A literature search was carried out to collect epidemiological and cost data for the management of the disease. Information was additionally elicited with hepatologists from each country using the modified Delphi Panel technique. For the estimation of costs, the perspective of the health system was adopted. The direct medical costs of the different stages associated with the natural history of the disease were considered through micro-costing. **Results:** Extensive epidemiological and economic information is provided for the four countries under study. The age range between 40

and 60 years was the most affected. The frequency of genotypes showed a predominance of genotype 1 (68 to 88%), genotype 1b having been reported as the most prevalent in Argentina and Colombia and 1a in Uruguay and Venezuela. The costs of drug regimens, associated health events and adverse events present important differences in the four selected countries of Latin America. **Conclusion:** Hepatitis C presents a high burden of disease in the countries under study, and its management imposes significant costs on health systems. **Keywords:** Hepatitis C, epidemiology, costs, Latin America.

© 2019 ISPOR–The professional society for health economics and outcomes research. Published by Elsevier Inc.

## RESUMEN

**Objetivo:** La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) en el mundo. El objetivo fue describir la epidemiología, el consumo de recursos y los costos relevantes en el manejo de la hepatitis C en cuatro países latinoamericanos: Argentina, Colombia, Uruguay y Venezuela. **Diseño del estudio:** Revisión bibliográfica, estudio de costos y opinión de expertos. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica para recabar datos epidemiológicos y de costos del manejo de la enfermedad. Se relevó adicionalmente información con expertos hepatólogos de cada país mediante la técnica de Panel Delphi modificado. Para la estimación de costos se adoptó la perspectiva del sistema de salud. Se consideraron los costos médicos directos de los distintos estadios asociados a la historia natural de la enfermedad mediante micro-costeo. **Resultados:** Se provee amplia información epidemiológica y económica para los

cuatro países bajo estudio. El rango de edad entre 40 y 60 años fue el más afectado. La frecuencia de genotipos mostró una predominancia del genotipo 1 (68 a 88%), habiéndose reportado el genotipo 1b como más prevalente en Argentina y Colombia y el 1a en Uruguay y Venezuela. Los costos de los regímenes de medicamentos, eventos de salud asociados y eventos adversos presentan diferencias importantes en los cuatro países seleccionados de América Latina. **Conclusión:** La hepatitis C presenta una elevada carga de enfermedad en los países bajo estudio, y su manejo impone importantes costos a los sistemas de salud.

**Palabras Clave:** Hepatitis C, epidemiología, costos, América Latina.

© 2019 ISPOR–The professional society for health economics and outcomes research. Published by Elsevier Inc.

Conflict of interest: The authors have indicated that they have no conflicts of interest with regard to the content of this article.

\* Address correspondence to: Ariel Bardach, MD, MSc, PhD, IECS Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Dr. Emilio Ravignani 2024 (C1014CPV), 1014 Buenos Aires, Argentina.

Email: [abardach@iecs.org.ar](mailto:abardach@iecs.org.ar)

2212-1099/\$36.00 - see front matter © 2019 ISPOR–The professional society for health economics and outcomes research. Published by Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.vhri.2019.06.004>

## Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) en el mundo. Aproximadamente el 70-85% de todos los casos de CHC están relacionados etiológicamente con la infección crónica por VHC y, de estos, el 90% tiene antecedente de cirrosis<sup>1</sup> Se estima que la prevalencia global de VHC es de 2,5% (177,5 millones de casos diagnosticados de hepatitis C) en el mundo.<sup>2</sup> El VHC es un virus ARN que posee siete genotipos (1 a 7) que difieren en su distribución geográfica y pueden presentar subtipos como en el caso del genotipo 1, con subtipo 1a y 1b.<sup>3,4</sup>

Con relación a la historia natural de la infección se conoce la fibrosis se desarrolla por décadas y presenta un riesgo muy variable de progresión a cirrosis (0,4-51%), con muy baja probabilidad de curación espontánea.<sup>5,6</sup> Las muertes asociadas con infección crónica por VHC son generalmente el resultado de las complicaciones de la cirrosis descompensada y CHC. La tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes con cirrosis compensada es de 90% en comparación con el 50% para aquellos con cirrosis descompensada.<sup>7-9</sup>

El objetivo principal de la terapia es curar la infección, lo que se mide a través de la llamada “respuesta virológica sostenida” (RVS). La RVS se define como la ausencia de ARN del VHC detectable en plasma con las pruebas diagnósticas actuales después de la finalización de un tratamiento. La infección desaparece en más del 99% de los pacientes que logran una RVS, y ésta se asocia generalmente con resolución de la enfermedad hepática en pacientes sin cirrosis (aunque la fibrosis instalada persiste), reduciéndose el riesgo de complicaciones tales como la insuficiencia hepática y la hipertensión portal.<sup>10,11</sup> En los pacientes con cirrosis se mantiene el riesgo de complicaciones potencialmente mortales.

De acuerdo con la historia de tratamiento se puede clasificar a los pacientes en naïve (sin tratamiento previo) o experimentados (que recibieron tratamiento con terapias incluyendo interferón). A su vez, se puede clasificar el último grupo en a) No Respondedores: pacientes cuyo nivel de genoma viral en sangre disminuyó menos de 2 log UI/ml a la semana 12 de tratamiento; b) Respondedores parciales: pacientes cuyo nivel de genoma viral en sangre disminuyó más de 2 log IU/ml en la semana 12, pero se mantuvo detectable en la semana 24 de tratamiento y c) Pacientes con recaída: pacientes cuyo genoma viral en sangre ha sido indetectable durante el tratamiento, pero que reaparece una vez que este ha finalizado.<sup>12</sup>

Hasta 2011 la combinación de interferón pegilado (Peg-IFN) y ribavirina (RBV) durante 24 o 48 semanas fue el tratamiento aprobado de elección para la infección crónica por VHC. Este tratamiento mostró una RVS de 70% al 90% en pacientes con genotipos 2 y 3, y una RVS de 40% al 60% para pacientes con genotipo 1.<sup>13</sup> En 2011 surgió en el mercado la combinación de Peg-IFN + RBV con telaprevir o boceprevir indicados para pacientes con hepatitis C genotipo 1, llegando a RVS de 65% a 75%.<sup>14-16</sup> Estos medicamentos constituyeron la primera generación de antivirales de acción directa (AAD). En el año 2014 aparecieron en el mercado tres nuevos AADs; sofosbuvir (SOF) para todos los genotipos de VHC; simeprevir (SIM) con indicación para genotipo 1 y 4; y daclatasvir (DAC) con indicación para todos los genotipos. Estos tres últimos fármacos también se indican combinados con Peg-IFN + RBV, alcanzando SVR de 60% a casi el 100%. Debido a la mejor tolerabilidad y tasas de RVS de estos nuevos esquemas, actualmente los esquemas con telaprevir o boceprevir no son recomendados por las guías de práctica clínica en el mundo, aunque por razones de disponibilidad y costos se siguen utilizando en varios países de Latinoamérica.<sup>17</sup>

Debido a los efectos adversos asociados al Peg-IFN, y su contraindicación en estados de descompensación de la enfermedad, se desarrollaron esquemas sin Peg-IFN basados en los fármacos aprobados previamente, demostrando altas tasas de RVS. Los esquemas descriptos son Sofosbuvir + RBV para genotipo 2 y 3; Sofosbuvir + Simeprevir con o sin RBV para genotipo 1; y Sofosbuvir + Daclatasvir y Sofosbuvir + Ledipasvir (LDV)<sup>18</sup> también en genotipo 1, todas con RVS mayores al 90%.<sup>19,20</sup> Asimismo, en diciembre del 2014 se aprobó un nuevo régimen con nuevas drogas sin Peg-IFN que consiste en ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (Esquema Abbvie), presentando tasas de RVS mayores de 90% para genotipo 1 y 4.<sup>21,22</sup> Durante los años siguientes hubo nuevos estudios que permitieron autorizaciones de otras combinaciones terapéuticas adicionales como ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, indicado sólo para genotipo 4.<sup>23</sup> En enero de 2016 se aprobó el uso de la combinación elbasvir (EBV)/granzoprevir (GZR) para el tratamiento de adultos con genotipo 1 y 4.<sup>24,25</sup> y en junio del mismo año se autorizó la combinación de sofosbuvir/velpatasvir para el manejo de todos los genotipos de VHC.<sup>26-28</sup> Finalmente, en agosto de 2017 se aprobó el uso de la combinación de glecaprevir/pibrentasvir para todos los genotipos de VHC.<sup>29</sup>

La información sobre la carga de enfermedad e impacto económico es escasa en la región de América Latina. El presente reporte tiene como finalidad describir la epidemiología y sus principales parámetros, el consumo de recursos y los costos relevantes del manejo de la hepatitis C disponibles en cuatro países de América Latina: Argentina, Colombia, Uruguay y Venezuela.

## Metodos

Para obtener los diferentes parámetros que caracterizan la epidemiología y costos de la hepatitis C en los países seleccionados se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para recabar los valores que reflejan mejor la realidad de cada país. Adicionalmente, los resultados de estas búsquedas fueron complementados con información proveniente de expertos hepatólogos en los cuatro países, según se describe en próximas secciones.

### Búsqueda de parámetros epidemiológicos

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura en PUBMED y LILACS para obtener datos locales relacionados con la epidemiología, el uso de recursos sanitarios y los costos asociados a la atención de las lesiones producidas por la infección crónica por VHC. Se dio prioridad a las fuentes locales de información. Los términos de referencia utilizados fueron los siguientes: “hepatitis c, chronic hepatitis c, Colombia, epidemiology, incidence, prevalence, mortality, viremia, genotype, diagnosis, treatment, SVR, reinfection, re-infection, demographics, fibrosis progression, natural history, disease progression”. Además, se buscaron datos secundarios a través de la consulta con expertos locales y sitios oficiales de los cuatro países, como los Ministerios de Salud locales, el Instituto Nacional de Estadística de Colombia y Uruguay, la Dirección de Estadística e Información en Salud de Argentina, el Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Todos los parámetros seleccionados fueron revisados y validados por expertos en el manejo de pacientes con hepatitis C. Adicionalmente, se identificaron guías de práctica clínica sobre hepatitis C internacionales y regionales. En los casos que algún dato no se encontrara disponible se realizaron asunciones para su estimación basadas en la literatura internacional.

No existe información publicada sobre ciertos parámetros a nivel local. Con la finalidad de consignar estos datos se realizó un

consenso de expertos a través del método Delphi modificado llevado a cabo entre julio y septiembre de 2015 en los cuatro países, contando con la presencia de entre cinco y ocho expertos locales en manejo de hepatitis C. Los participantes expertos fueron líderes de opinión en el campo de la hepatología y las enfermedades infecciosas a nivel local, y cuentan con amplia experiencia clínica en el tratamiento de la hepatitis crónica. Inicialmente se elaboró un cuestionario para solicitar los datos a estos expertos, que fue remitido a ellos con antelación. El cuestionario constó de dos etapas: Etapa A, en la que se presentaron los valores de algunos parámetros relevados de la literatura para la validación del experto, y Etapa B, en la que se formularon preguntas sobre los parámetros no hallados en la revisión, en su mayoría, sin identificación de estudio o dato aproximado. Se le facilitó este cuestionario a cada experto para que sea respondido individualmente. Luego, se analizaron las respuestas y se presentaron los resultados globales para cada uno de los parámetros utilizando medidas de tendencia central como promedio, mediana, percentil 25 y percentil 75. Al mostrar los resultados se abrió la discusión a los expertos sobre los resultados hasta llegar a un acuerdo. Ello permitió disminuir la variabilidad de las respuestas mediante el debate y consenso.

Dado que se trata de una patología crónica, se relevaron las probabilidades anuales de transición entre los estados más relevantes de su historia natural, por ejemplo, la progresión de la enfermedad por grado de severidad según edad, y probabilidades de desarrollo de eventos duros como trasplante hepático y muerte por hepatopatía.

Los valores de utilidad para diferentes etapas y severidades de la enfermedad se obtuvieron a partir de la literatura internacional, validada por los expertos locales. Los valores de utilidad van de 0 a 1, donde 1 representa la salud perfecta y 0 representa la muerte.

### Consideraciones sobre los parámetros económicos

El costeo se realizó desde diferentes perspectivas según el país. Se consideraron los costos médicos directos de los distintos estadios asociados a la historia natural de la enfermedad, esto es, costos de eventos de salud y efectos adversos, y los costos de los tratamientos farmacológicos asociados a la hepatitis C.

Los costos médicos directos de cada intervención fueron estimados desde la perspectiva de la seguridad social en Argentina, Colombia y Uruguay, y desde la perspectiva privada en Argentina y Venezuela, de acuerdo con disponibilidad de información. Los costos considerados en el análisis fueron estimados utilizando el método de microcosteo, e incluyen medicamentos, manejo ambulatorio, seguimientos de rutina, exámenes de laboratorio y de diagnóstico, y el manejo de los eventos adversos relacionados con el tratamiento.

Bajo un enfoque de microcosteo, es necesario identificar todos los recursos sanitarios directamente involucrados en la atención del evento de salud, sus cantidades, tasas de utilización y costos unitarios expresados en moneda local. De esta manera, el costo total de cada evento se calcula como la suma de los productos entre cantidad, tasa de utilización y costo unitario de cada uno de los recursos sanitarios identificados.

Los costos de la medicación se definieron en base a los precios de venta en el mercado minorista para las perspectivas escogidas. Los costos de los tratamientos farmacológicos se construyeron a partir de la dosificación sugerida en cada caso por el experto clínico de amplia experiencia y por la guía de práctica clínica europea, considerada a la fecha como la más actualizada. Algunos costos de medicación fueron estimados en base a supuestos y relaciones halladas en otros países. En el caso de Colombia, los costos de medicación fueron obtenidos del listado de precios del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) de

enero a diciembre de 2014. Los costos de eventos de salud fueron estimados utilizando el Manual Tarifario SOAT en su última versión (2015), el Acuerdo no. 256 de 2001 “Manual de Tarifas” de la entidad promotora de salud del seguro social “EPS-ISS.”<sup>30</sup>

En el caso de Venezuela, para el subsector privado de salud se utilizó como fuente de información las tarifas de tres servicios sanitarios de la ciudad de Caracas: un servicio ambulatorio, un hospital de complejidad intermedia, con un total de 40 camas de atención general y 4 camas de cuidados intensivos, y un hospital de alta complejidad, con un total de 160 camas de atención general y 10 de cuidados intensivos. Se realizó una recolección de tarifas en estos establecimientos durante los meses de mayo y julio de 2015, obteniéndose el 81% de los valores unitarios requeridos por los ejercicios de microcosteo. Las tarifas y/o valores provenientes de cada servicio fueron promediados para obtener los costos unitarios.

Los costos en cada país, expresados en moneda local de 2018, fueron convertidos a dólares internacionales ajustados por paridad de poder adquisitivo (PPA) del mismo periodo con el objetivo de unificar las estructuras de precios para poder compararlos entre países (Factor de conversión: Argentina, 13,169; Colombia, 1,309,32; Uruguay, 22,986; Venezuela, 11,782,19 (International Monetary Fund, World Economic Outlook Database).<sup>31</sup> El gasto anual en salud per cápita (US \$ corrientes) para el año 2015 fue de USD 605 para Argentina, USD 569 Colombia, USD 873 Venezuela y USD 1442 Uruguay (World Health Organization Global Health Expenditure Database).<sup>32</sup>

Para el caso de los parámetros obtenidos a partir del panel Delphi, se analizó la variabilidad de acuerdo con los valores específicos que proporcionaba cada experto. En caso de consenso, se decidió otorgar la mínima variabilidad posible a cada valor, que usualmente se consigue utilizando una desviación estándar del 10%. De la misma manera, se otorgó variabilidad del 10% en el caso de los parámetros recabados de la literatura y que no hayan reportado desviaciones estándar. Los resultados completos de los datos obtenidos en el panel de expertos Delphi, están disponibles ante el requerimiento.

### Resultados

Los resultados son presentados de acuerdo con sus características epidemiológicas y de costos. Los datos epidemiológicos, clínicos y de utilidades utilizados para cada país se resumen en las [Tablas 1 y 2](#).

#### Parámetros epidemiológicos

Los parámetros epidemiológicos y sus respectivas fuentes de información se encuentran listados en la [Tabla 1](#). La proporción de pacientes con VHC Crónica diagnosticados inicialmente osciló entre 0,10 y 0,34 La prevalencia de anticuerpos VHC en los cuatro países rondó el 1,5%. La tasa de incidencia rondó entre 0,007 como valor mínimo para Uruguay y 0,5 por 100 000 habitantes para Colombia

En los cuatro países las edades más afectadas fueron entre 40 y 60 años. La frecuencia de genotipos mostró una predominancia del genotipo 1 en los 4 países (0,68 a 0,88%), habiéndose reportado el 1b más como más prevalente en Argentina y Colombia y el 1a más frecuente en Uruguay y Venezuela

Salvo para el caso de Colombia, el panel de expertos consideró que la mayoría de los pacientes prevalentes no tienen una historia de tratamiento (pacientes naive), y que los pacientes en su mayoría tienen un grado de fibrosis moderada entre pacientes naive, y una mayor frecuencia de cirrosis entre pacientes ‘experimentados’ ([Tabla 2](#)).

Tabla 1 – Características poblacionales y parámetros epidemiológicos

| Parámetro (IC 95%)                                                             | Argentina                        | Fuente            | Colombia          | Fuente            | Uruguay               | Fuente                                        | Venezuela                        | Fuente                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|
| Población objetivo                                                             |                                  |                   |                   |                   |                       |                                               |                                  |                                               |
| Proporción de pacientes con VHC Crónica diagnosticados inicialmente            | 0,343                            | <sup>33</sup>     | 0,100 (0,09-0,11) | Panel de expertos | 0,200 (0,18-0,22)     | Panel de expertos                             | 0,100 (0,100-0,137)              | Panel de expertos                             |
| Proporción de no diagnosticados que son diagnósticos al año siguiente          | 0,042                            | <sup>33</sup>     | 0,10 (0,09-0,11)  | Panel de expertos | 0,20 (0,18-0,22)      | Panel de expertos                             | 0,15 (0,10-0,20)                 | Panel de expertos                             |
| Proporción de diagnósticos con VHC Crónica sin contraindicación al tratamiento | 0,700 (0,63-0,77)                | <sup>3</sup>      | 0,70 (0,63-0,77)  | <sup>3</sup>      | 0,70 (0,63-0,77)      | <sup>3</sup>                                  | 0,70 (0,63-0,77)                 | <sup>3</sup>                                  |
| Prevalencia de anticuerpos VHC (%)                                             | 0,8-1,5*                         | <sup>33-37</sup>  | 1,60 (1,30-1,90)  | <sup>38</sup>     | 1,5 (1,00-2,00)       | <sup>3</sup>                                  | 1,50 (0,30-2,60)                 | <sup>34</sup>                                 |
| Tasa de viremia (RNA+/Total de Casos)                                          | 80% (NR)                         | <sup>34</sup>     | 85% (77%-94%)     | <sup>3</sup>      | 85% (77%-94%)         | <sup>3</sup>                                  | 85% (77%-94%)                    | <sup>3</sup>                                  |
| Incidencia de VHC Crónica por genotipos 1 y 4 en adultos/100 000               |                                  |                   |                   |                   |                       |                                               |                                  |                                               |
| Tasa de incidencia (× 100,000)                                                 | 0,012 (NR)                       | <sup>37</sup>     | 0,5 (0,45-0,55)   | <sup>39</sup>     | 0,007 (0,0063-0,0077) | <sup>40</sup>                                 | 0,300 <sup>i</sup> (0,300-0,300) | Panel de expertos                             |
| Datos demográficos de la población con Hepatitis C                             |                                  |                   |                   |                   |                       |                                               |                                  |                                               |
| Proporción de Hombres                                                          | 0,581                            | Panel de expertos | 0,48 (NR)         | <sup>41</sup>     | 0,625                 | Estimación propia basado en panel de expertos | 0,495                            | Estimación propia basado en panel de expertos |
| Edades en años                                                                 |                                  |                   |                   |                   |                       |                                               |                                  |                                               |
| 18-29                                                                          | 0,055 <sup>i</sup>               | Panel de expertos | 0,075 (NR)        | <sup>41</sup>     | 0,080 (0,072-0,088)   | Panel de expertos                             | 0,055 (0,050-0,090)              | Panel de expertos                             |
| 30-39                                                                          | 0,122 (0,120-0,124)              | Panel de expertos | 0,096 (NR)        | <sup>41</sup>     | 0,100 (0,09 -0,11)    | Panel de expertos                             | 0,180 (0,112-0,240)              | Panel de expertos                             |
| 40-49                                                                          | 0,237 <sup>i</sup> (0,224-0,237) | Panel de expertos | 0,127 (NR)        | <sup>41</sup>     | 0,300 (0,275-0,330)   | Panel de expertos                             | 0,200 (0,125-0,237)              | Panel de expertos                             |
| 50-59                                                                          | 0,192 (0,191-0,196)              | Panel de expertos | 0,308 (NR)        | <sup>41</sup>     | 0,400 (0,360- 0,440)  | Panel de expertos                             | 0,200 <sup>i</sup> (0,200-0,237) | Panel de expertos                             |
| 60-69                                                                          | 0,180 <sup>i</sup> (0,180-0,190) | Panel de expertos | 0,253 (NR)        | <sup>41</sup>     | 0,100 (0,085-0,11)    | Panel de expertos                             | 0,200 (0,125-0,237)              | Panel de expertos                             |
| 70-79                                                                          | 0,133 (0,107-0,137)              | Panel de expertos | 0,069 (NR)        | <sup>41</sup>     | 0,015 (0,011-0,0165)  | Panel de expertos                             | 0,100 (0,062-0,137)              | Panel de expertos                             |
| 80 a más                                                                       | 0,067 <sup>i</sup> (0,067-0,069) | Panel de expertos | 0,008 (NR)        | <sup>41</sup>     | 0,005 (0,003-0,0055)  | Panel de expertos                             | 0,075 (0,027-0,100)              | Panel de expertos                             |
| Sin datos                                                                      | -                                | -                 | 0,063 (NR)        | <sup>41</sup>     | -                     | -                                             | -                                | -                                             |
| Frecuencia de Genotipos                                                        |                                  |                   |                   |                   |                       |                                               |                                  |                                               |
| Genotipo 1                                                                     | 0,76                             | <sup>42</sup>     | 0,88              | <sup>42</sup>     | 0,79                  | <sup>42</sup>                                 | 0,68                             | <sup>42</sup>                                 |
| Genotipo 1a                                                                    | 0,2 (NR)                         | <sup>36</sup>     | 0,06 (NR)         | <sup>36</sup>     | 0,520 (0,468-0,572)   | <sup>43</sup>                                 | 0,37 (NR)                        | <sup>36</sup>                                 |

continued on next page

Tabla 1 – continued

| Parámetro (IC 95%)                                                                             | Argentina              | Fuente            | Colombia               | Fuente            | Uruguay                | Fuente            | Venezuela                           | Fuente            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Genotipo 1b                                                                                    | 0,38 (NR)              | <sup>36</sup>     | 0,83 (NR)              | <sup>36</sup>     | 0,160<br>(0,144-0,176) | <sup>43</sup>     | 0,26 (NR)                           | <sup>36</sup>     |
| Genotipo 4                                                                                     | 0,06                   | <sup>42</sup>     | 0,04                   | <sup>42</sup>     | 0                      | <sup>42</sup>     | 0,03                                | <sup>42</sup>     |
| Historia de tratamiento                                                                        |                        |                   |                        |                   |                        |                   |                                     |                   |
| Naïve                                                                                          | 0,750 <sup>†</sup>     | Panel de expertos | 0,400<br>(0,36-0,44)   | Panel de expertos | 0,700<br>(0,650-0,725) | Panel de expertos | 0,600 <sup>†</sup><br>(0,525-0,600) | Panel de expertos |
| Tratados con Peg-interferón y ribavirina – Respondedores nulos                                 | 0,100 <sup>†</sup>     | Panel de expertos | 0,240<br>(0,216-0,264) | Panel de expertos | 0,080<br>(0,072-0,088) | Panel de expertos | 0,175<br>(0,150-0,200)              | Panel de expertos |
| Tratados con Peg-interferón y ribavirina – Respondedores parciales/ Recaída previa             | 0,150 <sup>†</sup>     | Panel de expertos | 0,360<br>(0,324-0,396) | Panel de expertos | 0,225<br>(0,195-0,277) | Panel de expertos | 0,275<br>(0,250-0,300)              | Panel de expertos |
| Proporción de pacientes naïve no cirróticos con un RNA VHC <6 millón /IU/mL al pre-tratamiento | 0,450<br>(0,405-0,495) | Asunción          | 0,450<br>(0,405-0,495) | Asunción          | 0,450<br>(0,405-0,495) | Asunción          | 0,450<br>(0,405-0,495)              | Asunción          |

Referencias: (NR): No reporta  
 \* El valor es un rango.  
 † Este valor central fue acordado de forma unánime por el Panel de Expertos.

Se presentan en una tabla del material suplementario diferentes probabilidades de transición entre estados posibles de la historia natural de la enfermedad, de acuerdo con edad. Con relación al trasplante, el panel de expertos consideró que, dada la ocurrencia de cirrosis descompensada, en el primer año cerca de un 2% de pacientes en Argentina recibiría un trasplante, mientras que ningún paciente en Venezuela, 10% de los pacientes en Colombia y 3% en Uruguay. En cuanto a calidad de vida no se identificaron estudios locales, pero se presenta una síntesis de la literatura internacional al respecto.

En lo que respecta a las probabilidades de transición de cirrosis leve a moderada, la literatura revisada presenta valores promedio de probabilidad anual de 0,015 a 0,035 para los cuatro países del estudio. Dichos valores aumentan a 0,021 hasta 0,048 en el traspaso de moderada a cirrosis compensada. A su vez, en la transición de cirrosis compensada a descompensada, el valor que se ha relevado es de 0,039 para Argentina, Colombia, Uruguay y Venezuela con un intervalo de confianza que va de 0,029 a 0,049. Finalmente, la probabilidad de cirrosis descompensada a muerte por causa hepática alcanza el valor de probabilidad de 0,130 (IC95%: 0,120-0,140). Para más información, ver Tabla Anexa 4.

La utilidad de la cirrosis descompensada oscila entre 0,360 y 0,540 con un valor promedio de 0,450, dichos valores son equivalente a los valores de utilidad del hepatocarcinoma del primer año. Además, la fibrosis leve y moderada presentan valores de utilidad promedio de 0,660 y 0,770 respectivamente para Argentina, Colombia, Uruguay y Venezuela. Finalmente, el valor

de utilidad promedio del primer año del trasplante hepático alcanza el 0,450 (IC95: 0,360-0,540) para los cuatro países. Cabe mencionar que estos valores, provenientes de la literatura internacional y no en particular de cada país, fueron consensuados como apropiados para cada uno de los países por los expertos durante el panel Delphi realizado. Para más información, ver Tabla Anexa 5.

### Parámetros económicos

En la [tabla 3](#) se presentan los costos de los regímenes de medicamentos, eventos de salud y efectos adversos, en moneda local de cada país de 2018. Las perspectivas consideradas fueron la seguridad social y el sector privado en Argentina, y en el resto de los países se eligió la perspectiva de la seguridad social para Colombia y Uruguay y la perspectiva privada para Venezuela. Asimismo, en la [tabla 4](#) se muestran estos costos expresados en dólares internacionales ajustados por paridad de poder adquisitivo (PPA).

Con respecto al esquema de SOF + LDV, se identificaron los precios para los subsectores de Seguridad Social y Sector Privado de la Argentina, los mismos fueron: ARS \$9.904 (Valor Diario, U\$D PPA 752), ARS \$831.946 (12 semanas, U\$D PPA 63.175), ARS \$1.663.892 (24 semanas, U\$D PPA 126.349) y ARS \$3.327.784 (U\$D PPA 252.968 para 48 semanas). Con relación al esquema SOF + DAC, los precios fueron ARS \$8.789 (U\$D PPA 667), ARS \$738.314 (U\$D PPA 56.065), ARS \$1.476.628 (U\$D PPA 112.129) y ARS \$2.953.256 (U\$D PPA 224.258) para la misma escala de tiempo y

**Tabla 2 – Distribución de la fibrosis entre pacientes naïve de tratamiento y ya experimentados**

| Parámetro (IC 95%)                                       | Argentina               | Fuente            | Colombia               | Fuente            | Uruguay                | Fuente            | Venezuela               | Fuente            |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| <b>Características de los pacientes – Naïve</b>          |                         |                   |                        |                   |                        |                   |                         |                   |
| <b>Distribución inicial de la Fibrosis (proporción)</b>  |                         |                   |                        |                   |                        |                   |                         |                   |
| Leve                                                     | 0,388*<br>(0,388-0,389) | Panel de expertos | 0,300<br>(0,27-0,388)  | Panel de expertos | 0,388<br>(0,349-0,427) | Panel de expertos | 0,388*<br>(0,388-0,412) | Panel de expertos |
| Moderada                                                 | 0,410*<br>(0,369-0,451) | Panel de expertos | 0,410<br>(0,369-0,451) | Panel de expertos | 0,410<br>(0,369-0,451) | Panel de expertos | 0,410*<br>(0,369-0,451) | Panel de expertos |
| Cirrosis compensada (VHC Crónica)                        | 0,201*<br>(0,181-0,211) | Panel de expertos | 0,300<br>(0,201-0,33)  | Panel de expertos | 0,201<br>(0,181-0,211) | Panel de expertos | 0,201*<br>(0,181-0,211) | Panel de expertos |
| <b>Datos demográficos</b>                                |                         |                   |                        |                   |                        |                   |                         |                   |
| Edad (años)                                              | 44,15<br>(44,00-44,83)  | Panel de expertos | 55,00<br>(30,00-60,5)  | Panel de expertos | 37,50<br>(33,75-41,25) | Panel de expertos | 50,00<br>(43,12-55,75)  | Panel de expertos |
| Hombres (proporción)                                     | 0,577<br>(0,576-0,579)  | Panel de expertos | 0,48 (NR)              | 41                | 0,600<br>(0,525-0,650) | Panel de expertos | 0,490<br>(0,472-0,500)  | Panel de expertos |
| <b>Características de los pacientes – Experimentados</b> |                         |                   |                        |                   |                        |                   |                         |                   |
| <b>Distribución inicial de la Fibrosis (proporción)</b>  |                         |                   |                        |                   |                        |                   |                         |                   |
| Leve                                                     | 0,216*<br>(0,19-0,24)   | Panel de expertos | 0,216<br>(0,19-0,24)   | Panel de expertos | 0,216<br>(0,199-0,222) | Panel de expertos | 0,216*<br>(0,216-0,279) | Panel de expertos |
| Moderada                                                 | 0,304*<br>(0,301-0,304) | Panel de expertos | 0,304<br>(0,27-0,33)   | Panel de expertos | 0,304<br>(0,290-0,343) | Panel de expertos | 0,304*<br>(0,304-0,376) | Panel de expertos |
| Cirrosis compensada (VHC Crónica)                        | 0,479*<br>(0,43-0,53)   | Panel de expertos | 0,479<br>(0,43-0,53)   | Panel de expertos | 0,479<br>(0,434-0,509) | Panel de expertos | 0,439<br>(0,325-0,479)  | Panel de expertos |
| <b>Datos demográficos</b>                                |                         |                   |                        |                   |                        |                   |                         |                   |
| Edad (años)                                              | 56,00*<br>(56,00-56,23) | Panel de expertos | 60,00<br>(54,00-66,00) | Panel de expertos | 50,00<br>(48,75-51,25) | Panel de expertos | 53,50<br>(46,75-58,75)  | Panel de expertos |
| Hombres (proporción)                                     | 0,586<br>(0,580-0,597)  | Panel de expertos | 0,48 (NR)              | 41                | 0,650<br>(0,600-0,725) | Panel de expertos | 0,500<br>(0,420-0,580)  | Panel de expertos |

Referencias: (NR): No reporta.

\* El valor central fue determinado de forma unánime por el Panel de Expertos.

subsectores de salud. El esquema SOF + SIM presentó resultados de ARS \$9.799 (U\$D PPA 744), ARS \$823.150 (U\$D PPA 62.507), ARS \$1.646.300 (U\$D PPA 125.013) y ARS \$3.292.600 (U\$D PPA 250.027). Finalmente, el esquema EBR + GZR presentó precios de ARS \$9.572 (U\$D PPA 727) como Valor Diario, ARS \$804.020 (U\$D PPA 61.054) para 12 semanas, ARS \$1.608.040 (U\$D PPA 122.108) para 24 semanas y ARS \$3.216.080 (U\$D PPA 244.216) para 48 semanas de tratamiento.<sup>31,33</sup>

En lo referente a los eventos de salud, en la [Tabla 3](#) puede verse como el evento “Trasplante hepático (primer año)” es el concepto que genera una mayor presión de costos para los cuatro países. Con la excepción de Colombia, el evento de salud que le sigue en términos de costos para Argentina, Uruguay y Venezuela es la cirrosis descompensada.

El evento adverso que presenta una mayor presión para las diferentes perspectivas es la “Neutropenia” a excepción de la Argentina la cual, independientemente de la perspectiva que se adopte, el mayor costo como evento adverso es la “Trombocitopenia”. Para información más detallada consultar [Tabla 4](#).

## Discusión

Dada la relativa escasez de datos locales para esta enfermedad, para este trabajo se realizó una revisión exhaustiva de la literatura local e internacional en cuatro países abordando diferentes perspectivas. Se utilizaron fuentes locales cuando estuvieron disponibles y, en su defecto, literatura regional o internacional suplementada por la opinión de expertos a través de una metodología formal para relevarla. El estudio permitió incorporar una amplia gama de alternativas terapéuticas, consideradas por las guías de práctica clínica más actuales de las sociedades de gastroenterología de los países en cuestión.

En cuanto a la epidemiología de HCV en poblaciones de nuestra región Santos y col<sup>42</sup> publicaron en 2017 un trabajo sobre la frecuencia de genotipos de HCV en Colombia, mostrando que el genotipo de VHC más común que circula en Colombia, y el subtipo 1b es el más frecuente, el genotipo 2 se encontró luego en frecuencia, y otros genotipos involucraron un menor porcentaje

**Tabla 3 – Regímenes de medicamentos, eventos de salud y costos de efectos adversos, en moneda local de cada país, abril 2018.**

| Regímenes de drogas                                 | Argentina              |              | Colombia                    | Uruguay              | Venezuela <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------------------|------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------|------------------------|
| PTV + OBV + R + Dasabuvir#                          | (1)                    | (2)          | (1)                         | (1)                  | (2)                    |
| Valor Diario                                        | \$ 10.194              | \$ 10.194    | \$ 479.924                  | ND                   | \$ 24.684.203          |
| Valor Anual (12 sem)                                | \$ 856.282             | \$ 856.282   | \$ 40.313.574               | ND                   | \$ 2.073.475.261       |
| Valor Anual (24 sem)                                | \$ 1.712.564           | \$ 1.712.564 | \$ 80.627.148               | ND                   | \$ 4.146.950.522       |
| Valor Anual (48 sem)                                | -                      | -            | -                           | -                    | -                      |
| SOF                                                 |                        |              |                             |                      |                        |
| Valor Diario                                        | \$ 4.195               | \$ 4.195     | ND*                         | ND**                 | \$ 8.848.089           |
| Valor Anual (12 sem)                                | \$ 352.413             | \$ 352.413   | ND*                         | ND**                 | \$ 743.239.490         |
| Valor Anual (24 sem)                                | \$ 704.826             | \$ 704.826   | ND*                         | ND**                 | \$ 1.486.478.981       |
| Valor Anual (48 sem)                                | -                      | -            | -                           | -                    | -                      |
| Peg-IFN $\alpha$ -2b                                |                        |              |                             |                      |                        |
| Valor Semanal                                       | \$ 7.959               | \$ 7.959     | ND                          | ND**                 | \$ 1.923.209           |
| Valor Anual (12 sem)                                | \$ 95.505              | \$ 95.505    | ND                          | ND**                 | \$ 161.550.547         |
| Valor Anual (24 sem)                                | \$ 191.010             | \$ 191.010   | ND                          | ND**                 | \$ 323.099.184         |
| Valor Anual (48 sem)                                | \$ 382.020             | \$ 382.020   | ND                          | ND**                 | \$ 646.202.131         |
| RBV                                                 |                        |              |                             |                      |                        |
| Valor Diario                                        | \$ 202                 | \$ 202       | \$ 2.771                    | ND**                 | \$ 1.245.418           |
| Valor Anual (12 sem)                                | \$ 16.934              | \$ 16.934    | \$ 232.751                  | ND**                 | \$ 104.616.548         |
| Valor Anual (24 sem)                                | \$ 33.869              | \$ 33.869    | \$ 465.502                  | ND**                 | \$ 209.230.175         |
| Valor Anual (48 sem)                                | \$ 67.738              | \$ 67.738    | \$ 931.003                  | ND**                 | \$ 418.466.248         |
|                                                     | Argentina <sup>b</sup> |              | Colombia <sup>c</sup>       | Uruguay <sup>d</sup> | Venezuela <sup>e</sup> |
| Eventos de salud                                    |                        |              |                             |                      |                        |
| Fibrosis leve                                       | \$ 2.361               | \$ 3.441     | \$ 782.044                  | \$ 11.187            | \$ 11.060              |
| Fibrosis moderada                                   | \$ 2.239               | \$ 3.090     | \$ 759.610                  | \$ 15.674            | \$ 9.617               |
| Fibrosis severa (cirrosis compensada)               | \$ 7.086               | \$ 10.015    | \$ 2.017.942 <sup>c</sup>   | \$ 22.045            | \$ 26.242              |
| Recuperación. No HCV. Historia de fibrosis leve     | \$ 1.043               | \$ 1.423     | \$ 464.010                  | \$ 5.558             | \$ 6.479               |
| Recuperación. No HCV. Historia de fibrosis moderada | \$ 1.393               | \$ 1.847     | \$ 484.724                  | \$ 10.397            | \$ 7.153               |
| Recuperación. No HCV. Historia de fibrosis severa   | \$ 5.854               | \$ 7.864     | \$ 890.126                  | \$ 8.622             | \$ 13.754              |
| Cirrosis descompensada                              | \$ 118.386             | \$ 172.372   | \$ 15.770.244 <sup>n</sup>  | \$ 337.829           | \$ 621.348             |
| HCC (primer año)                                    | \$ 36.696              | \$ 41.904    | \$ 5.656.210 <sup>o</sup>   | \$ 156.402           | \$ 228.867             |
| HCC (años subsiguientes)                            | \$ 14.986              | \$ 9.285     | \$ 2.990.143                | \$ 139.204           | \$ 231.777             |
| Trasplante hepático (primer año)                    | \$ 521.011             | \$ 709.782   | \$ 303.345.420 <sup>i</sup> | \$ 2.816.713         | \$ 22.508.638          |
| Trasplante hepático (años subsiguientes)            | \$ 15.416              | \$ 16.796    | \$ 75.836.355 <sup>i</sup>  | \$ 769.395           | \$ 180.840             |

*continued on next page*

de las muestras, coincidentemente con los datos que se muestran en nuestro trabajo y con una revisión reciente, en la que se reportó la prevalencia de HCV hacia 2010 era del 0,9% de la población.<sup>43</sup>

En relación a poblaciones específicas con mayor prevalencia de infección, los usuarios de drogas, ya sea que se inyectan o no, las trabajadoras sexuales, los pacientes HIV positivos, y la población carcelaria, presentan cifras de entre 10 y 45% de infección por VHC.<sup>44</sup> Este estudio estimó que hacia 2014 un 20% de los trasplantes hepáticos en Colombia eran debidos a esta enfermedad. La prevalencia poblacional se reportó en 1,1% en 2014 de los cuales la mayoría son virémicos. Las edades más afectadas por enfermedad crónica fueron los adultos mayores de 60 años, siendo que la prevalencia comienza a subir a partir de los 50 años para ambos sexos.

Debes y col en 2018 evaluaron más de 1300 pacientes con hepatocarcinoma en seis países latinoamericanos, y determinaron con el factor de riesgo más común fue la hepatitis C, presente en el 48% de los pacientes.<sup>45</sup> Esta elevada frecuencia coincide con la reportada por otros regionales.<sup>46</sup>

En Argentina, de acuerdo a Ridruejo y col<sup>47</sup> los casos de enfermedad hepática en etapa terminal y muertes relacionadas con el hígado debido al HCV siguen creciendo, mientras que su prevalencia está disminuyendo. El aumento en las tasas de RVS no es suficiente, y es necesario aumentar el número de pacientes diagnosticados y candidatos para el tratamiento para reducir la carga de morbilidad por el HCV, siendo necesario desarrollar estrategias para aumentar tanto el diagnóstico como las tasas de tratamiento para reducir la carga de enfermedad.

En cuanto a utilidades en salud, Deuffic-Burban y col reportaron en 2016 los datos para la población francesa, a partir de un modelo de Markov. Resultan algo mayores en cuanto a las personas viviendo con diferentes grados de fibrosis a las reportadas por Shepherd y colaboradores.<sup>48</sup>

Las probabilidades de transición descriptas provienen en gran medida del trabajo de Shepherd y col,<sup>49</sup> quien reportó en 2007 un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. No obstante, para el dato de cáncer a muerte hepática para el primer año y años subsiguientes, un dato alternativo podría ser el de Singal y col<sup>50</sup> quien a partir de un meta-análisis de estudios observacionales

Tabla 3 – continued

|                  | Argentina <sup>β</sup> |           | Colombia <sup>γ</sup>     | Uruguay <sup>δ</sup> | Venezuela <sup>ε</sup> |
|------------------|------------------------|-----------|---------------------------|----------------------|------------------------|
| Efectos adversos |                        |           |                           |                      |                        |
| Anemia           | \$ 5.072               | \$ 5.404  | \$ 188.246                | \$ 19.151            | \$ 7.560               |
| Rash             | \$ 219                 | \$ 291    | \$ 23.834                 | \$ 801               | \$ 1.323               |
| Depresión        | \$ 6.116               | \$ 7.160  | \$ 947.049                | \$ 24.197            | \$ 60.263              |
| Neutropenia      | \$ 10.785              | \$ 11.191 | \$ 3.061.249 <sup>λ</sup> | \$ 80.046            | \$ 70.353              |
| Trombocitopenia  | \$ 17.674              | \$ 18.263 | \$ 612.548                | \$ 28.081            | \$ 38.079              |

Notas. Los datos de Argentina provienen de la cita,<sup>33</sup> los de Colombia de la cita<sup>34</sup> “ND” Precios no disponibles en el país. “ND” Precio no disponible en el país pero droga recomendada en combinación con otras drogas según “Vía clínica para el tratamiento de hepatitis C crónica” - Colombia Marzo 2017.<sup>35</sup> “ND” Precio no disponible en el país pero droga recomendada en combinación con otras drogas según “Tratamiento de la Infección por el Virus de la Hepatitis C” - Fondo Nacional de Recursos - Uruguay Enero 2017.<sup>36</sup>

α, Ajuste por actualización de Tipo de Cambio.

β, El valor del esquema de tratamiento Abbvie 3D fue calculado mediante la variación del Tipo de Cambio Oficial en Venezuela.<sup>37,38</sup>

β, Valores actualizados mediante Índice de Precios del Consumidor de Argentina,<sup>39</sup> (γ) Valores actualizados mediante Índice de Precios del Consumidor de Colombia,<sup>40</sup> (δ) Valores actualizados mediante Índice de Precios del Consumidor de Uruguay,<sup>41</sup> (ε) Valores 2015 debido a la elevada inestabilidad macro-económica que dificulta una precisa estimación de los costos a 2018.

ζ, Los valores de RIE, ecografía abdominal, video endoscopia alta y hepatograma representan el 71,16% de los costos totales. Los costos unitarios que componen la cirrosis compensada fueron actualizados por Índice de Inflación (1,1018765) calculado como la inflación oficial acumulada desde enero 2016 a diciembre 2017. (η) El micro costeo de la cirrosis descompensada está compuesto por diferentes eventos (Ascitis con complicaciones infecciosas, Síndrome Hepatorenal TIPO 1, Síndrome Hepatorrenal TIPO 2, Ascitis, Diagnostico Prevención y Tratamiento de Varices esofágicas y el diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hepática) cuyas ponderaciones (frecuencias de ocurrencias) son del 65%, 10%, 20% 30%y 8% respectivamente. El principal costo unitario en los eventos es la internación en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Costo ajustado por índice.

θ, La composición del costo del carcinoma hepático se genera mediante la suma ponderada entre el diagnostico (100%) y el tratamiento médico quirúrgico no trasplante (5%).

Con respecto a los costos que conforman el diagnostico, el 77,36% de los costos totales están dados por la ecografía abdominal (10,41%), el TAC de Abdomen (11,55%), la RMN de Abdomen (36,96%) y el Eco Doppler hepático (18,44%). Costo ajustado por índice.

ι, El costo para el evento trasplante hepático de primer año se estimó tomando como base la tarifa del procedimiento desde el manual Tarifario ISS.<sup>30</sup> Luego, en base a comunicación de expertos se consideró que dicho valor representa aproximadamente el 75% del costo total anual de un paciente trasplantado, el resto del costo se reparte en medicamentos, prácticas de laboratorio y otros estudios ambulatorios posteriores a la realización del procedimiento durante el primer año. De manera similar, se asumió que el costo del segundo año y consecutivos para un paciente trasplantado representa aproximadamente el 25% del costo del evento trasplante hepático de primer año.

Esto significa que para el valor basal del tratamiento se tomó  $1 \times C40594 + 1 \times C40595 + 1 \times C40596 + 3 \times C40597 + 13,33 \times C40598$ . Costo ajustado por índice.

λ, El principal recurso esta dado por el Factor Estimulante de Colonias, que representa el 68,22%. El evento fue actualizado por inflación.

Perspectiva: (1) Seguridad social, (2) Sector privado

reportó una probabilidad de 0,41 (CI95% de 0,32 a 0,49) para el primer año y segundo y luego 0,19 (0,14-0,23). De igual forma, la probabilidad de trasplante hepático a muerte por causa hepática podría ser menor a la descrita por Shepherd de acuerdo a datos estadounidenses reportados por Thuluvath y col.<sup>51</sup> En cuanto a las probabilidades de realización de un trasplante dada la presencia de cirrosis descompensada o hepatocarcinoma se priorizó describir la información reportada en el panel de expertos. Alternativamente otro dato informativo podría ser el reportado por Razavi y col en 2013.<sup>52</sup>

En relación con los costos, las nuevas drogas para el manejo de la hepatitis C ejercieron una presión importante en los sistemas de salud del mundo, dada su alta eficacia y costo.<sup>53</sup> Existe muy poca información en nuestra región.<sup>54</sup> Un estudio del costo de los nuevos tratamientos en 30 países incluyó solamente a Brasil y concluyó que los precios eran muy variables en el mundo y poco asequibles. Brasil logró incorporar estas drogas un 90% menos costosas que el precio de lista en EE.UU, e incluyó a sofosbuvir y a daclastavir en colaboraciones productivas para la producción local de las mismas.<sup>55</sup> No hemos identificados trabajos publicados específicos en la región. Se debe destacar

como fortaleza la construcción de planillas de microcosteo para cada uno de los eventos asociados a la enfermedad y para los efectos adversos de los tratamientos farmacológicos evaluados. Con ello se logró una mayor precisión en las estimaciones de costos pertinentes, para la que se requirió un elevado grado de detalle en cuanto a cantidades, tasas de uso y costos unitarios o tarifas para todos los recursos sanitarios involucrados. Las estimaciones de costos fueron expresadas tanto en moneda local (a marzo de 2018), como en dólares internacionales según PPA. Las cantidades y tasas de uso se obtuvieron mediante consulta a expertos clínicos, y fueron validadas por la literatura médica.

Sin embargo, se debe aclarar que al realizar el análisis se han identificado ciertas limitaciones con relación a los datos epidemiológicos, como fue la escasa cantidad de estudios con datos de prevalencia e incidencia, encontrándose solo unos pocos trabajos basados en estimaciones o proyecciones locales, y la ausencia de información sistematizada por parte de los países bajo estudio, donde la mayoría de las veces los datos provenían de estudios en bancos de sangre locales. Los costos indirectos no fueron incluidos en este relevamiento.

**Tabla 4 – Regímenes de medicamentos, eventos de salud y costos de efectos adversos, en dólares internacionales ajustados por PPA, 2018.**

| Regímenes de drogas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Argentina  |            | Colombia   | Uruguay    | Venezuela    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|--------------|
| PTV + OBV + R + Dasabuvir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | (1)        | (2)        | (1)        | (1)        | (2)          |
| Valor Diario                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | \$ 774     | \$ 774     | \$ 367     | ND         | \$ 2.095     |
| Valor Anual (12 sem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | \$ 65.023  | \$ 65.023  | \$ 30.790  | ND         | \$ 175.984   |
| Valor Anual (24 sem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | \$ 130.045 | \$ 130.045 | \$ 61.579  | ND         | \$ 351.968   |
| Valor Anual (48 sem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -          | -          | -          | -          | -            |
| SOF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |            |            |            |              |
| Valor Diario                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | \$ 319     | \$ 319     | ND*        | ND**       | \$ 751       |
| Valor Anual (12 sem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | \$ 26.761  | \$ 26.761  | ND*        | ND**       | \$ 63.082    |
| Valor Anual (24 sem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | \$ 53.522  | \$ 53.522  | ND*        | ND**       | \$ 126.163   |
| Valor Anual (48 sem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -          | -          | -          | -          | -            |
| Peg-IFN $\alpha$ -2b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |            |            |            |              |
| Valor Semanal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | \$ 604     | \$ 604     | ND         | ND**       | \$ 163       |
| Valor Anual (12 sem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | \$ 7.252   | \$ 7.252   | ND         | ND**       | \$ 13.711    |
| Valor Anual (24 sem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | \$ 14.505  | \$ 14.505  | ND         | ND**       | \$ 27.423    |
| Valor Anual (48 sem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | \$ 29.009  | \$ 29.009  | ND         | ND**       | \$ 54.846    |
| RBV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |            |            |            |              |
| Valor Diario                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | \$ 15      | \$ 15      | \$ 2       | ND**       | \$ 106       |
| Valor Anual (12 sem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | \$ 1.286   | \$ 1.286   | \$ 178     | ND**       | \$ 8.879     |
| Valor Anual (24 sem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | \$ 2.572   | \$ 2.572   | \$ 356     | ND**       | \$ 17.758    |
| Valor Anual (48 sem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | \$ 5.144   | \$ 5.144   | \$ 711     | ND**       | \$ 35.517    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Argentina  |            | Colombia   | Uruguay    | Venezuela    |
| Eventos de salud                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |            |            |            |              |
| Fibrosis leve                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | \$ 179     | \$ 261     | \$ 597     | \$ 487     | \$ 825       |
| Fibrosis moderada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | \$ 170     | \$ 235     | \$ 580     | \$ 682     | \$ 717       |
| Fibrosis severa (cirrosis compensada)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | \$ 538     | \$ 761     | \$ 1.541   | \$ 959     | \$ 1.957     |
| Recuperación. No HCV. Historia de fibrosis leve                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | \$ 79      | \$ 108     | \$ 354     | \$ 242     | \$ 483       |
| Recuperación. No HCV. Historia de fibrosis moderada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | \$ 106     | \$ 140     | \$ 370     | \$ 452     | \$ 533       |
| Recuperación. No HCV. Historia de fibrosis severa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | \$ 445     | \$ 597     | \$ 680     | \$ 375     | \$ 1.026     |
| Cirrosis descompensada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | \$ 8.990   | \$ 13.089  | \$ 12.045  | \$ 14.697  | \$ 46.335    |
| HCC (primer año)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | \$ 2.787   | \$ 3.182   | \$ 4.320   | \$ 6.804   | \$ 17.067    |
| HCC (años subsiguientes)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | \$ 1.138   | \$ 705     | \$ 2.284   | \$ 6.056   | \$ 17.284    |
| Trasplante hepático (primer año)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | \$ 39.563  | \$ 53.898  | \$ 231.682 | \$ 122.540 | \$ 1.678.496 |
| Trasplante hepático (años subsiguientes)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | \$ 1.171   | \$ 1.275   | \$ 57.920  | \$ 33.472  | \$ 13.485    |
| Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |            |            |            |              |
| Anemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | \$ 385     | \$ 410     | \$ 144     | \$ 833     | \$ 564       |
| Rash                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | \$ 17      | \$ 22      | \$ 18      | \$ 35      | \$ 99        |
| Depresión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | \$ 464     | \$ 544     | \$ 723     | \$ 1.053   | \$ 4.494     |
| Neutropenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | \$ 819     | \$ 850     | \$ 2.338   | \$ 3.482   | \$ 5.246     |
| Trombocitopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | \$ 1.342   | \$ 1.387   | \$ 468     | \$ 1.222   | \$ 2.840     |
| <p>Notas. “ND” Precios no disponibles en el país. “ND*” Precio no disponible en el país pero droga recomendada en combinación con otras drogas según “Vía clínica para el tratamiento de hepatitis C crónica” - Colombia Marzo 2017.<sup>35</sup> “ND**” Precio no disponible en el país, pero droga recomendada en combinación con otras drogas según “Tratamiento de la Infección por el Virus de la Hepatitis C” - Fondo Nacional de Recursos - Uruguay enero 2017.<sup>36</sup></p> <p>Perspectiva: (1) Seguridad social, (2) Sector privado.</p> |            |            |            |            |              |

## Conclusiones

La hepatitis C es frecuente en América Latina y su manejo impone un importante costo a los sistemas de salud, sobre todo a la luz de la disponibilidad de nuevos tratamientos que prácticamente pueden erradicar la enfermedad. Se aportan en el presente trabajo datos epidemiológicos y económicos de interés para eventuales evaluaciones económicas o para la toma de decisiones sanitarias.

## Aprobación ética

No aplica ya que se trata de información secundaria. Todos los expertos hepatólogos que participaron del panel Delphi dieron por escrito su consentimiento para la publicación.

## Financiamiento

El laboratorio AbbVie financió el presente relevamiento de datos a través de un subsidio independiente. El laboratorio no tuvo injerencia en el análisis o interpretación de la información ni en la preparación del manuscrito. Todos los autores tuvieron acceso completo a la totalidad de la información.

## Destacados

La infección crónica por el virus de la hepatitis C representa una condición prevalente en nuestra región y constituye una de las principales causas de cirrosis y de hepatocarcinoma. Sin embargo, existen escasos estudios reportados sobre los costos asociados a

su manejo diagnóstico y terapéutico y la epidemiología específica según país.

Este trabajo aporta información sobre aspectos epidemiológicos y sobre la economía del manejo de la hepatitis C y sus consecuencias, a través de técnicas de micro-costeo e incluye las visiones de expertos hepatólogos regionales al respecto. La metodología empleada permite la reproducibilidad para otros escenarios y bajo diferentes perspectivas de financiación. La búsqueda de información en las principales bases de literatura médica fue realizada de forma exhaustiva.

Este trabajo aporta información sobre aspectos epidemiológicos y sobre la economía del manejo de la hepatitis C y sus consecuencias, a través de técnicas de micro-costeo e incluye las visiones de expertos hepatólogos regionales al respecto. La metodología empleada permite la reproducibilidad para otros escenarios y bajo diferentes perspectivas de financiación. La búsqueda de información en las principales bases de literatura médica fue realizada de forma exhaustiva.

## Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Andrés Pichón Riviere, al licenciado Joaquín Caporale, y a Daniel Comandé, bibliotecario del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, por su ayuda en las búsquedas informáticas.

## REFERENCIAS

- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):107–115.
- Petruzziello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824.
- Szabo SM, Bibby M, Yuan Y, et al. The epidemiologic burden of hepatitis C virus infection in Latin America. *Ann Hepatol*. 2012;11(5):623–635.
- Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *J Clin Microbiol*. 2015;53(3):967–972.
- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(S1):S21–S29.
- Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2005;9(3):383–398.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463–472.
- Hu K-Q, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the united states. *Hepatology*. 1999;29(4):1311–1316.
- Serfaty L, Aumaitre H, Chazouillères O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(5):1435–1440.
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584.
- Morriso F. Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2013;19(18):2793.
- Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, retreatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(17). i-xii, 1-210.
- EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55(2):245–264.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207–1217.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405–2416.
- Taieb V, Pacou M, Ho S, et al. A network meta-analysis to compare simeprevir with boceprevir and telaprevir in combination with peginterferon- $\alpha$  and ribavirin in patients infected with genotype 1 Hepatitis C virus. *J Med Econ*. 2015;18(10):787–796.
- EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199–236.
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1483–1493.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;374(9956):1756–1765.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211–221.
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1594–1603.
- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1983–1992.
- Keating GM. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: a review in chronic HCV genotype 4 infection. *Drugs*. 2016;76(12):1203–1211.
- Boyd SD, Tracy L, Komatsu TE, et al. US FDA perspective on Elbasvir/Grazoprevir treatment for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection. *Clin Drug Investig*. 2017;37(4):317–326.
- Papudesu C, Kottlil S, Bagchi S. Elbasvir/grazoprevir for treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int*. 2016;11(2):152–160.
- Bonaventura A, Montecucco F. Sofosbuvir/velpatasvir: a promising combination. *World J Hepatol*. 2016;8(19):785.
- Grebely J, Dore GJ, Zeuzem S, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving opioid substitution therapy: analysis of Phase 3 ASTRAL trials. *Clin Infect Dis*. 2016;63(11):1479–1481.
- Mir F, Kahveci AS, Ibdah J, Tahan V. Sofosbuvir/velpatasvir regimen promises an effective pan-genotypic hepatitis C virus cure. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:497–502.
- Lamb YN. Glecaprevir/Pibrentasvir: first global approval. *Drugs*. 2017;77(16):1797–1804.
- Ministerio de Salud Gobierno de Colombia. *Tarifario ISS*. 2001.
- International Monetary Fund. World Economic Outlook Database. <https://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2017/02/weodata/index.aspx>; 2018. Accessed March, 2018.
- (WHO). WHO. Global Health Expenditure Database. <http://apps.who.int/nha/database/Select/Indicators/en>; 2018. Accessed March, 2018.
- Alfabeta G. Precios de Medicamentos Argentina. <http://www.alfabeta.net/home/>; 2018. Accessed Febrero, 2018.
- Ministerio de Salud Gobierno de Colombia. Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) - Consulta Pública de Precios de Medicamentos en la Cadena de Comercialización - Circular 2 de 2012 - Publicación de Precios Reportados 2018. <http://web.sispro.gov.co/>; 2018. Accessed April, 2018.
- Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud. *Via clínica para el tratamiento de la Hepatitis C*. 2017.
- Fondo Nacional de Recursos. *Tratamiento De La Infección Por El Virus De La Hepatitis C*. Normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos; 2017.
- The World Bank. Official exchange rate 2015. <https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.FCRF>. Accessed December, 2015.
- Banco Central de Venezuela. <http://www.bcv.org.ve/c5/dicom/dicom-01.asp>; 2018. Accessed April, 2018.
- The Billion Prices Project - Daily price indices, monthly, and annual inflation rates for Argentina. <http://www.thebillionpricesproject.com/datasets/>; 2018. Accessed Febrero, 2018.
- Dapartamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) Gobierno de Colombia Índice de Precios al Consumidor -IPC- Base 2008. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/precios-y-costos/indice-de-precios-al-consumidor-ipc>; 2018. Accessed Febrero, 2018.
- Instituto Nacional de Estadística Gobierno de Uruguay Índice de Precios del Consumo. <http://inecub.uy/indice-de-precios-al-consumo>; 2018. Accessed Febrero, 2018.
- Santos O, Gomez A, Vizcaino V, Casas MC, Ramirez MDP, Olaya P. [Hepatitis C virus genotypes circulating in Colombia]. *Biomedica*. 2017;37(1):22–27.

43. Maaroufi A, Vince A, Himatt SM, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus in select countries-volume 4. *J Viral Hepat*. 2017;24(Suppl 2):8–24.
44. Alonso M, Gutzman A, Mazin R, Pinzon CE, Reveiz L, Ghidinelli M. Hepatitis C in key populations in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Int J Public health*. 2015;60(7):789–798.
45. Debes JD, Chan AJ, Balderramo D, et al. Hepatocellular carcinoma in South America: evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver Int*. 2018;38(1):136–143.
46. Caicedo LA, Delgado A, Garcia VH, et al. Liver transplantation in hepatitis C-infected patients: experience from a South American transplant center. *Transplant Proc*. 2018;50(2):493–498.
47. Ridruejo E, Bessone F, Daruich JR, et al. Hepatitis C virus infection in Argentina: Burden of chronic disease. *World J Hepatol*. 2016;8(15):649–658.
48. Deuffic-Burban S, Obach D, Canva V, et al. Cost-effectiveness and budget impact of interferon-free direct-acting antiviral-based regimens for hepatitis C treatment: the French case. *J Viral Hepat*. 2016;23(10):767–779.
49. Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007;11(11):1–205, iii.
50. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(3):280–288, 288.e281.
51. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999–2008. *Am J Transplant*. 2010;10(4 Pt 2):1003–1019.
52. Razavi H, ElKhoury AC, Elbasha E, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*. 2013;57(6):2164–2170.
53. Kamal-Yanni M. Hepatitis C drug affordability. *Lancet Glob Health*. 2015;3(2):e73–e74.
54. Iyengar S, Tay-Teo K, Vogler S, et al. Prices, costs, and affordability of new medicines for hepatitis C in 30 countries: an economic analysis. *PLoS Med*. 2016;13(5):e1002032.
55. da Fonseca EM, Shadlen K, Bastos FI. Brazil's fight against hepatitis C - universalism, local production, and patents. *N Engl J Med*. 2019;380(7):605–607.