



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 014-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS COMBINADOS DE
ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA PARA EL TRATAMIENTO DE
INFECCION CRÓNICA POR EL VIRUS DE HEPATITIS C**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Marzo, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Jessica Beltrán Puerta - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de esquemas combinados de antivirales de acción directa para el tratamiento de infección crónica por el Virus de Hepatitis C Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 014–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS



AASLD American Association for the Study of Liver Diseases
 CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

DAA Antiviral de acción directa

EA Eventos Adversos

EAS Eventos Adversos Serios

EASL European Association for the Study of Liver

ETS Evaluación de Tecnología Sanitaria

FDA Food and Drug Administration

GPC Guías de Práctica Clínica

GRADE Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation

IFN Interferón

IFN-PEG Interferón pegilado

IC Intervalo de confianza

IDSA Infectious Diseases Society of America

IETSI Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

LAASL Latin American Association for the Study of the Liver

MA Meta-Análisis

NICE National Institute for Health and Care Excellence

NMA Network Meta-analysis/ Meta-análisis en red

OMS Organización Mundial de la Salud

RBV Ribavirina

RS Revisión Sistemática

RVS Respuesta virológica sostenida

SMC Scottish Medicines Consortium



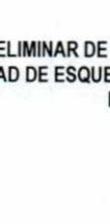
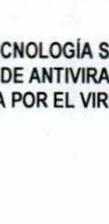
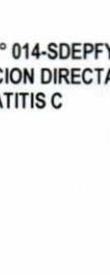
DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 014-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS COMBINADOS DE ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA PARA EL TRATAMIENTO DE
INFECCION CRÓNICA POR EL VIRUS DE HEPATITIS C

TRIP Translating Research into Practice

VHC Virus de la Hepatitis C



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO.....	6
	II. INTRODUCCIÓN.....	10
	A. ANTECEDENTES.....	10
	B. ASPECTOS GENERALES.....	13
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS.....	14
	III. METODOLOGIA.....	19
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	19
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	19
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	20
	IV. RESULTADOS.....	21
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	22
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	23
	i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	23
	ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	26
	V. DISCUSIÓN.....	29
	VI. CONCLUSIONES.....	32
	VII. RECOMENDACIONES.....	33
	ANEXO N°01 A.....	40
	ANEXO N° 01 B.....	43
	ANEXO 2: Reporte de Evidencias N° 1.....	47

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La infección crónica por el virus de hepatitis C continúa siendo responsable de gran carga de enfermedad a nivel mundial. Anualmente, se registran 185 millones de casos a nivel global, de los cuales alrededor de 704,000 fallecen principalmente debido a las complicaciones de la enfermedad, como falla hepática, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.
- El tratamiento para la hepatitis C crónica ha evolucionado rápidamente, llegando a ser altamente eficaz. La eficacia del tratamiento se mide a través de la respuesta virológica sostenida (i.e. carga viral no detectable a las 12 - 24 semanas después de haber completado la última dosis del tratamiento). El tratamiento recomendado solía ser el esquema combinado de peginterferón más ribavirina con el que se consigue una respuesta virológica sostenida entre el 40-50% de los casos en los pacientes infectados con el VHC genotipo 1. En los últimos años, se introdujeron nuevas drogas como los antivirales de acción directa de primera generación (i.e. telaprevir y boceprevir) y de segunda generación (i.e. sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, entre otros). Con los esquemas combinados de antivirales de acción directa se ha logrado alcanzar mayor eficacia (RVS >90%), menor frecuencia de eventos adversos, menor duración de tratamiento y mayor tolerabilidad en comparación con esquemas que contienen interferón y ribavirina.
- En el 2016, el IETSI evaluó y aprobó el uso de esquemas combinados de DAAs con interferón y ribavirina (i.e. telaprevir/IFN-PEG/RBV y simeprevir/IFN-PEG/RBV), que correspondían a los medicamentos disponibles en el mercado en el momento en que fueron solicitados por los médicos especialistas de la institución. Sin embargo, a la fecha, varios esquemas combinados de antivirales de acción directa, libres de interferón se comercializan en nuestro medio. Los esquemas combinados de DAAs son aún más eficaces (RVS >96%), lo que representa una oportunidad de atender a una necesidad establecida de tratamiento de nuestros pacientes con infección crónica por el VHC.
- Sin embargo, la decisión terapéutica es compleja, pues para la elección del tratamiento se debe considerar múltiples factores, que incluyen el genotipo del VHC y la presencia de mutaciones, el estadio de daño hepático, en caso de cirrosis si es que ésta se encuentra descompensada, la posible adición de ribavirina al esquema elegido y el historial de tratamiento recibido por el paciente. Además, el acceso al tratamiento con antivirales de acción directa se ve limitado por su alto costo.



- Asimismo, al seleccionar un esquema de tratamiento combinado de antivirales de acción directa, se debe considerar que, al ser medicamentos con poco tiempo de comercialización, todavía no se conoce a cabalidad su perfil de seguridad. En ese sentido, en la vigilancia post-comercialización se han reportado alertas de seguridad de eventos adversos como falla hepática y reactivación de la infección por virus de la hepatitis B que no se habían evidenciado en los ensayos clínicos.
- Por la complejidad del abordaje terapéutico y ante la necesidad de los pacientes, los médicos especialistas solicitaron una Guía de Práctica Clínica para el manejo de la infección crónica por hepatitis C. De acuerdo a la normativa nacional e institucional, debido a la rigurosidad metodológica, la elaboración de dicha guía tomaría no menos de 6 meses. De manera que, para poder dar una respuesta rápida ante una necesidad urgente, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia y la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Otras Tecnologías del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias conjuntamente con los médicos especialistas, elaboraron el Reporte de Evidencia N° 1: "Recomendaciones para el tratamiento de la Infección Crónica por Hepatitis C". Dicho documento tiene como objetivo emitir recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C, y precede a la Guía de Práctica Clínica que actualmente se encuentra en proceso de elaboración.
- Como parte del desarrollo del Reporte de Evidencia N° 1 "Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C" se realizó una reunión con los médicos especialistas de la institución en la que se decidió que el reporte es aplicable en los pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 con las siguientes características:
 - o Pacientes con cirrosis hepática que no han recibido tratamiento previo;
 - o Pacientes con fracaso a tratamiento previo con interferón pegilado más ribavirina; y
 - o Pacientes con contraindicaciones para recibir tratamiento con interferón pegilado más ribavirina.
- Para el Reporte de Evidencia N° 1, se realizó una búsqueda de la literatura de Guías de Práctica Clínica sobre el manejo terapéutico de la infección crónica por VHC, se incluyó la "Guía OMS para el detección, manejo y tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C" del 2016, en base a la calidad de la misma y al cumplimiento de los criterios de elegibilidad pre-establecidos. Luego, se realizó un análisis de aplicabilidad del que se concluye que existen varias posibilidades de tratamiento con similar eficacia para una





misma condición, y con algunas diferencias en el perfil de seguridad de acuerdo a las características de la enfermedad del paciente. Asimismo, en base a un análisis del contexto se llegó a la conclusión que nos encontramos ante dos escenarios posibles con respecto a la disponibilidad de medicamentos. En primer lugar, se encuentra el escenario de adquisición de medicamentos antivirales de acción directa a través del Fondo Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud, que corresponde al escenario ideal; y en segundo lugar la adquisición de medicamentos antivirales de acción directa en el mercado nacional.



- En ese sentido, en el escenario de adquisición de medicamentos a través del Fondo Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud, el Reporte de Evidencia N° 1 "Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C" recomienda que:

- 
- o En los pacientes con infección por VHC genotipo 1 sin cirrosis se recomienda Ledipasvir/Sofosbuvir por 12 semanas. El tratamiento se puede acortar a 8 semanas en pacientes sin tratamiento previo si la carga viral (RNA VHC) es menor a seis millones (6.8log) IU/mL (la duración del tratamiento debe acortarse con precaución).
 - o En pacientes con infección por VHC genotipo 1 con cirrosis se recomienda Ledipasvir/Sofosbuvir más ribavirina por 12 semanas. Pero, si el contero de plaquetas es menor a $75 \times 10^3/\mu\text{l}$ se debe dar Ledipasvir/Sofosbuvir más ribavirina por 24 semanas.

Este esquema debe ser prescrito sólo en personas con cirrosis compensada.



- En el caso que los pacientes presenten falla renal (tasa de filtración glomerular $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) se recomienda:

- o En los pacientes con infección por VHC genotipo 1a sin cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 12 semanas. En pacientes con cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 24 semanas. En los pacientes con infección por VHC genotipo 1b sin cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir por 12 semanas. En pacientes con cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 12 semanas.

Este esquema debe ser prescrito sólo en personas con cirrosis compensada.

- En tanto los procesos administrativos de registro y los procesos logísticos de compra de antivirales de acción directa por el Fondo Estratégico OPS se lleven a cabo en el mediano plazo, es necesario asegurar la disponibilidad de tratamientos en el corto plazo con medicamentos existentes en el mercado nacional, por lo que se recomienda:

- o En los pacientes con infección por VHC genotipo 1a sin cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 12 semanas. En pacientes con cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 24 semanas. En los pacientes con infección por VHC genotipo 1b sin cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir por 12 semanas. En pacientes con cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 12 semanas.

Este esquema debe ser prescrito sólo en personas con cirrosis compensada.

- En el caso que los pacientes presenten potenciales interacciones medicamentosas con el esquema ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir con/sin ribavirina, se recomienda:

- o En los pacientes con infección por VHC genotipo 1 sin cirrosis se recomienda daclatasvir/sofosbuvir por 12 semanas. En pacientes con cirrosis se recomienda daclatasvir/sofosbuvir más ribavirina por 12 semanas.

Este esquema debe ser prescrito sólo en personas con cirrosis compensada.

- El presente dictamen expone la evidencia de la eficacia y seguridad del uso de esquemas combinados de antivirales de acción directa (DAA) para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), presentada en el Reporte de Evidencia N° 1 "Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C". Adicionalmente, se extienden algunos aspectos de la evidencia complementando lo presentado en dicho Reporte de Evidencia.

- Por lo descrito, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso fuera del petitorio de ledipasvir /sofosbuvir ± ribavirina, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir ± ribavirina; y daclatasvir/sofosbuvir ± ribavirina, de acuerdo a los descrito en el Reporte de evidencia N°1: "Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C".



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evidencia de la eficacia y seguridad del uso de esquemas combinados de antivirales de acción directa (DAA) para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), presentada en el Reporte de Evidencia N° 1 “Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C”.



Siguiendo la Directiva N° 03-IETSI-ESSALUD-2016, los médicos especialistas presentaron a la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, expedientes solicitando la autorización de uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para el tratamiento de la hepatitis C.



El número de productos farmacéuticos a evaluar y la diversidad de las características de los pacientes que inspiraron las solicitudes evidenciaron la necesidad de abordar el manejo terapéutico de una manera integral, por lo que, mediante la Carta N°361-DETS-IETSI-ESSALUD-2016, el Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías en Salud remite expedientes que solicitan medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C, a fin de ser considerados en la elaboración de la Guía de Práctica clínica para el tratamiento de Hepatitis C.



La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia inició la elaboración de Guía de Práctica Clínica para el manejo de la infección crónica por hepatitis C. En tanto esté terminada la guía de acuerdo a los estándares de calidad que exigen la normativa nacional e institucional, los médicos especialistas en Gastroenterología, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia y la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Otras Tecnologías del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias el del IETSI elaboraron en forma conjunta el Reporte de Evidencia N°1: “Recomendaciones para el tratamiento de la Infección Crónica por Hepatitis C”, que será reemplazado por la GPC mencionada inicialmente.

Así, en respuesta, mediante la Carta N° 121-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2017 la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI, envía el Informe N° 056-D-GPCFVyTV/2017 adjuntando el Reporte de Evidencias N° 1: “Recomendaciones para el tratamiento de infección Crónica por Hepatitis C” (1), realizado con el objetivo de contar con recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipo 1.

Proceso de elaboración del Reporte de Evidencia N° 1

En el proceso de elaboración del Reporte de Evidencia N° 1: "Recomendaciones para el tratamiento de la Infección Crónica por Hepatitis C", se realizaron reuniones técnicas con los médicos especialistas de la institución. Éstos reiteraron que la infección por hepatitis C representa un problema de salud importante para la población que atienden y recalcaron la demanda de dichos pacientes. Asimismo, identificaron los grupos de pacientes que actualmente consideran requieren tratamiento con los nuevos esquemas con DAAs:

Pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 con las siguientes características:

- Pacientes con cirrosis hepática que no han recibido tratamiento previo;
- Pacientes con fracaso a tratamiento previo con interferón pegilado más ribavirina;
- Pacientes con contraindicaciones para recibir tratamiento con interferón pegilado más ribavirina.

En el presente dictamen se evalúa el uso fuera del petitorio de los DAAs: ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirina; daclatasvir/sofosbuvir ± ribavirina; y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir ± ribavirina, de acuerdo a las recomendaciones de dicho documento, según las siguientes preguntas PICO:

P	Población: Pacientes adultos con diagnóstico de infección crónica por el virus de la hepatitis C, genotipo 1, con cirrosis hepática compensada, sin tratamiento previo con IFN-PEG/RBV.
I	Intervención: <ul style="list-style-type: none"> • Ledipasvir + sofosbuvir ± ribavirina • Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina • Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir ± ribavirina
C	Comparadores: <ul style="list-style-type: none"> • Peginterferón alfa 2a + ribavirina • Telaprevir + peginterferón alfa 2a + ribavirina • Simeprevir + peginterferón alfa 2a + ribavirina
O	Desenlaces clínicos: <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta virológica sostenida • Mortalidad • Eventos adversos, eventos adversos serios

P	Población: Pacientes adultos con diagnóstico de infección crónica por el virus de la hepatitis C, genotipo 1, con fracaso a tratamiento previo con IFN-PEG/RBV.
I	Intervención: <ul style="list-style-type: none"> • Ledipasvir + sofosbuvir ± ribavirina • Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina • Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir ± ribavirina
C	Comparadores: <ul style="list-style-type: none"> • Peginterferón alfa 2a + ribavirina • Telaprevir + peginterferón alfa 2a + ribavirina • Simeprevir + peginterferón alfa 2a + ribavirina
O	Desenlaces clínicos: <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta virológica sostenida • Mortalidad • Eventos adversos, eventos adversos serios

P	Población: Pacientes adultos con diagnóstico de infección crónica por el virus de la hepatitis C, genotipo 1, sin tratamiento previo con IFN-PEG/RBV, con cirrosis hepática compensada, con contraindicaciones para recibir tratamiento con IFN-PEG/RBV.
I	Intervención: <ul style="list-style-type: none"> • Ledipasvir + sofosbuvir ± ribavirina • Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina • Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir ± ribavirina
C	Comparadores: No hay comparador en el peticionario de EsSalud
O	Desenlaces clínicos: <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta virológica sostenida • Mortalidad • Eventos adversos, eventos adversos serios



B. ASPECTOS GENERALES

La infección crónica por el VHC continúa siendo un problema de salud pública, registrándose anualmente más de 185 millones de casos a nivel mundial (2) de los cuales aproximadamente 704,000 pacientes fallecen por las complicaciones asociadas (3). Del 15 al 45% de los pacientes con infección aguda hacen resolución espontánea sin tratamiento y rara vez presentan falla hepática. En el resto de los pacientes (55-85%), la infección suele progresar a la forma crónica, presentando fibrosis hepática progresiva, que va del estadio F0 hasta el estadio F4 o cirrosis hepática (15-30%). Los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar complicaciones como la descompensación de la cirrosis (25%) y tienen un riesgo de 2-4% por año de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC). Finalmente, las complicaciones de la infección por el VHC pueden llevar a la falla hepática, a requerir de un trasplante hepático o conllevar a la muerte del paciente (4).

En el Perú, la prevalencia de infección crónica por el VHC no se conoce con exactitud, sin embargo, de acuerdo a algunos estudios no poblacionales realizados en el país se ha estimado entre 0.25% a 1% aproximadamente (5-7), con una tasa de mortalidad por HVC de 0.04 por 100 000 habitantes (6). En cuanto al CHC, en un estudio realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), se estimó que del total de pacientes con diagnóstico de CHC, el 24.9% tenía infección por VHC (16.6% con infección sólo por el VHC y 8.3% tenían co-infección con VHB)(8).

En los últimos años, el tratamiento para la infección crónica por VHC ha evolucionado sustancialmente hasta poder ser considerada como una infección viral curable. La eficacia del tratamiento se mide a través de la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como carga viral no detectable a las 12 a 24 semanas después de haber completado la última dosis del tratamiento. En estudios de seguimiento a largo plazo, la RVS ha demostrado concordancia con una cura definitiva en más del 90% de los casos (9). Así, con la terapia combinada con peginterferón más ribavirina (IFN-PEG/RBV) se lograba una RVS del 40-50% de los casos de infección con VHC genotipo 1 (10). Actualmente, luego de la introducción de los antivirales de acción directa (DAA), los nuevos esquemas han mejorado la eficacia (RVS >90%). Los nuevos esquemas combinados de DAA, además tienen menor duración de tratamiento, mejor tolerabilidad y menor frecuencia de eventos adversos.

En ese sentido en el 2016, el IETSI evaluó y aprobó el uso de esquemas que incluían DAA de primera y segunda generación como telaprevir y simeprevir, que fueron solicitados por los médicos especialistas de la institución y que eran los que se encontraban disponibles en el mercado nacional en el momento de la evaluación. Así, tomando en cuenta que telaprevir y simeprevir tenían mayor eficacia comparado a la



terapia dual se aprobaron en el caso de pacientes con falla a tratamiento previo con IFN-PEG/RBV en el caso de telaprevir (11), y en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1b, con o sin tratamiento previo en el caso de simeprevir (12). Sin embargo, los avances en el tratamiento para la hepatitis C crónica han permitido la introducción de esquemas aún más eficaces, como los esquemas combinados de antivirales de acción directa, libres de interferón.

En vista de que actualmente se encuentran disponibles en el mercado varios esquemas libres de interferón, y ante la complejidad de la decisión terapéutica que permita una respuesta óptima a la necesidad de los pacientes en el presente dictamen, evalúa el uso fuera del petitorio de ledipasvir + sofosbuvir ± ribavirina; daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirina y de ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir ± ribavirina, que corresponden a los medicamentos incluidos en las recomendaciones del Reporte de Evidencia N°1: "Recomendaciones para el tratamiento de la Infección Crónica por Hepatitis C".

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

OMBITASVIR, PARITAPREVIR, Y RITONAVIR + DASABUVIR

Ombitasvir, paritaprevir, y ritonavir + dasabuvir (VIEKIRA PAK®), combina tres DAAs con ritonavir que no es activo contra la HCV, sino que es un inhibidor de CYP3A por lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de paritaprevir que a su vez es un inhibidor de proteasa NS3/4a necesario para la replicación del VHC. Ombitasvir es un inhibidor NS5A, que es esencial para la replicación del RNA del virus y el ensamblaje del virión y dasabuvir es un inhibidor de polimerasa no-nucleósido NS5B, que es esencial para la replicación viral.

El esquema combinado ombitasvir, paritaprevir, y ritonavir + dasabuvir con o sin ribavirina cuenta con aprobación por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) desde el 2014, y está indicada para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el VHC genotipo 1, incluyendo a pacientes con cirrosis hepática compensada. No se recomienda para pacientes con cirrosis descompensada. (13).

En relación a la seguridad, la FDA ha realizado alertas de elevación de las enzimas hepáticas, que deben ser monitorizadas de manera cercana y de las posibles interacciones medicamentosas con el uso concomitante de ombitasvir, paritaprevir, y ritonavir + dasabuvir y otras drogas que pueden resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potenciales, algunas de las cuales pueden llevar a la pérdida del efecto terapéutico de Ombitasvir, paritaprevir, y ritonavir + dasabuvir. Así, ombitasvir, paritaprevir, y ritonavir + dasabuvir está contraindicado en pacientes con

falla hepática severa, en caso de coadministración de drogas que sean altamente dependientes de CYP3A para ser eliminados, que sean inductores fuertes de CYP3A y CyP2C8, y de inhibidores fuertes de CYP2C8. Asimismo, está contraindicado en casos de hipersensibilidad a ritonavir, y cuando es administrado con ribavirina aplican todas las contraindicaciones de la ribavirina. Por ello, en caso de seleccionar este esquema como tratamiento se debe consultar exhaustivamente la lista de medicamentos prescritos a los pacientes antes y durante el tratamiento en busca de potenciales interacciones medicamentosas. No requiere ajustar la dosis en caso de falla renal.

En relación a los eventos adversos (EA) del uso de Ombitasvir, paritaprevir, y ritonavir + dasabuvir más RBV, los más frecuentemente reportados (>20%) fueron fatiga y náuseas.

No se han realizado estudios controlados en gestantes. Si se usa con RBV, además está contraindicado en gestantes y en hombres cuya pareja se encuentra embarazada.

Ombitasvir, paritaprevir and ritonavir cuenta con aprobación comercial por la EMA como Viekirax ®, desde el 2015, y está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (14).

LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR (HARVONI®)

Ledipasvir (Harvoni ®) es un inhibidor NS5A y sofosbuvir es un inhibidor polimerasa NS5B pangenotípico.

En el año 2014, fue aprobado por EMA como Harvoni 90mg/400mg ®, indicada como tratamiento para la hepatitis C crónica en adultos(15). En el año 2014, fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos como una alternativa de tratamiento para pacientes con diagnóstico de infección crónica por HVC con o sin RBV.

La FDA ha emitido alertas de bradicardia sintomática en caso se administre con amiodarona. Por lo que, no se recomienda el uso de Harvoni ® concomitante con amiodarona. Los eventos adversos más frecuentes (>10%) son fatiga, cefalea, astenia. No existe una dosis recomendada para pacientes con falla renal severa o enfermedad renal terminal.

Asimismo, el uso de sofosbuvir se limita a pacientes con una tasa de filtración glomerular >30mL/min/1.73m² pues no se ha establecido su seguridad para pacientes con falla renal severa o en hemodiálisis.



DACLATASVIR (DAKLINZA ®)

Daclatasvir es un inhibidor de NS5A, que es una proteina esencial para la replicación viral. Está indicado en combinación con sofosbuvir, con o sin RBV, para el tratamiento de pacientes con infección crónica VHC. Antes de utilizar daclatasvir se debería realizar una prueba de resistencia NS5A (Polimorfismos NS5A en M28, Q30, L31 y Y93) en pacientes con genotipo 1a con cirrosis.

Está contraindicado si se usa inductores fuertes de CYP3A incluyendo fenitoína, carbamazepina, rifampicina. Produce bradicardia si se administra concomitantemente con amiodarona por el uso de sofosbuvir. Por lo que no se recomienda su uso concomitante con amiodarona. Los EA más frecuentes son fatiga, cefalea, náuseas y anemia.

En el año 2015, fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos como una alternativa de tratamiento para pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica. En el año 2014, fue aprobado por EMA como Daklinza ®, con indicación de tratamiento en combinación con otros medicamentos para la infección crónica por hepatitis C en adultos.

El uso de sofosbuvir se limita a pacientes con una tasa de filtración glomerular >30mL/min/1.73m² pues no se ha establecido su seguridad para pacientes con falla renal severa o en hemodiálisis.

De acuerdo con la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo daclatasvir 30mg y 60mg (16), sofosbuvir 400mg (17), simeprevir 150mg (18) y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir de 12.5 mg/75mg/ 50mg/ 250mg (19), y ledipasvir/sofosbuvir 90mg/400mg (20) como se detalla a continuación:

Tabla N° 01:

Registro Sanitario de los Antivirales de Acción Directa - DIGEMID

Registro sanitario	Antiviral de acción directa (Nombre)	Composición	Forma farmacéutica
EE03679	Daclatasvir (Daklinza ®)	30mg	Comprimido
EE02522	Daclatasvir (Daklinza ®)	60mg	Comprimido
EE03018	Sofosbuvir (Sovaldi ®)	400mg	Tableta

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 014-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS COMBINADOS DE ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA PARA EL TRATAMIENTO DE
INFECCION CRÓNICA POR EL VIRUS DE HEPATITIS C

EE00544	Simeprevir (Olysio ®)	150mg	Cápsula
EE03259	Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir/dasabuvir (Viekira Pak ®)	12.5 / 75 / 50 y 250mg	Tableta
EE04687	Ledipasvir /sofosbuvir (Harvoni ®)	90mg/400mg	Comprimido

Fuente: PERUDIS - DIGEMID

En octubre del 2016 la FDA emitió una alerta de seguridad con respecto a nueve medicamentos antivirales de acción directa, entre los que se encuentran ledipasvir, daclatasvir; dasabuvir / ombitasvir / paritaprevir /ritonavir; sofosbuvir y simeprevir, donde se advertía de la reactivación de la infección por virus de la hepatitis B (VHB) con el uso del DAAs teniendo como consecuencia complicaciones severas como hepatitis fulminante, falla hepática y muerte (21). Esta alerta ha sido difundida en nuestro país a través de una resolución directoral de la DIGEMID (22).

La dosis recomendada para los diferentes esquemas incluidos en este dictamen puede variar en la duración del tratamiento y en la necesidad de adición de RBV dependiendo de la presencia de cirrosis hepática (ver Tabla 02). En general, para el esquema Ombitasvir, paritaprevir, y ritonavir + dasabuvir la dosis recomendada es dos tabletas de Ombitasvir 12.5mg, paritaprevir 75mg, y ritonavir 50mg una vez al día y una tableta de dasabuvir 250mg dos veces al día. La RBV se administra en combinación con Ombitasvir, paritaprevir, y ritonavir + dasabuvir en dosis de 1000mg en sujetos ≤ 75 kg y 1200mg/día para >75 kg dividido y administrados dos veces al día con alimentos. Para el esquema ledipasvir/sofosbuvir la dosis recomendada es una tableta que contiene de ledipasvir 90mg y de sofosbuvir 400mg vía oral una vez al día. Para el esquema daclatasvir/sofosbuvir la dosis recomendada es de 60mg una vez al día en combinación con sofosbuvir, con o sin ribavirina, por 12 semanas.

Tabla N° 02.

Duración del tratamiento en pacientes con infección por VHC genotipo 1 según esquemas terapéutico

Genotipo	Sin cirrosis	Con cirrosis (CHILD A)	Duración (semanas)
1 a/b	Ledipasvir/Sofosbuvir		12
	Ledipasvir/Sofosbuvir (RNA HVC <6.8 log IU/mL)		8
		Ledipasvir/Sofosbuvir/+ Ribavirina	12
		Ledipasvir/Sofosbuvir/+ Ribavirina (plaquetas <75x10 ³ /μl)	24
1a	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir + Ribavirina		12
		Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir + Ribavirina	24
1b	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir		12
		Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir + Ribavirina	12
1 a/b	Daclatasvir/Sofosbuvir		12
		Daclatasvir/Sofosbuvir + Ribavirina	12

Fuente: GPC OMS 2016



III. METODOLOGIA



La metodología utilizada para la búsqueda y análisis de evidencia se detalla en el Reporte de Evidencia N°1: "Recomendaciones para el tratamiento de la Infección Crónica por Hepatitis C". Adicionalmente, en el presente dictamen preliminar, se extienden algunos aspectos de la evidencia complementando lo presentado en dicho Reporte de Evidencia.



A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Como se detalla en el Reporte de Evidencia N°1, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura sólo de guías de práctica clínica para el tratamiento de hepatitis C, que hayan basado sus recomendaciones en el análisis crítico de la evidencia.



Para ello, se revisaron los siguientes buscadores de GPC: TRIPDATABASE, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), y New Zealand Clinical Guidelines Group. Luego, se realizaron búsquedas en Google y Google Scholar y en las páginas de la Guidelines International Network (GIN), Clinical Practice Guidelines of the American College of Physicians (ACP), Pubmed-medline y la biblioteca Cochrane.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo al Reporte de Evidencia N°1, para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés y al tipo de documento priorizado: "Hepatitis C", "Practice Guideline" y "Guideline"

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

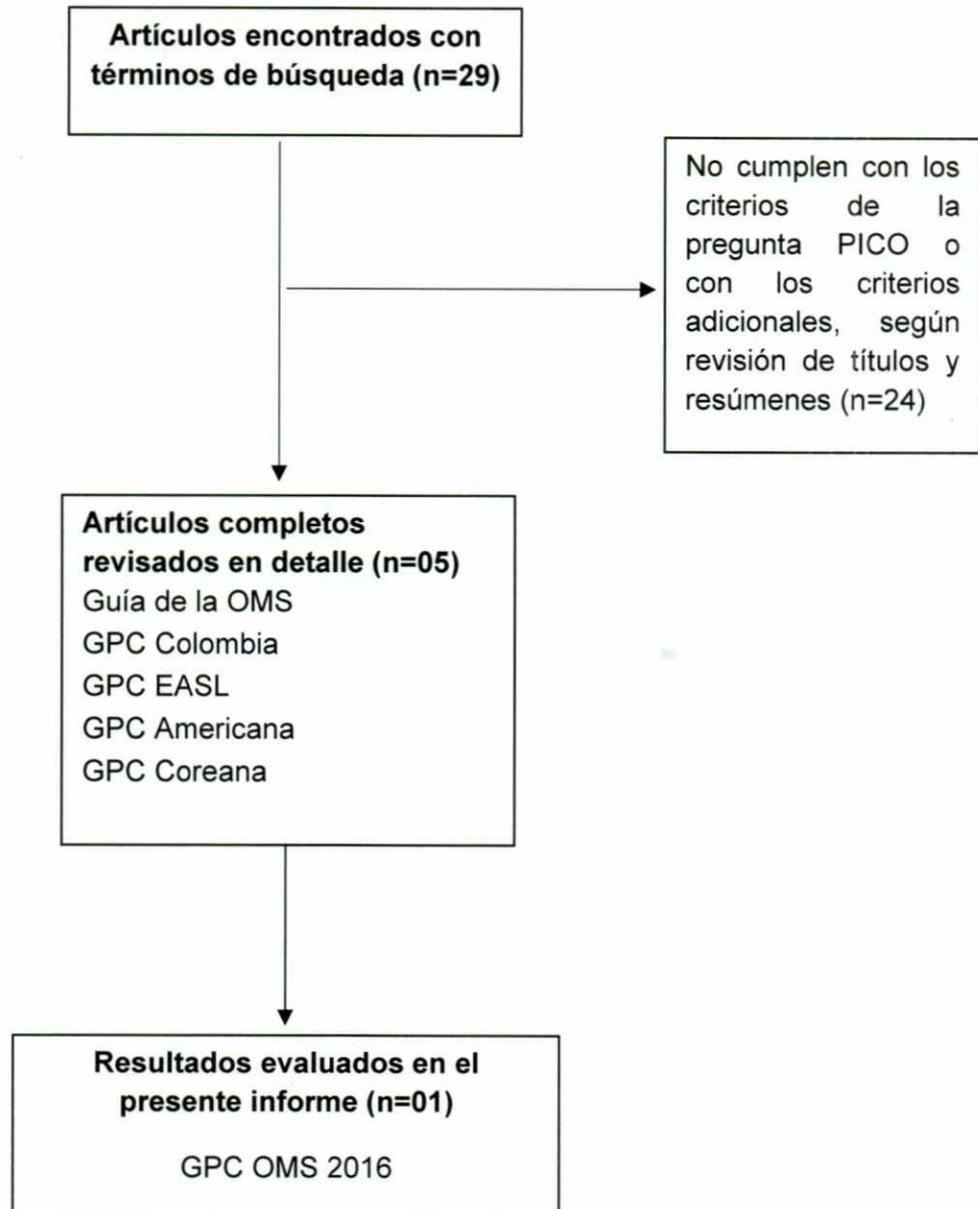
De acuerdo al Reporte de Evidencia N°1, en la selección se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), que cumplieran con los siguientes criterios:

- Publicada en los últimos cinco años
- En idioma inglés o español
- Descripción explícita de la metodología seguida para la búsqueda, análisis y síntesis de la evidencia científica
- Versión más reciente si es que la institución/organización tiene más de una versión de la GPC.
- Población objetivo: Pacientes con infección crónica por Hepatitis C genotipo 1.
 - Pacientes con cirrosis hepática que no han recibido tratamiento previo.
 - Pacientes con fracaso a tratamiento previo con interferón pegilado mas ribavirina.
 - Pacientes con contraindicaciones para recibir tratamiento con interferón pegilado más ribavirina.
- Abordaje del tratamiento actual de la hepatitis C
- Ámbito: Hospitalario

En relación a la evaluación de la calidad, la guía seleccionada fue evaluada mediante el instrumento AGREE II por dos evaluadores. Se consideró que una guía fue de calidad cuando el valor global de la evaluación fue superior a 60% y los puntajes obtenidos en los dominios 1 alcance y objetivos, y 3 rigor en la elaboración fueran superiores a 60%.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA*



*Adaptación del Reporte de Evidencia N°1: "Recomendaciones para el tratamiento de la Infección Crónica por Hepatitis C"

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



En el Reporte de Evidencia N°1 se detalla que, de acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al tratamiento de la hepatitis C.

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:



Guías de práctica clínica (GPC): Se identificaron 29 GPC y consensos de expertos sobre el tratamiento de HVC:

Evidencia incluida en la sección de descripción y evaluación:

- “Guidelines for the screening, care and treatment of persons with Chronic hepatitis C infection”, de la Organización Mundial de la Salud (23).

Evidencia no incluida en la sección de descripción y evaluación:

- 
- 
- “Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection” de Alemania (24).
 - “An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline”; “Hepatitis C guidance: AASLD-IDSIA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus”; “Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C” de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades del Hígado (25–27).
 - “Consenso Argentino de Hepatitis C 2013”, de Argentina(28)
 - “An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver” “An update on the management of chronic hepatitis C: 2015- Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver”, de Canadá (29,30)
 - “European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines”; “EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014”; “EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015” ; “EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016”, de la Asociación Europea para el estudio del Hígado (31–34)
 - “Treatment of hepatitis C mono-infection in adults--Dutch National Guidelines”, de Holanda (35).
 - “Hepatitis C: diagnosis, anti-viral therapy, after-care. Hungarian consensus guideline”, de Hungría (36,37).
 - “Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines”, de Japón (38).



- “An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy”; y “Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C”, de la Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado (39,40).
- “Guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C Adopción” una Colombiana (41)
- “Guía de Práctica Clínica para la atención de casos de hepatitis C en el Perú”, de la Asociación Peruana para Estudio del Hígado (42),
- “Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatitis C infection”, de Mexico (43).
- “NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents”, de la Sociedad Norte Americana Gastroenterología pediátrica (44).
- “SIGN 2013 Management of hepatitis C”, de SIGN (45),
- “The position of the Sociedad Española de Patología Digestiva on the current situation of hepatitis C management in Spain”, de España (46).
- “KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C 2014 y 2016”, de la Sociedad Coreana de Estudio del Hígado (47,48).
- “Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy”, del Reino Unido (49),
- “World Gastroenterology Organisation Global guidelines: diagnosis, management and prevention of hepatitis C”, de la Organización Mundial de Gastroenterología (50).
- “Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection” (51).



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Guía OMS para el detección, manejo y tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C, 2016 (23).

Esta guía fue desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para emitir recomendaciones sobre el manejo de la infección crónica por el VHC. La primera versión fue elaborada en el 2014 (51), luego fue actualizada en el 2016, debido a la aprobación de nuevos DAAs por al menos una entidad regulatoria. Específicamente en

cuanto al manejo terapéutico, el objetivo de la guía fue formular recomendaciones en relación a los esquemas combinados “preferidos”, dependiendo del genotipo del VHC y del historial clínico del paciente.

En cuanto a la metodología, esta guía sigue la metodología de la OMS y de Gradación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones (GRADE, por sus siglas en inglés), que provee pautas y herramientas para la gradación de la calidad de la evidencia y para la formulación de las recomendaciones (i.e. definición de las preguntas de investigación, el desarrollo de un marco de trabajo analítico, la conducción de revisiones sistemáticas, la evaluación de la calidad y determinación la dirección y fuerza de las recomendaciones). La fuerza de la recomendación depende del nivel de confiabilidad del balance riesgo beneficio, es decir de cuanta certidumbre exista de que los beneficios son claramente mayores que los riesgos. En cuanto a las recomendaciones, se formularon basadas en la calidad de la evidencia, así como en el balance de los riesgos y beneficios, valores y preferencias y en el impacto en el uso de recursos. De acuerdo a ello, las recomendaciones fueron categorizadas como fuertes (i.e. el panel se encuentra confiado que los beneficios de la intervención sobrepasan los riesgos) o condicional (i.e. el panel considera que los beneficios de la intervención probablemente sobrepasen los riesgos). Para la elaboración de recomendaciones el grupo elaborador de la GPC de la OMS consideró además de la evidencia, las características de cada régimen, como la cantidad de pastillas, la frecuencia de interacción medicamentosa y si el esquema requería o no interferón o ribavirina. Basados en todo ellos, el grupo elaborador desarrollo esquemas preferidos y alternativos para cada genotipo.

La evidencia en cuanto a eficacia y seguridad de los DAAs que sustenta las recomendaciones de la GPC de la OMS se basa en los resultados de una RS con NMA realizado por los elaboradores, donde evaluaron la eficacia y seguridad de los esquemas de tratamiento basados en DAAs con los esquemas que incluyen IFN-PEG/RBV. Se requirió usar la metodología de NMA, dado que la mayoría de estudios la limitación de no tener un brazo comparador para evaluar eficacia y seguridad. De esta manera, se calcularon las proporciones agrupadas de RVS, eventos adversos serios (EAS), las tasas de suspensión de tratamiento y de mortalidad, para cada esquema según genotipo e historia de tratamiento previo. Los resultados fueron evaluados por expertos para emitir las recomendaciones, basados en la calidad de la evidencia encontrada. La calidad de la evidencia incluida en la revisión sistemática se evaluó de acuerdo al riesgo de sesgo, inconsistencia o heterogeneidad, a cuan directa o indirecta era con respecto a la población a evaluar o al comparador, la imprecisión y el tamaño del efecto. De acuerdo a ello, fue categorizada como alta, moderada, baja o muy baja.

En general, los esquemas con DAAs resultaron ser superiores a los esquemas que incluyen IFN-PEG, mostrando mayor eficacia, con menor frecuencia de EAS, y menor



frecuencia de discontinuación de tratamiento secundaria a eventos adversos. Este análisis se detallará más adelante.

En base al análisis crítico de los resultados el grupo elaborador de la GPC de la OMS recomienda:

ESQUEMAS “PREFERIDOS”

Para pacientes con infección por VHC genotipo 1 con o sin cirrosis, tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con o sin RBV ó daclatasvir/sofosbuvir con o sin RBV. (*Fuerza de la recomendación: fuerte; calidad de la evidencia: moderada*)¹

En los pacientes con infección por VHC genotipo 1 sin cirrosis se recomienda Ledipasvir/Sofosbuvir por 12 semanas. El tratamiento se puede acortar a 8 semanas en pacientes sin tratamiento previo si la carga viral (RNA VHC) es menor a seis millones (6.8log) IU/mL (la duración del tratamiento debe acortarse con precaución). En pacientes con infección por VHC genotipo 1 con cirrosis se recomienda Ledipasvir/Sofosbuvir más ribavirina por 12 semanas. Pero, si el conteo de plaquetas es menor a $75 \times 10^3/\mu\text{l}$ se debe dar Ledipasvir/Sofosbuvir más ribavirina por 24 semanas.

En relación a daclatasvir/sofosbuvir, el grupo elaborador ubica esta combinación con el esquema de preferencia para varios escenarios. Así, de acuerdo a la GPC de la OMS el esquema daclatasvir/sofosbuvir es el esquema de preferencia para genotipo 1 sin cirrosis por 12 semanas; y con cirrosis por 24 semanas. En el caso de los pacientes genotipo 1 con cirrosis, el tiempo del tratamiento puede acortarse a 12 semanas si es que se le añade RBV al esquema daclatasvir/sofosbuvir. De acuerdo a la guía el esquema daclatasvir/sofosbuvir se puede prescribir en pacientes con cirrosis descompensada o compensada.

ESQUEMAS “ALTERNATIVOS”

Para pacientes con infección por VHC genotipo 1 con o sin cirrosis, recomienda tratamiento con simeprevir/sofosbuvir con o sin RBV ó ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir con o sin RBV. (*Fuerza de la recomendación: fuerte; calidad de la evidencia: moderada*)¹

¹ Fuerza de la recomendación “Fuerte”: Una recomendación fuerte es aquella en la que se confía en que los efectos deseables de la implementación de la recomendación son mayores que los efectos indeseables.

Calidad de la evidencia moderada: El efecto estimado es posiblemente cercano al efecto verdadero, pero existe la posibilidad que sea diferente. Es probable que investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza sobre el efecto.

En los pacientes con infección por VHC genotipo 1a sin cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 12 semanas. En pacientes con cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 24 semanas. En los pacientes con infección por VHC genotipo 1b sin cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir por 12 semanas. En pacientes con cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 12 semanas.

La selección de los regímenes preferidos versus los alternativos es compleja por la cantidad de factores a tomar en cuenta cuando se debe elegir un tratamiento. Sin embargo, la GPC refiere que esta categorización en regímenes preferidos versus alternativos se ha realizado con el objetivo de encontrar un esquema único que pueda prescribirse para todos los genotipos, sin importar el grado de cirrosis o el tratamiento previo recibido por el paciente.

En el reporte de evidencia se incluyó esta guía por ser de alta calidad de acuerdo a la evaluación AGREE II realizada por dos evaluadores (Resultado del AGREE: Dominio 1: 100%; dominio 2: 97%; dominio 3: 96%; dominio 4: 94%; dominio 5: 77%; dominio 6: 96%; Evaluación global: calidad: 6, lo recomendaría sí). Por lo que, también se ha descrito en detalle en el presente dictamen. Asimismo, se seleccionó porque tomó en cuenta la complejidad que existe para la elección de un esquema e intentó simplificar las opciones de tratamiento encaminándose a la selección de un esquema único de tratamiento que pudiera ser usado para todos los genotipos, para todos los pacientes, sin importar el grado de cirrosis y el tratamiento previo.

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Mills et al., 2016 - Revisión sistemática y meta-análisis en red para sustentar el desarrollo de la Guía de la OMS para la detección, manejo y tratamiento de personas con infección crónica por hepatitis C (52)

La GPC "Guía OMS para el detección, manejo y tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C" sustentó sus recomendaciones en la evidencia proveniente de una revisión sistemática con NMA realizado con el objetivo de comparar la eficacia relativa y seguridad de los diferentes esquemas de DAAs.

En primer lugar, se realizó una revisión sistemática en la que se incluyeron 206 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de los DAAs. Luego, se tomaron en cuenta los resultados de los desenlaces de interés para el análisis en el NMA, que fue estratificado por genotipo y por historia de tratamiento previo. Una limitación importante de algunos de los estudios incluidos en el NMA donde se evaluó la eficacia

y seguridad de los DAAs fue la falta de brazo comparador, que es importante porque entonces solo se tiene información parcial para realizar comparaciones directas entre DAAs. Para los medicamentos en los que los ECAs no tenían brazo comparador se creó un brazo comparador simulado que estuvo basado en los valores de los resultados del esquema IFN-PEG/RBV. Además, se realizó un análisis por separado ajustado por la proporción de cirrosis y se comparó con el análisis no ajustado, mostrando similares resultados. Por lo que se utilizó los resultados del análisis sin ajustar por cirrosis.

Los desenlaces de eficacia y seguridad analizados en el NMA fueron RVS, Eventos adversos serios (SAE), suspensión de tratamiento por EA, y mortalidad. Los resultados mostraron que los esquemas DAAs tuvieron RVS mayores a 96% en pacientes sin tratamiento previo comparado con IFN-PEG/RBV que fue de 46.9% (41.9-51.9). En pacientes con tratamiento previo la RVS con DAAs fueron entre 94 y 98.1% comparado con IFN-PEG/RBV que fue de 21.7-64.9%. El tratamiento fue suspendido por EA entre el 0.1% -1.5% cuando recibieron tratamiento con DAAs comparado con IFN-PEG/RBV que fue de 2.1%-13.6%. Los EAS ocurrieron en pacientes sin tratamiento previo 0.9-2.2% comparado con IFN-PEG/RBV que fue de 2.6-10.9%, con similares resultados en pacientes con tratamiento previo.

Específicamente en cuanto al esquema daclatasvir/sofosbuvir, los resultados mostraron una RVS de 98.35% (96.14-100.00) en pacientes naïve y una RVS de 98.10% (94.82-100.00) en pacientes con tratamiento previo. La tasa de suspensión de tratamiento por EA fue de 0.05 (0.00-1.21) en pacientes naïve y de 0.00 (0.00-2.25) en pacientes con tratamiento previo. La tasa de EAS en pacientes naïve fue de 0.92 (0.00-2.49) y de 3.22 (0.00-7.25) en pacientes con tratamiento previo.

En cuanto a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir, los resultados mostraron una RVS 96.99% (95.19-98.78) en pacientes naïve y una RVS de 97.26% (94.98-99.54) en pacientes con tratamiento previo. La tasa de suspensión de tratamiento por EA fue de 0.42 (0.00-0.87) en pacientes naïve y de 1.04 (0.30-1.77) en pacientes con tratamiento previo. La tasa de EAS en pacientes naïve fue de 2.18 (1.01-3.35) y de 2.68 (1.10-4.26) en pacientes con tratamiento previo.

En cuanto a ledipasvir/sofosbuvir, los resultados mostraron una RVS 97.65% (96.03-99.26) en pacientes naïve y una RVS de 97.88% (95.64-100.00) en pacientes con tratamiento previo. La tasa de suspensión de tratamiento por EA fue de 0.15 (0.00-0.52) en pacientes naïve y de 0.00 (0.00-0.56) en pacientes con tratamiento previo. La tasa de EAS en pacientes naïve fue de 2.24 (0.76-3.71) y de 2.92 (0.26-5.57) en pacientes con tratamiento previo.

El NMA realizado por el grupo elaborador la GPC de la OMS es de alta calidad metodológica pues se realizó una búsqueda independiente y exhaustiva de la literatura, con detallada descripción de la inclusión y exclusión de estudios, así como la evaluación de las características y la calidad de los estudios. Además, muestra los resultados de la comparación simultánea de todos los tratamientos existentes para la infección crónica por hepatitis C. Esto nos permite tener una perspectiva amplia y general de la eficacia y seguridad de los DAAs existentes. Sin embargo, corresponde a evidencia indirecta pues esta metodología permite la comparación entre medicamentos aún en ausencia de ensayos clínicos cabeza a cabeza. Es más, en el caso de los estudios en que no se utilizó brazo comparador, se utilizó la estadística para crear un brazo comparador simulado. Aunque ello limita la calidad de la evidencia, especialmente en lo referente a la interpretación de los resultados donde se comparan entre sí los DAAs, la magnitud del efecto mostrado por los esquemas combinados de DAAs es muy alta, siendo que todos éstos superan el 95% en la RVS. Finalmente, se debe tener en cuenta que los DAAs son medicamentos de reciente comercialización, por lo que se desconocen los efectos a largo plazo, tanto de eficacia como de seguridad.



V. DISCUSIÓN



El presente dictamen expone la evidencia en relación a la eficacia y seguridad del uso de DAAs para el tratamiento de la infección crónica por VHC, utilizada en el reporte de evidencias N° 1: "Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C", que fue elaborado de manera conjunta por Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia y la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Otras Tecnologías del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.



La evidencia incluida en este dictamen, así como en el Reporte de Evidencia N° 1 proviene de la GPC de la OMS versión 2016. De acuerdo a dicha guía GPC, los esquemas de preferencia son ledipasvir/sofosbuvir y daclatasvir/sofosbuvir; mientras que los esquemas alternativos son ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir, entre otros, todos con eficacia entre 96 a 98% en términos de RVS, con algunas variaciones en cuanto a la seguridad y a los criterios de elegibilidad para recibir el tratamiento.



Luego de evaluar la GPC de la OMS, se analizó la aplicabilidad de las recomendaciones como se explica en mayor detalle en el Reporte de Evidencia N°1: "Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C". Para ello, se utilizó una base lógica escalonada, teniendo en cuenta los medicamentos actualmente disponibles en el mercado, los mecanismos de acceso a los medicamentos a través del fondo estratégico de la OMS, las características de los pacientes que se atienden en la institución, entre otros, como se detalla a continuación:



Se debe considerar el genotipo del VHC y en algunos casos la presencia de polimorfismos. La genotipificación del VHC es importante para la decisión terapéutica pues cada genotipo tiene diferente respuesta al tratamiento, dosis y duración de tratamiento. A nivel mundial y de las Américas, el genotipo más frecuente es el genotipo 1a y 1b (46.2%) (53), seguido por los genotipos 2 y 3 (54). En Perú, se ha visto que los genotipos 1, 2 y 3 son los más prevalentes (5,55). Además, para ESSALUD se ha identificado en reportes no publicados del HNERM que el 85% corresponde al genotipo 1 (65% al subtipo 1a y 15% subtipo al 1b). En ese sentido, basado en el Reporte de Evidencia N° 1, el presente dictamen se ha enfocado en la evidencia sobre el tratamiento disponible para el genotipo 1.

La selección del esquema de tratamiento requiere la valoración del estadio de fibrosis, y en caso de cirrosis hepática requiere descartar cirrosis descompensada mediante la escala Child-Turcotte-Pugh. De los resultados de ensayos clínicos fase III se sabe que algunos DAAs no pueden ser prescritos en pacientes con cirrosis descompensada porque éstos pueden producirles falla hepática y muerte (Por ejemplo, paritaprevir,

simeprevir o IFN-PEG). Posteriormente, reportes de vigilancia post-comercialización han evidenciado eventos de falla hepática, daño hepático severo, y muerte asociada al uso de DAAs que han sido aprobados para estadios avanzados de la enfermedad como cirrosis descompensada. Por lo que, como se detalla en el Reporte de Evidencia N°1, el IETSI ha considerado circunscribir las recomendaciones de uso de DAAs a pacientes con cirrosis compensada (i.e. Clase Child-Pugh A).

Asimismo, al seleccionar un esquema de tratamiento combinado antivirales de acción directa, se debe considerar que, al ser medicamentos con poco tiempo de comercialización, todavía no se conoce a cabalidad su perfil de seguridad. Así, en reportes de vigilancia post-comercialización de la FDA se han reportado alertas de seguridad de eventos adversos como reactivación de la infección por virus de la hepatitis B (VHB) que no se habían evidenciado en los ensayos clínicos (21). Teniendo en cuenta que los ECAs en donde se evaluó la eficacia de los DAAs excluyeron a los pacientes con co-infección VHB-VHC, no se pudo incluir esta población en el Reporte de Evidencia N°1, quedando su consideración para un posterior análisis por el IETSI.

En relación al tratamiento, se debe considerar el historial de tratamiento previo recibido por el paciente y la posibilidad de adición de ribavirina (RBV) al esquema elegido. La adición de RBV podría optimizar la eficacia, acortar la duración del tratamiento y podría posiblemente reducir el riesgo de selección de variantes asociadas a resistencia. A pesar que la RBV requiere mayor monitorización por el riesgo de eventos adversos como la anemia hemolítica, en la ponderación de riesgos y beneficios se evidencia que mejora la eficacia, podría mejorar la adherencia al tratamiento y reduciría el uso de recursos. Por lo que, de acuerdo al Reporte de Evidencia N°1, se considera recomendar la adición de RBV a los esquemas combinados de DAAs en pacientes con cirrosis hepática.

En relación a las comorbilidades del paciente, en caso de falla renal (tasa de filtración glomerular $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) se recomienda no usar esquemas que contengan sofosbuvir. Por otro lado, en el caso de pacientes con uso concomitante de otros medicamentos, se recomienda evaluar el riesgo de presentar alguna interacción medicamentosa con el DAA de elección. Al respecto, cabe resaltar que el esquema ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir presenta interacciones con medicamentos que inducen o inhiben el citocromo CYP3A o el CYP2C8, y que además podría inducir resistencia a los antirretrovirales en el tratamiento para el HIV.

Del análisis de la evidencia se hace evidente que nos encontramos ante un escenario donde existen varias posibilidades de tratamiento con similar eficacia para una misma condición y con algunas diferencias en el perfil de seguridad de acuerdo a las características de la enfermedad del paciente.



En base a un análisis del contexto se llegó a la conclusión que nos encontramos ante dos escenarios posibles con respecto a la disponibilidad de medicamentos: 1) la adquisición de medicamentos a través del Fondo Estratégico de la OPS y 2) la adquisición en el mercado nacional.

El Fondo Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud es un mecanismo solidario de compras conjuntas de medicamentos esenciales que incluyen los DAAs, con el objetivo de asegurar la disponibilidad de los medicamentos en las cantidades necesarias a precios asequibles, con la garantía del cumplimiento de estándares internacionales de seguridad, eficacia y de calidad. Por lo que, el Reporte de Evidencia N° 1 "Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C" concluye que el escenario ideal de adquisición de DAAs es a través del Fondo Estratégico de la OPS pues no solo está asegurada la calidad de dichos medicamentos, sino que nos permitiría extender el tratamiento a la mayor cantidad de pacientes posible.

Por lo que, ante el escenario de adquisición de medicamentos a través del Fondo Estratégico de la OPS, la recomendación estipulada en el reporte de evidencias N° 1: "Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C", es que los pacientes con infección por VHC genotipo 1 sin cirrosis sean tratados con Ledipasvir/Sofosbuvir por 12 semanas. En pacientes con infección por VHC genotipo 1 con cirrosis se recomienda Ledipasvir/Sofosbuvir más ribavirina por 12 semanas. En el caso que los pacientes presenten falla renal (tasa de filtración glomerular $<30\text{ml/min/1.73m}^2$) se recomienda que los pacientes con infección por VHC genotipo 1a sin cirrosis reciban tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 12 semanas. En pacientes infección por VHC genotipo 1a con cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 24 semanas. En los pacientes con infección por VHC genotipo 1b con o sin cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir por 12 semanas.

Sin embargo, en tanto los procesos administrativos de registro y los procesos logísticos de compra por el Fondo Estratégico OPS se lleven a cabo en el mediano plazo, es necesario asegurar la disponibilidad de tratamientos en el corto plazo con medicamentos existentes en el mercado nacional, por lo que el reporte de evidencias N° 1: "Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C", recomienda: En pacientes infección por VHC genotipo 1a con cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 12 semanas. Asimismo, en el caso que los pacientes que presenten potenciales interacciones medicamentosas con el esquema ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir con/sin ribavirina, se recomienda que en los pacientes con infección por VHC genotipo 1 sin cirrosis se use daclatasvir/sofosbuvir por 12 semana; y que en pacientes con cirrosis se use daclatasvir/sofosbuvir más ribavirina por 12 semanas.



VI. CONCLUSIONES

- Por lo descrito, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso fuera del petitorio de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir ± ribavirina; daclatasvir/sofosbuvir; y ledipasvir /sofosbuvir, de acuerdo a los descrito en el Reporte de Evidencia N° 1: “Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C.



VII. RECOMENDACIONES



Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con DAAs y registrar los datos sobre eventos adversos posiblemente relacionados al tratamiento para reportarlos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información: Desenlaces clínicos a reportar por paciente (Según Anexo N°1a o N° 1b, según corresponda).



VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 
1. IETSI. Reporte de Evidencias N°1, recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C. 2017.
 2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* Baltim Md. 2013 Apr;57(4):1333–42.
 3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl*. 2015 Jan 10;385(9963):117–71.
 4. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005 Sep;5(9):558–67.
 5. Sanchez JL, Sjogren MH, Callahan JD, Watts DM, Lucas C, Abdel-Hamid M, et al. Hepatitis C in Peru: risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am J Trop Med Hyg*. 2000 Dec;63(5–6):242–8.
 6. Farfán G, Cabezas C. [Prevalence of viral hepatitis type C in blood donors in Peru]. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru*. 2003 Sep;23(3):171–6.
 7. Chacaltana A, Espinoza J. [Seroprevalence of the infection and risk factors of hepatitis B and C in healthy military personnel]. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru*. 2008 Sep;28(3):217–25.
 8. Bustíos Sánchez C, Díaz Ferrer J, Román Vargas R, Dávalos Moscol M, Zumaeta Villena E. [Clinical - Epidemiological characteristics of the Hepatocellular Carcinoma and treatment in the department of digestive system diseases of the National Hospital "Eduardo Rebagliatti Martins" (HNERM) - ESSALUD]. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru*. 2009 Mar;29(1):17–23.
 9. Swain MG, Lai M-Y, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010 Nov;139(5):1593–601.
 10. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2017 Mar 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/Guidance/ta200>
- 
- 
- 

11. IETSI-EsSalud. Seguridad y Eficacia de telaprevir en pacientes con Hepatitis Crónica por Virus Hepatitis C que han recibido terapia dual peginterferón alfa y ribavirina. Dictamen Preliminar de evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. 2016.



12. IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, genotipo 1a negativos a la mutación Q80K o genotipo 1b, con fibrosis significativa. Dictamen Preliminar N°060-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. 2016.



13. VIEKIRA PAK (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets), co-packaged for oral use - 206619lbl.Pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 13]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/Drugsatfda_Docs/Label/2014/206619lbl.Pdf

14. Viekirax, INN-ombitasvir, paritaprevir, ritonavir - WC500183997.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 22]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf



15. Harvoni, INN-ledipasvir, sofosbuvir; - WC500177995.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 22]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf

16. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos- Daklinza [Internet]. [cited 2017 Feb 3]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>



17. DIGEMID- Registro de productos farmaceuticos. PERUDIS - Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos - Sovaldi [Internet]. [cited 2017 Feb 3]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EE03018%20%20%20&rubro=ESPECIALIDAD%20FARMACEUTICA%20%20%20%20%20&varx=

18. DIGEMID- Registro de productos farmaceuticos. PERUDIS - Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos- Olysio [Internet]. [cited 2017 Feb 3]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EE00544%20%20%20&rubro=ESPECIALIDAD%20FARMACEUTICA%20%20%20%20%20&varx=

19. DIGEMID- Registro de productos farmaceuticos. PERUDIS - Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos - Viekira [Internet]. [cited 2017 Feb 3]. Available from:

http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EE03259%20%20%20&rubro=ESPECIALIDAD%20FARMACEUTICA%20%20%20%20%20&varx=



20. PERUDIS - Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. [cited 2017 Mar 17]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EE04687%20%20%20&rubro=ESPECIALIDAD%20FARMACEUTICA%20%20%20%20%20&varx=

21. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C [Internet]. [cited 2017 Feb 15]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm>



22. R.D.N°285 2017-DIGEMID/DPF/UFPF/MINSA [Internet]. [cited 2017 Feb 17]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2017/MODIFICACIONES_03-17_285.pdf

23. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with Chronic hepatitis C infection. 2016.



24. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol*. 2010 Feb;48(2):289–351.

25. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011 Oct;54(4):1433–44.



26. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015 Sep 1;62(3):932–54.

27. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. [cited 2017 Jan 31]. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/>

28. Reggiardo MV, Tanno F, Mendizabal M, Galdame O. Consenso Argentino de Hepatitis C 2013 [Internet]. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2014 [cited 2017 Jan 31]. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199331220018>

29. Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2012 Jun;26(6):359–75.
30. Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;29(1):19–34.
31. European Association of the Study of the Liver. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2012 Feb;32 Suppl 1:2–8.
32. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol*. 2014 Aug;61(2):373–95.
33. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):199–236.
34. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017 Jan;66(1):153–94.
35. Lamers MH, Broekman MMTJ, Boucher CA, Brouwer JT, Burger DM, van Hoek B, et al. Treatment of hepatitis C mono-infection in adults--Dutch national guidelines. *Neth J Med*. 2013 Sep;71(7):377–85.
36. Hunyady B, Gervain J, Horváth G, Makara M, Pár A, Szalay F, et al. [Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C-virus related liver disease. Hungarian national consensus guideline]. *Orv Hetil*. 2014 Mar;155 Suppl:3–24.
37. Hunyady B, Gerlei Z, Gervain J, Horváth G, Lengyel G, Pár A, et al. [Hepatitis C: diagnosis, anti-viral therapy, after-care. Hungarian consensus guideline]. *Orv Hetil*. 2015 Mar 1;156(9):343–51.
38. Chayama K, Hayes CN, Ohishi W, Kawakami Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines. *J Gastroenterol*. 2013 Jan;48(1):1–12.
39. Chávez-Tapia NC, Ridruejo E, Alves de Mattos A, Bessone F, Daruich J, Sánchez-Ávila JF, et al. An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver. *Ann Hepatol*. 2013 Apr;12 Suppl 2:s3-35.



40. Méndez-Sánchez N, Paraná R, Cheinquer H, Alves de Mattos A, Gadano A, Silva M, et al. Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2014 Aug;13 Suppl 2:s4-66.
- 
41. MINSALUD Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C Adopción [Internet]. 2016. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_hepatitis/gpc_hepatitis_c_completa.aspx
- 
42. Asociación Peruana para Estudio del Hígado. Guía de Práctica Clínica para la atención de casos de hepatitis C en el Perú [Internet]. 2016. Available from: <http://socgastro.org.pe/eventos/2017/archivos/guia-practica-clinica-hepatitis-c.pdf>
43. Sánchez-Ávila JF, Dehesa-Violante M, Méndez-Sánchez N, Bosques-Padilla F, Castillo-Barradas M, Castro-Narro G, et al. Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatitis C infection. *Ann Hepatol*. 2015;14 Suppl 1:5–48.
44. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jun;54(6):838–55.
- 
45. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 2013 Management of hepatitis C. 2013.
46. Sociedad Española de Patología Digestiva null. The position of the Sociedad Española de Patología Digestiva on the current situation of hepatitis C management in Spain. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. 2014 Jan;106(1):46–9.
- 
47. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol*. 2014 Jun;20(2):89–136.
48. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Mar;22(1):76–139.
49. Miller MH, Agarwal K, Austin A, Brown A, Barclay ST, Dundas P, et al. Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jun;39(12):1363–75.
50. Umar M, Khan AG, Abbas Z, Arora S, Asifabbas N, Elewaut A, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: diagnosis, management and prevention of hepatitis C April 2013. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar;48(3):204–17.

51. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection [Internet]. 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
52. Systematic review and network meta-analysis to support the development of the WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection - Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2017 Mar 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362921/>
53. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* Baltim Md. 2015 Jan;61(1):77–87.
54. Hussain Z. Genomic Heterogeneity of Hepatitis Viruses (A-E): Role in Clinical Implications and Treatment. 2013 [cited 2017 Mar 15]; Available from: <http://www.intechopen.com/books/practical-management-of-chronic-viral-hepatitis/genomic-heterogeneity-of-hepatitis-viruses-a-e-role-in-clinical-implications-and-treatment>
55. Dávalos Moscol M. [Epidemiology of hepatitis C virus in Peru and Latin America]. *Rev Gastroenterol Peru Organ Of Soc Gastroenterol Peru*. 2009 Dec;29(4):347–54.



ANEXO N° 01 A

El uso de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir con/sin ribavirina, debe darse según los esquemas establecidos en el Reporte de Evidencias N° 1: "Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C".

El Comité Farmacoterapéutico debe evaluar las solicitudes de los pacientes con infección crónica por el VHC genotipo 1 con indicación de tratamiento con antivirales de acción directa siguiendo estrictamente lo estipulado en el Reporte de Evidencias N° 1, debiendo cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante):



<p>Diagnóstico/ condición de salud</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con infección crónica por hepatitis C genotipo 1 con cirrosis sin tratamiento previo <ul style="list-style-type: none"> o • Pacientes con infección crónica por hepatitis C genotipo 1 antecedente de tratamiento previo con IFN-PEG/RBV <ul style="list-style-type: none"> o • Pacientes con infección crónica por hepatitis C genotipo 1 con alguna contraindicación a IFN-PEG/RBV <ul style="list-style-type: none"> o • Pacientes con infección crónica por hepatitis C con insuficiencia renal (TFG < 30ml min/1.73m²)
<p>Grupo etario</p>	<p>Adultos</p>
<p>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</p>	<p>Según Reporte de Evidencias N° 1: "Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C"</p>
<p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</p>	<p>El médico tratante debe acreditar que el paciente cumple con los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serología positiva para Virus de Hepatitis C - Pruebas de genotipificación VHC: genotipo 1 - Carga viral - Estadio de fibrosis hepática: Metavir F3 o F4 o el equivalente medido de preferencia mediante las pruebas APRI o FIB-4 ó a través de pruebas equivalentes. - Sin diagnóstico tuberculosis (BK esputo negativo) o infección por VHB (HBsAg y antiHBc negativos) o embarazo (BHCG negativo) o lactancia materna o rechazo al uso de anticoncepción - Sin uso de medicamentos contraindicados por riesgo de interacciones medicamentosas, para lo que el médico debe acreditar que el paciente no recibe: alfuzosin HCL,



carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, gemfibrozilo, rifampicina, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metil-ergonovina, etinil-estradiol (como en anticonceptivos orales), hypericum perforatum, lovastatina, simvastatina, pimozide, efavirenz, sildenafil, triazolam, midazolam por vía oral u otros medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A o CYP2C8.

En el caso de los pacientes con cirrosis (F4), el médico debe acreditar:

- Score Child-Turcotte-Pugh con una antigüedad no mayor de tres meses: Child –Pugh A (5 a 6 puntos)
 - o Encefalopatía
 - o Ascitis
 - o Bilirrubina Total
 - o Albúmina
 - o Tiempo de protrombina o PT-INR

En el caso de los pacientes que han recibido tratamiento previo, acreditar, además:

- Tratamiento recibido con IFN/RBV
- No haber recibido tratamiento DAAs de primera generación o de segunda generación (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir, etc.)

En el caso de los pacientes que requieren el tratamiento por contradicción a IFN/RBV, acreditar, además tener cualquiera de las siguientes contraindicaciones absolutas:

- Depresión o psicosis no controladas
- Epilepsia no controlada
- Enfermedad autoinmune no controlada
- Cirrosis descompensada
- Embarazo o rechazo al uso de anticoncepción
- Lactancia materna
- Enfermedad severa concomitante, incluyendo infecciones severas
- Hipertensión no controlada
- Insuficiencia cardíaca no controlada
- Diabetes no controlada
- Trasplante de otros órganos sólidos (excepto receptores de hígado)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Hipersensibilidad a interferón
- Co- administración de didanosina

En el caso de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal, acreditar TFG < 30ml min/1.73m².





<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<p>Perfil hepático Hemograma completo Pruebas de función renal</p>
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<p>En el caso de pacientes F3: Semana 4: Hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios Semana 8: VCH RNA (en los pacientes que recibirán tratamiento por 8 semanas) Semana 12: VCH RNA, hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios</p> <p>En el caso de pacientes F4 Child A: Semana 1: Hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios Semana 2: Hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios Semana 4: Hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios Semana 8: VCH RNA (en los pacientes que recibirán tratamiento por 8 semanas), hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios Semana 12: VCH RNA, hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios Semana 24: VCH RNA (en el caso de pacientes que requieren tratamiento por 24 semanas)</p>

ANEXO N° 01 B

El uso de daclatasvir/sofosbuvir con/sin ribavirina, debe darse en según los siguientes esquemas, según el Reporte de Evidencias N° 1: "Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C".

El Comité Farmacoterapéutico debe evaluar las solicitudes de los pacientes con infección crónica por el VHC genotipo 1 con indicación de tratamiento con antivirales de acción directa siguiendo estrictamente lo estipulado en el Reporte de Evidencias N° 1, debiendo cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante):

<p>Diagnóstico/ condición de salud</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con cirrosis hepática que no han recibido tratamiento previo <ul style="list-style-type: none"> o • Pacientes con fracaso a tratamiento previo con interferón pegilado más ribavirina <ul style="list-style-type: none"> o • Pacientes con contraindicaciones para recibir tratamiento con interferón pegilado más ribavirina <ul style="list-style-type: none"> y • Pacientes con uso concomitante de medicamentos con potenciales interacciones medicamentosas con el esquema ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir
<p>Grupo etario</p>	<p>Adultos</p>
<p>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</p>	<p>Según Reporte de Evidencias N° 1: "Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C"</p>





Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento



El médico tratante debe acreditar que el paciente cumple con los siguientes criterios:

- Serología positiva para Virus de Hepatitis C
- Pruebas de genotipificación VHC: genotipo 1
- Carga viral
- Estadio de fibrosis hepática: Metavir F3 o F4 o el equivalente medido de preferencia mediante las pruebas APRI o FIB-4 ó a través de pruebas equivalentes.
- Sin diagnóstico de insuficiencia renal (Pruebas de función renal, incluyendo TFG $>30\text{ml min}/1.73\text{m}^2$), tuberculosis (BK esputo negativo) o infección por VHB (HBsAg y antiHBc negativos) o embarazo (BHCG negativo) o lactancia materna o rechazo al uso de anticoncepción.
- Con antecedente de uso de medicamentos contraindicados por riesgo de interacciones medicamentosas, para lo que el médico debe acreditar que el paciente no recibe: alfuzosin HCL, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, gemfibrozilo, rifampicina, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metil-ergonovina, etinil-estradiol (como en anticonceptivos orales), hypericum perforatum, lovastatina, simvastatina, pimozide, efavirenz, sildenafil, triazolam, midazolam por vía oral, u otros medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A o CYP2C8.

En el caso de los pacientes con cirrosis (F4), el médico debe acreditar:

- Score Child-Turcotte-Pugh con una antigüedad no mayor de tres meses: Child -Pugh A (5 a 6 puntos)
 - o Encefalopatía
 - o Ascitis
 - o Bilirrubina Total
 - o Albúmina
 - o Tiempo de protrombina o PT-INR

En el caso de los pacientes que han recibido tratamiento previo, acreditar, además:

- Tratamiento recibido con IFN/RBV
- No haber recibido tratamiento DAAs de primera generación ó de segunda generación (i.e. boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir, etc.)

En el caso de los pacientes que requieren el tratamiento por contradicción a IFN/RBV, acreditar, además tener cualquiera de las siguientes contraindicaciones absolutas:

- Depresión o psicosis no controladas
- Epilepsia no controlada
- Enfermedad autoinmune no controlada

 	<ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis descompensada - Embarazo o rechazo al uso de anticoncepción - Lactancia materna - Enfermedad severa concomitante, incluyendo infecciones severas - Hipertensión no controlada - Insuficiencia cardiaca no controlada - Diabetes no controlada - Trasplante de otros órganos sólidos (excepto receptores de hígado) - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) - Hipersensibilidad a interferón - Co- administración de didanosina
 <p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<p>Perfil hepático Hemograma completo Pruebas de función renal</p>
 <p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<p>En el caso de pacientes F3: Semana 4: Hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios</p> <p>Semana 8: VCH RNA (en los pacientes que recibirán tratamiento por 8 semanas)</p> <p>Semana 12: VCH RNA, hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios</p> <p>En el caso de pacientes F4 Child A: Semana 1: Hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios</p> <p>Semana 2: Hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios</p> <p>Semana 4: Hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función</p>

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 014-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS COMBINADOS DE ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA PARA EL TRATAMIENTO DE
INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE HEPATITIS C

	<p>renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios</p> <p>Semana 8: VCH RNA (en los pacientes que recibirán tratamiento por 8 semanas), hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios</p> <p>Semana 12: VCH RNA, hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, evaluar adherencia al tratamiento (N° dosis recibida/ N° dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios</p> <p>Semana 24: VCH RNA (en el caso de pacientes que requieren tratamiento por 24 semanas)</p>
--	---





ANEXO 2: Reporte de Evidencias N° 1: “Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C”

