



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.º 027-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD) EN LOS PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA

**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

Junio, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
2. Paula Alejandra Burela Prado – Sub Gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
3. Héctor Miguel Garavito Farro – Gerente, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia – IETSI - ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.

REVISOR CLÍNICO

- Víctor Javier Suarez Moreno – Gerente, Dirección de Investigación en Salud – IETSI - ESSALUD.
- Raúl Alonso Timaná Ruiz, Asesor, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI - ESSALUD.
- María Cecilia Cabrera Cabrejos – Médica Gastroenteróloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.
- César Alberto Garcia Delgado, Médico Gastroenterólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

El doctor Cesar Alberto Garcia Delgado declara haber recibido financiamiento en las siguientes actividades: consultor, asesoría como experto, charlas de cualquier tipo incluido el servicio de portavoz, desarrollo de prestaciones educativas de cualquier tipo, viajes, alojamiento o gastos en reuniones; por parte de Gilead, AbbVie, MSD, Bristol. Los demás miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN

IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad de antivirales de acción directa (AAD) en los pacientes con hepatitis C crónica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AAD	Antivirales de acción directa
AASLD-IDSA	American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America
DCV	Daclatasvir
EA	Eventos adversos
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBR	Elbasvir
EMA	European Medicines Agency.
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GLE	Glecaprevir
GPC	Guías de Práctica Clínica
GT	Genotipo
GZR	Grazoprevir
HCC	Hepatocarcinoma
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
INF	Interferón
LDV	Ledipasvir
NWM	Network metaanálisis
OMS	Organización Mundial de la Salud
PGT	Pangenotípico
PrOD	paritaprevir/ritonavir/ombitasvir y dasabuvir
PICO	Acrónimo utilizado para reconocer los componentes de una pregunta de investigación: Población, Intervención, Comparador, y la palabra inglesa Outcome
PIB	Pibrentasvir
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud
PR	Interferon pegilado y ribavirina
RBV	Ribavirina
RS	Revisión Sistemática

RVS	Respuesta viral sostenida
SOF	Sofosbuvir
VHC	Virus de hepatitis C
VEL	Velpatasvir
VOX	Voxilaprevir

CONTENIDO

<u>I.</u>	<u>RESUMEN EJECUTIVO</u>	6
<u>II.</u>	<u>INTRODUCCIÓN</u>	9
	<u>A.</u> <u>ANTECEDENTES</u>	9
	<u>B.</u> <u>ASPECTOS GENERALES</u>	10
	<u>C.</u> <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA</u>	12
<u>III.</u>	<u>METODOLOGÍA</u>	13
	<u>A.</u> <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	13
	<u>B.</u> <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	13
	<u>C.</u> <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	13
<u>IV.</u>	<u>RESULTADOS</u>	14
	<u>A.</u> <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	14
	<u>B.</u> <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	15
	<u>i.</u> <u>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	15
	<u>ii.</u> <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	18
	<u>iii.</u> <u>REVISIONES SISTEMATICAS</u>	23
<u>V.</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	26
<u>VI.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	32
<u>VII.</u>	<u>RECOMENDACIONES</u>	34
<u>VIII.</u>	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	35
<u>IX.</u>	<u>ANEXOS</u>	38

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El tratamiento tradicional de la infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC) en la institución ha sido la combinación de interferón pegilado y ribavirina (PR). Sin embargo, en los últimos años el desarrollo de los agentes antivirales de acción directa (AAD) han ido desplazando su uso, debido a mejores tasas de respuesta viral sostenida (RVS), mejor tolerancia y menores interacciones medicamentosas.
- La RVS es ampliamente aceptada en la comunidad clínica como parámetro de eficacia del tratamiento de la infección del VHC, aunque algunos investigadores han argumentado que no existe evidencia directa de la asociación entre este desenlace con desenlaces clínicos relevantes como la progresión hacia la cirrosis, el hepatocarcinoma (HCC) y la muerte. No obstante, la Organización Mundial de la Salud, así como varias agencias internacionales de evaluación de tecnología sanitaria, aceptan la RVS como desenlace final para evaluar la eficacia de los tratamientos en VHC. Entre los argumentos para dicha aceptación se incluye la plausibilidad biológica de que una disminución de la carga viral, a tal punto de hacerla indetectable, puede traducirse en evitar la progresión del deterioro del tejido hepático, y el hecho que cierta evidencia sugiera que el uso de previos medicamentos antivirales se ha correlacionado con cambios en la epidemiología del cáncer hepático y del trasplante hepático (desenlaces que toman años en aparecer). Todo ello ha hecho de la RVS el desenlace clínico principal en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C aceptado por múltiples sistemas de salud en el mundo. Sin embargo, es menester que futuros estudios primarios puedan validar la capacidad predictiva de la RVS respecto a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la sobrevida, hepatocarcinoma, cirrosis, entre otros.
- Los AAD son agentes que están dirigidos a pasos específicos dentro del ciclo de vida del virus de la hepatitis C. La primera generación de estos agentes (telaprevir y boceprevir) fueron usados en combinación con PR para el tratamiento de la infección por el genotipo 1 (GT1). Posteriormente, fueron reemplazados por los AAD de segunda generación debido a su mayor eficacia en términos de la RVS, y a una mejor tolerabilidad. Recientemente se han hecho disponibles nuevas combinaciones incluyendo a los denominados AAD pangenotípicos (PGT).
- Ante la disponibilidad de nuevos agentes para el tratamiento de la infección crónica por el VHC, se requiere saber cuál es la ganancia clínica respecto al tratamiento tradicional de PR en la institución. Por ello, el objetivo del presente dictamen es la evaluar la mejor evidencia respecto a la eficacia y seguridad del

tratamiento con AAD, respecto al tratamiento con PR, en los pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis igual o mayor a F2.

- La búsqueda de la evidencia no identificó algún estudio que haya comparado directamente a los regímenes a base de AAD con el tradicional PR. En su lugar se han identificado dos revisiones sistemáticas que, en base a comparaciones indirectas, coinciden en que cualquier régimen a base de AAD con o sin PR, tiene mayor probabilidad de lograr altas RVS que el régimen de PR solo. La RS de Suwanthawornkul et al., 2015, comparó indirectamente los regímenes de AAD de segunda generación más PR con PR solo, concluyendo que los de AAD más PR eran superiores a PR solo, en términos de RVS y menores efectos adversos. Posteriormente, la revisión sistemática (RS) de Mill et al., 2016 encontró que los regímenes que no incluían a PR eran generalmente superiores a los regímenes que incluían a PR, en términos de eficacia y seguridad para todos los genotipos (GT) tanto en pacientes con o sin tratamiento previo. En esta RS y el *Network metanalysis* (NWM) se encontró también que el riesgo de tener eventos adversos serios, anemia y fatiga, fueron mucho más bajos con los regímenes sin PR que los regímenes con PR. Por ello, se concluye que los regímenes sin PR son preferidos para el tratamiento de la infección por el VHC GT1 debido a sus altas tasas de RVS y bajo riesgo de efectos adversos serios, aunque la evidencia que lo apoya no es rigurosa.
- El desarrollo progresivo de nuevos agentes AAD ha puesto a disposición múltiples combinaciones de AAD para el tratamiento de la infección crónica por el VHC. Recientemente, tras la aprobación de dichos agentes por parte de las agencias reguladoras del medicamento, se suman a las anteriores generaciones de AAD, los regímenes denominados PGT debido a su eficacia en los seis principales genotipos del virus. Los regímenes PGT son los siguientes tres: sofosbuvir más velpatasvir (SOF/VEL), sofosbuvir más velpatasvir más voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) y glecaprevir más pibrentasvir (GLE/PIB). Estos últimos regímenes obvian los exámenes de tipificación del virus y lograron altas tasas de RVS en los seis principales genotipos del VHC, comparado con placebo, tanto en pacientes con o sin cirrosis.
- Sin embargo, estas múltiples combinaciones a base de AAD únicamente, se traten o no de PGT, tampoco han sido comparadas directamente en ensayos aleatorizados. Las recientes GPC internacionales especializadas han recomendado el tratamiento de los pacientes infectados con VHC, usando las combinaciones a base de AAD PGT con la más alta graduación, aunque no han brindado evidencia rigurosa de la eficacia relativa o esta ha sido de baja calidad. Así, las guías de práctica clínica (GPC) de la Asociación americana y europea para el estudio de enfermedades hepáticas o del hígado (AASLD y EASL, respectivamente), se limitaron a referenciar los ensayos en los que fueron comparados con placebo. En cambio, la GPC de la Organización

Mundial de la Salud (OMS), recomendó las combinaciones con AAD PGT por considerar que sus usos reducirían los costos de las pruebas de tipificación, ya que consideró que todas las combinaciones con PGT y no PGT eran similares respecto a eficacia (RVS) y tolerabilidad.

- Por tanto, nuevamente se puede concluir que, aunque no existe evidencia rigurosa, las comparaciones indirectas sugieren que todos los regímenes con AAD libres de PR son equivalentes en eficacia (medida con RVS) y tolerabilidad. Por ello, la implementación de alguna de ellas en un sistema de salud, dependerá de su costo efectividad en el ámbito respectivo.
- Diversos estudios económicos realizados en distintos ámbitos han señalado que el tratamiento a base de los AAD de segunda generación no solo resultan ser una estrategia costo efectiva, sino también ahorradora de costos. Una evaluación en la India encontró que el tratar a los pacientes con las combinaciones a base de sofosbuvir, ledipasvir y daclatasvir, ofrecidas a precios reducidos, no solo fueron costo efectivas, sino que también eran ahorradoras de costos en comparación a no tratar. Asimismo, una RS de varios análisis económicos realizados en distintos países, señaló que el tratamiento de la infección por el VHC con los AAD de segunda generación (SOF, ledipasvir [LDV] y daclatasvir [DCV]) puede ser altamente costo efectivo y resultaría siendo ahorrador de costos en el mediano plazo.
- En nuestro ámbito, la evaluación de impacto presupuestal realizado por el IETSI encontró que los esquemas a base de los AAD de segunda generación, incluyendo a los PGT, resultaron ser ahorradores de costos en el mediano plazo. El esquema de menor costo anual en pacientes sin hemodiálisis, con o sin cirrosis, fue el SOF/VEL y para pacientes en hemodiálisis fue el régimen de EBR/GZR. En los escenarios evaluados de tres años, la estrategia podía ser ahorradora a partir del segundo año después de una inversión durante el primero. En los escenarios de cinco años, la inversión anual era menor, resultando en menor impacto presupuestal en los años subsecuentes.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, aprueba el uso del régimen de SOF/VEL para pacientes infectados con hepatitis C crónica y fibrosis igual o mayor a F2, y sin hemodiálisis; y el régimen de elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) para dicho tipo de pacientes en hemodiálisis, según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

En el mes de diciembre del año 2018 se aprobó la Norma Técnica de Salud (NTS) N° 145-MINSA/2018/DGIESP “Norma Técnica de Salud para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Viral C en el Perú” mediante Resolución Ministerial N° 1317-2018/MINSA; sin embargo, esta norma técnica ha considerado productos farmacéuticos que no están considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud (PNUME) al momento de su publicación, por lo tanto, no podrían ser incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Por este motivo la Autoridad Nacional de Salud estableció que el mecanismo para evaluar y autorizar los productos farmacéuticos contenidos en la norma técnica mencionada, pero no en el PNUME, deben seguir el proceso establecido en la “Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos No Considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales” aprobada mediante Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, en tanto la NTS N° 145-MINSA/2018/DGIESP se implemente a nivel nacional¹.

Dado que actualmente EsSalud tiene la necesidad de poner a disposición de sus asegurados nuevas tecnologías para el tratamiento de Hepatitis C, se inició la evaluación del uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica y fibrosis hepática igual o mayor a F2 en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Así, se elaboró una pregunta PICO en conjunto con el equipo técnico del IETSI que engloba las condiciones clínicas de hepatitis C que actualmente el Seguro Social de Salud cobertura.

Pregunta PICO inicial:

P	Paciente adulto con diagnóstico de hepatitis C crónica, con fibrosis hepática igual o mayor a F2 con prioridad en genotipo 1 y genotipo 3 (por ser poblaciones ya previamente cubiertas por EsSalud con dictámenes previos).
I	Antivirales de acción directa (AAD, incluyendo los pangenotípicos y los no pangenotípicos)
C	Tratamientos no AAD (interferón pegilado/ribavirina, los cuales se encuentran en el petitorio de medicamentos de EsSalud).
O	Respuesta viral sostenida 12 semanas. Falla virológica Recaída virológica Mortalidad Calidad de vida

¹ Oficio N° 1436-2019-DIGEMID-DG-DFAU-UFURM/MINSA de fecha 13 de junio del 2019.

	Eventos adversos generales, eventos adversos serios
--	---

Para validar la pregunta PICO, se realizó una reunión técnica con el Dr. Cesar García, médico gastroenterólogo del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, el Dr. Jorge Huaranga Marcelo miembro del equipo técnico de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, y los representantes del equipo evaluador de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; donde se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los pacientes asegurados. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

Pregunta PICO validada:

P	Paciente adulto con diagnóstico de hepatitis C crónica, con fibrosis hepática igual o mayor a F2
I	Antivirales de acción directa (AAD, incluyendo los pangenotípicos y los no pangenotípicos)
C	Tratamientos no AAD (interferón pegilado/ribavirina, los cuales se encuentran en el petitorio de medicamentos de ESSALUD)
O	RVS: respuesta viral sostenida Falla virológica Recaída virológica Mortalidad Calidad de vida Eventos adversos generales, eventos adversos serios

B. ASPECTOS GENERALES

En el mundo existen más de 70 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC) (Polaris 2017) y en el Perú se ha reportado una prevalencia de 0.8 % a 1 % según estudios no poblacionales en donantes de sangre. En el Seguro Social de Salud se reportan nuevos casos cada año con un estimado acumulado de 1331 casos nuevos para el periodo 2010- 2018 (SICG - EsSalud 2010 – 2018).

La infección crónica del VHC es la causa principal de la cirrosis, el carcinoma hepatocelular (HCC) y las muertes relacionadas con el hígado. De los seis genotipos (GT), el GT1 es el más prevalente en el mundo occidental y responsable de al menos el 70 % de todos los casos crónicos de infección VHC (Chopra 2019).

Los primeros tratamientos para la hepatitis C que se desarrollaron fueron inyecciones de interferón (INF) alfa, los cuales tienen amplio efecto actividad antiviral. Luego se

desarrollaron formulaciones de acción prolongada como el INF pegilado y la adición de ribavirina oral mejoró la eficacia. El esquema dual de PR se encuentra disponible en la institución desde el año 2003. Sin embargo, este esquema presenta inconvenientes importantes relacionados con su eficacia y efectos adversos. Las RVS alcanzadas con este primer régimen eran del 50 % o menos además de producir múltiples interacciones medicamentosas y reacciones adversas

El tratamiento del VHC ha progresado rápidamente en los últimos años con la disponibilidad de los antivirales de acción directa (AAD). Estos agentes están dirigidos a pasos específicos dentro del ciclo de vida del virus de la hepatitis C. La primera generación de estos agentes (telaprevir y boceprevir) fueron usados en combinación con PR, para el tratamiento de la infección por el genotipo1 (GT1). Debido a la introducción de agentes con mayor potencia y tolerancia, la importancia clínica de estos agentes disminuyó y cayó en desuso.

La segunda generación de los AAD está disponible desde 2013 en adelante e incluyen a sofosbuvir, simeprevir, ledipasvir, daclatasvir, y Viekira Pak® (que se compone por Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir). Estos agentes ofrecen opciones de tratamiento libres de (PR) y son superiores en eficacia a los regímenes a base de PR y presentan menores eventos adversos que los tratamientos previos a base de AAD de primera generación combinados con PR.

Recientemente, las guías internacionales especializadas en enfermedades hepáticas han recomendado el uso de los nuevos agentes PGT, por ser efectivas contra los seis principales genotipos del VHC. La nueva generación de AAD muestran altas tasas de RVS, alrededor del 95 % o más que son bien toleradas, han reducido la duración del tratamiento aún más (con frecuencia a 12 semanas o menos aun) y tienen pocas contraindicaciones, lo que permite que más pacientes puedan recibir tratamiento (Shah 2013). Sin embargo, el alto precio de estos agentes dificulta el acceso a estos nuevos productos, por lo que una evaluación económica que tome en cuenta el impacto económico de estas nuevas terapias es esencial a la hora de implementarlos.

Asimismo, el IETSI en los últimos dos años ha aprobado terapias como telaprevir asociado a PR (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnologías Sanitaria N° 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016) y simeprevir en combinación con PR (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnologías Sanitaria N° 060-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016). Además, en marzo de 2017 se aprobó el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnologías Sanitaria N° 014-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 donde se aprobaron esquemas AAD.

El objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia respecto a la eficacia y seguridad del tratamiento con AAD, respecto al tratamiento con PR, en los pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis igual o mayor a F2.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Los antivirales de acción directa (AAD) son moléculas que se dirigen a proteínas no estructurales específicas del virus que resulta en la interrupción de la replicación viral y por lo tanto de la infección (Poordad 2012; Pockros 2015).

Existen cuatro clases de AAD definidas por su mecanismo de acción y blancos terapéuticos: 1) inhibidores de proteasa 3/4A (NS3/4A) (PIs), 2) inhibidores de polimerasa nucleósido NS5B (NPIs), 3) inhibidores de polimerasa no-nucleósido NS5B (NNPIs) y 4) inhibidores NS5A.

La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en 2011 la primera generación de AAD, los inhibidores de proteasa: boceprevir (BOC) y telaprevir (TVR). Posteriormente, se aprobaron los agentes de AAD de segunda generación simeprevir (SMV), sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV), ledipasvir (LDV), y paritaprevir/ritonavir/ombitasvir más dasabuvir (PrOD). Posteriormente, en los últimos tres años, se han venido aprobando varias combinaciones que incluyen a agentes como velpatasvir, elbasvir, grazoprevir, glecaprevir, pibrentasvir y voxilaprevir. Todas las aprobaciones se basaron en mostrar superioridad en la tasa de RVS comparada a placebo.

Los costos se encuentran en el documento de evaluación de impacto presupuestal realizada por el IETSI: “Análisis de impacto presupuestario. Esquemas combinados de antivirales de acción directa para el tratamiento de infección crónica por el virus de hepatitis C” (EsSalud-IETSI 2018).

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) respecto al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina (PR) en los pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis igual o mayor a F2. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (PubMed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos MeSH, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- Direct antiviral agent OR DAA, Antiviral agent OR direct acting antiviral [Text Word].
- "hepatitis c, chronic"[MeSH Terms] OR chronic hepatitis c [Text Word].

IV. RESULTADOS

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de regímenes con antivirales de acción directa (AAD), respecto al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina (PR), en los pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis igual o mayor a F2

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Organización Mundial de la Salud (OMS), 2018 – “Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection”.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), 2018 – “Recommendations on Treatment of Hepatitis C”.
- American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America (AASLD-IDSA), 2018 – “Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection”.

Evaluación de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Aggarwal et al., 2017 – “Cost-effectiveness of hepatitis C treatment using generic direct-acting antivirals available in India”.
- Chhatwal et al., 2017- “Direct-Acting Antiviral Agents for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection Are Cost-Saving”.
- IETSI – 2018 – “Análisis de impacto presupuestario. Esquemas combinados de antivirales de acción directa para el tratamiento de infección crónica por el virus de hepatitis C”.

Revisiones sistemáticas

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Suwanthawornkul et al., 2015 – “Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis”.

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

- 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”.

Esta RS no ha sido incluida por haber sido discutida previamente en un dictamen preliminar de la institución (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 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, donde los esquemas de AAD eran superiores a los esquemas que incluían a PR, en términos de RVS, además con menores eventos adversos y discontinuaciones.

- Ferreira et al., 2016 - “Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. J Clin Pharm Ther”.

Esta RS no ha hecho la comparación indirecta entre el régimen de PR con aquellos sin PR, por ello no ha sido considerado como parte de la evidencia para responder a la pregunta PICO de este dictamen. Sin embargo, ha sido incluida en la discusión debido a que la comparación se hizo entre diversas combinaciones a base de AAD.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

OMS, 2018 - Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection

Esta guía recomienda de manera condicional usar los regímenes a base de los AAD PGT. Específicamente, se recomiendan los regímenes a base de PGT: GLE/PIB y SOF/VEL, además del régimen SOF/DCV, el cual fue considerado por los desarrolladores de esta guía como PGT, en base a resultados de estudios observacionales.

Los desarrolladores de la guía OMS realizaron una RS para conocer la eficacia en términos de RVS de varios regímenes a base de PGT y no PGT incluyendo: SOF/VEL, SOF/VEL/VOX, GLE/PIB, SOF/DCV, DCV/ASU, EBR/GZR, LDV/SOF, PAR/RIT/OMB/DAS, SOF/DCV/RBV y SOF/RBV. No hubo restricciones en el diseño de los estudios, podían ser ECA, ensayos de un solo brazo o estudios observacionales.

No se realizaron comparaciones entre los diferentes regímenes para conocer la eficacia relativa. En cambio, se calcularon las proporciones acumuladas de la RVS de todos los estudios incluidos y su respectivo intervalo de confianza sin importar el diseño del estudio de donde procedían. Luego, estas proporciones acumuladas se presentaron por subgrupos, pero sin pruebas formales estadísticas, por lo que sus resultados son solo descriptivos. Al final, los desarrolladores basaron sus recomendaciones en los valores de las tasas de RVS acumuladas obtenidas.

Con estos resultados de la tasa acumulada de RVS, los desarrolladores estimaron que todos los regímenes a base de AAD PGT y no PGT son similares pero que el balance beneficio riesgo era mayor con los PGT, debido a la no necesidad de pruebas de laboratorio para la tipificación del virus, lo cual disminuiría los costos y simplificaría los procesos de tratamiento. Debido a ello, la recomendación a favor de su uso se hizo de manera condicional. Los regímenes de SOF/VEL, GLE/PIB y SOF/DCV, están recomendados tanto para pacientes con o sin cirrosis.

Los desarrolladores concluyeron, en base a una RS, que el tratamiento generalizado de todos los pacientes infectados con el VHC era seguro y altamente efectivo con los AAD, ya que mejora el balance de riesgos y beneficios tanto en los pacientes con poca o no fibrosis. Además, existen pocas contraindicaciones para el uso de AAD PGT junto con otros medicamentos. Los AAD son bien tolerados con pocos efectos adversos, por ello la frecuencia de pruebas de laboratorio en el monitoreo se limitan a pruebas sanguíneas al inicio y final del tratamiento.

Un aspecto importante respecto a los AAD se refiere a la escasa información respecto a la seguridad y eficacia de los regímenes a base de sofosbuvir en personas con falla renal severa. No existen datos de seguridad y eficacia que apoyen el uso de sofosbuvir en personas con falla renal crónica de grado 4 y 5, (i.e. falla renal severa, tasa de filtración glomerular estimada [eGFR, por sus siglas en inglés] <30 mL/min/1.73 m²). Por ello, el régimen GLE/PIB es el preferido para ser usado en personas con enfermedad por haber probado ser efectivo contra la infección de los seis GT.

Análisis crítico

Esta guía, ha basado sus recomendaciones en los resultados del simple cálculo de las proporciones acumuladas de las tasas de RVS provenientes de muchos estudios de diferente diseño. No se consideró un grupo comparador por ello se afirma que no se deben hacer inferencias respecto a la eficacia relativa.

Tampoco se realizaron pruebas estadísticas formales para comparar los resultados entre los subgrupos (con y sin tratamiento, con o sin cirrosis, con coinfección con otros virus).

El grupo desarrollador consideró que los beneficios clínicos potenciales de estos regímenes de AAD PGT son similares a otros AAD no PGT. Además, los daños

potenciales incluyen el desarrollo de efectos adversos raros a largo plazo no identificados aun en la vigilancia post aprobación. Sin embargo, ellos consideraron también que los AAD PGT presentan una oportunidad para simplificar el flujo terapéutico de los pacientes, al remover la necesidad de mayores exámenes para la tipificación del virus y la consecuente reducción de costos. Además, estos regímenes ofrecen una mayor oportunidad de expandir el tratamiento a nivel mundial. Estos factores inclinan la balanza de riesgo-beneficio a favor del uso de regímenes a base de AAD PGT.

EASL, 2018 - Recommendations on Treatment of Hepatitis C

En esta guía, la recomendación general señala que se deben usar regímenes basados en AAD libres de PR (INF y ribavirina) en los pacientes infectados con VHC, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) y con o sin tratamientos previo debido a su eficacia virológica, facilidad de uso, seguridad y tolerabilidad (A1).

Los mismos regímenes libres de PR deben ser usados en los pacientes coinfectados con VIH o en pacientes sin infección por VIH ya que los resultados virológicos de la terapia son idénticos. Se deben reajustar las dosis en caso de interacciones con los antiretrovirales (A1).

Las combinaciones a base de AAD PGT fueron recomendadas con el más alto grado de calificación (A1). Esta graduación se basó en el nivel de la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación. Para todos los GT se recomendó el uso de las combinaciones de SOF/VEL y GLE/PIB, y para el GT 1a, 1b, aparte de los regímenes previos, también fueron recomendadas con igual grado de fuerza las siguientes combinaciones de AAD: SOF/LDV, GZR/EBR y paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir

En esta guía se han recomendado como A1 la mayoría de las combinaciones a base de PGT. El sustento presentado ha sido la descripción de los ensayos en que se observaron tasas de RVS superiores (95 %) en comparación a placebo. Estas altas tasas de RVS se observaron para algunas combinaciones en estudios en situaciones clínicas reales ("real-world").

AASLD-IDSA, 2018 - Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection

Esta guía hace recomendaciones según el GT del VHC, pero en general, se puede resaltar que al igual que la guía precedente, los regímenes a base de AAD PGT fueron recomendados para todos los GT con el más alto nivel de graduación. Así, los regímenes de GLE/PIB y SOF/VEL están recomendados para infección del VHC GT1,2,3,4,5 y 6, con un nivel I,A. Para la infección por el GT también se recomienda (I,A) al régimen: Elbasvir/grazoprevir.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Aggarwal et al Cost-effectiveness of hepatitis C treatment using generic direct-acting antivirals available in India

En esta ETS se estimó la costo-efectividad del uso de los AAD de bajo precio (sofosbuvir, ledipasvir y daclatasvir) en el tratamiento de las personas infectadas por VHC en la India.

El caso base de esta evaluación incluye a una persona adulta infectada con VHC en la India. Se definieron un total de 30 perfiles únicos de pacientes en base a los siguientes: el genotipo del VHC (G1, G3, o G4), el sexo (masculino o femenino) y la puntuación METAVIR de fibrosis (F0, F1, F2, F3, y F4 -cirrosis-). Las frecuencias relativas de estos perfiles en la cohorte de personas infectadas con VHC en la India se basaron en la información disponible. Se excluyeron a pacientes con coinfección de VIH y hepatitis B y aquellos pertenecientes a grupos con alto riesgo de re-infección de VHC (hemodiálisis, talasemia, y hemofilia). Se consideró que todos los pacientes no habían recibido tratamiento previo porque el porcentaje de pacientes con tratamiento previo en la India es mínimo.

La historia natural de la infección del VHC y la progresión se definieron mediante los estados de salud de Markov. Cada paciente empezaba en uno de los cinco estados de fibrosis del hígado de METAVIR y podía al final de cada ciclo permanecer en el mismo estado, morir o progresar a un estado de mayor fibrosis o cirrosis descompensada y/o HCC o muerte relacionada con el hígado. Los pacientes en los estadios F0-F3 que lograban RVS fueron considerados como curados y tenían riesgo de morir semejante al de la población general. Sin embargo, aquellos en el estadio F4 con RVS podían progresar a estados más avanzados, aunque a tasas más lentas. Los pacientes que no alcanzaban una RVS o que descontinuaban el tratamiento, sufrían progresión de la enfermedad a una velocidad original. La duración del ciclo usado fue de una semana.

Para modelar la progresión de la fibrosis de F0 a F4 se usaron datos previamente publicados y estudios observacionales para modelar la progresión de cirrosis a cirrosis descompensada y HCC. Debido a que la tasa de trasplante hepático en la India es mínima este factor no fue considerado en el modelo. Se incluyeron los costos de las combinaciones, las pruebas de laboratorio para la tipificación del virus y de monitoreo del tratamiento. Los siguientes esquemas fueron evaluados: SOF/LDV (con o sin ribavirina) y SOF/DCV

Se asignaron pesos de calidad de vida (QoL, por sus siglas en inglés) para los QALYS² en cada estado de salud a partir de estudios previos. Los autores asumieron

² QALY (*Quality Adjusted Life Year*): año de vida ajustado por calidad.

que la QoL de los pacientes que lograban una RVS era equivalente a la de la población general. Sin embargo, para aquellos pacientes que progresaban, se usaron los respectivos QoL del estado avanzado de salud. Para calcular los DALYs³, se usaron los años perdidos esperados de vida y los pesos de incapacidad definidos por el Global Burden of Disease Study (0 para puntuaciones METAVIR F0-F4, 0.194 [rango 0.127-0.273] para cirrosis descompensada y 0.508 [0.348-0.67] para HCC).

Se usó un modelo para simular el curso clínico de las personas infectadas con VHC en la India con y sin tratamiento a base de AAD. Debido a que el VHC progresa lentamente, los beneficios completos del tratamiento satisfactorio del VHC pueden aparecer después de muchos años por lo tanto se estimaron los ICER⁴ en el tiempo. Específicamente, se estimó cuánto tiempo tomaría para que los costos se equiparen con la prevención de la enfermedad avanzada o superen los costos del tratamiento a base de AAD.

Resultados

Comparado con el no tratamiento, el tratamiento con AAD de los pacientes en la India con infección por VHC aumentó la expectativa de vida en general por 8.02 años y aumentó los QALYs por 3.89. La mejora de los desenlaces fue más marcada en pacientes con cirrosis que aquellos sin ella y fue similar a través de todos los GT.

El brazo de no tratamiento tuvo un costo de \$1,988 por persona solamente para el manejo de las secuelas de la infección por VHC. En contraste, el brazo del tratamiento con AAD tuvo un costo de \$679, incluyendo \$324 en AAD, \$208 en pruebas de laboratorio (pre y post tratamiento) y \$147 en el manejo de secuelas avanzadas que aun ocurrían en algunas pocas personas. En otras palabras, el tratamiento antiviral fue ahorrador de costos (*cost-saving*); esto significa que incrementó los QALYs por 3.89 años a la vez que disminuyó los costos en salud en \$1,309. Asimismo, el tratamiento del VHC con AAD de bajo costo en la India pudo evitar 19.07 DALYs por persona tratada. Esta ganancia fue similar en todos los GT e independiente de la presencia o no de cirrosis. El tratamiento del VHC fue costo-ahorrador.

Comparado con el no tratar, el tratamiento con AAD de 10,000 personas sin cirrosis puede prevenir ~3850 cirrosis descompensadas, ~2500 HCC, y ~4550 muertes relacionadas con enfermedad del hígado. En los pacientes cirróticos, el tratamiento puede prevenir ~3400 cirrosis descompensadas, ~1800 HCC y ~4000 muertes hepáticas.

El tratamiento del VHC es costo-efectivo (i.e., ICER < tres veces el producto bruto anual per cápita de la India de \$1,942) dentro de dos años de haber empezado el tratamiento. Más aun, el tratamiento de VHC es ahorrador de costos por diez años. En otras palabras, por 10 años, el costo en avance de los AAD ha sido compensado por los ahorros de la prevención de la cirrosis descompensada y el HCC.

³ DALY (*Disability Adjusted Life Years*): Años de vida ajustados por discapacidad.

⁴ ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*): razón de coste-efectividad incremental

Esta ETS ha mostrado que el tratamiento de la infección por el VHC con AAD a precios bajos en la India fue costo-efectivo y ahorrador de costos. Es decir, el costo del tratamiento, cuando es ofrecido a bajos precios, es compensado por el ahorro en futuros gastos en servicios de salud.

Chhatwal et al., 2017 - Direct-Acting Antiviral Agents for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection Are Cost-Saving

El objetivo fue la revisión sistemática de los estudios publicados de costo-efectividad (C_E) de los AAD y sintetizar sus resultados después de actualizar los supuestos de los costos y estimar el umbral de los precios de los AAD para ser un tratamiento costo efectivo y/o ahorrador de costos. Los resultados de C-E se controlaron por el precio del medicamento, el GT del VHC, la historia de tratamiento y la región geográfica.

Se incluyeron artículos que reportaron un modelo económico para estimar la C-E del tratamiento del VHC con AAD en comparación con el estándar previo, el cual era dependiente de la intervención primaria y la población objetivo. Se incluyeron a todos los AAD aprobados y categorizados como primera y segunda generación. La primera generación de AAD incluyó a boceprevir y telaprevir y los de segunda generación a simeprevir, paritaprevir, asunaprevir, ledipasvir, ombitasvir, sofosbuvir, daclatasvir, y dasabuvir.

Los comparadores para los AAD de la primera generación fueron PR o no tratamiento, y los comparadores de los AAD de segunda generación fueron los AAD de primera generación, PR o no tratamiento.

Se recogió información respecto al país, el análisis realizado, el régimen de tratamiento, el que luego se categorizó como AAD de primera o segunda generación y el tratamiento comparador. También se recogió información de las características de la población modelada como la presencia de cirrosis, el GT del VHC y el tratamiento previo.

Para tomar en cuenta las diferencias en los costos de los tratamientos usados en los estudios publicados, los autores de este estudio recalcularon cada ICER al costo de adquisición por mayor de los AAD y sobre un rango de \$20,000–\$100,000. Se convirtieron todos los costos a los valores de dólar americanos del 2014 usando el índice de precios al consumidor de cada país y la conversión promedio de la moneda en el 2014.

Debido a que los costos del tratamiento y los ICER tienen una relación lineal, se usó la interpolación para encontrar el ICER a cualquier costo del tratamiento. Para tal fin se extrajeron primero todos los costos reportados, los QALYs y los ICER de todos los estudios. Para cada análisis, se extrajo un ICER a un precio diferente, usando un análisis de sensibilidad de una vía o el análisis del umbral de precio. Si el análisis de sensibilidad del costo del tratamiento del VHC no era reportado, se retiraron los ICER de ese análisis.

Por cada estudio, se estimó el precio umbral bajo el cual el tratamiento con AAD sería costo-efectivo usando el umbral de deseo de pago (*willingness-to-pay-WTP- threshold*) de \$100,000-per-QALY y ahorro de costos (ie, *WTP threshold* de \$0-per-QALY).

Resultados

Se incluyeron 24 estudios en esta RS, los que evaluaron 170 ICER de 11 regímenes de tratamiento de 11 países. Entre ellos, 81 ICER evaluaron AAD de primera generación como intervención primaria: 67 fueron comparados con PR y 14 con no tratamiento. Además, 89 ICER evaluaron AAD de segunda generación como intervención primaria: 67 fueron comparados con el tratamiento estándar previo (PR o AAD de primera generación) y 22 con no tratamiento. La mayoría de los estudios se realizaron en Estados Unidos (110 ICER, 65 %) seguido de estudios en Europa (51 ICER, 26 %), Asia (7 ICER, 4 %) y Australia (2 ICER, 1 %).

Los modelos de C-E evaluaron los siguientes AAD como intervenciones primarias: AAD de primera generación boceprevir o telaprevir, en combinación con PR; AAD de segunda generación como sofosbuvir y/o simeprevir con PR, AAD oral, incluyendo diferentes combinaciones de sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir con o sin ribavirina, y, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir y/o ribavirina.

El 71% de los análisis de los 89 ICER que reportaron la C-E de los AAD de segunda generación (con un precio de \$60,000), reportó que eran costo-ahorradores. El 22 % fueron costo-efectivos y el 7 % no fueron costo-efectivos. Es decir que en comparación con no tratar o el tratamiento a base de PR o AAD de primera generación, el uso de AAD de segunda generación resultó siendo en su mayoría ahorradora o costo efectiva. Todos los análisis que encontraron que el tratamiento del VHC no era costo efectivo evaluaron la combinación de simeprevir-sofosbuvir-ribavirina.

En el análisis por subgrupo de los AAD de segunda generación, la C-E de los AAD fue similar en los que no tenían tratamiento previo versus aquellos con tratamiento previo y en los pacientes con o sin cirrosis. Sin embargo, los resultados difirieron sustancialmente entre los análisis realizados y no realizados en EE.UU.

Los umbrales de precio en los que los regímenes de AAD para este estudio económico se volvían costo-efectivos fueron sustancialmente más bajos para las terapias de primera generación comparados con las terapias de segunda generación. La mediana del precio umbral del tratamiento en el que los AAD de primera y segunda generación se vuelvan costo-efectivos comparados con el tratamiento previo anterior fue \$120,100 (rango intercuartil: \$90,700–\$176,800) y \$227,200 (IQR, \$142,800–\$335,900), respectivamente. El precio umbral correspondiente para que los AAD de primera y segunda generación sean costo-ahorradores fue de \$11,700 (IQR, \$2,200–\$19,300) y \$70,900 (IQR, \$43,300–\$103,700), respectivamente.

La mediana del precio umbral al que los tratamientos con los AAD se convierten en costo efectivos fue de \$200,000 independientemente de la historia de tratamiento previo o presencia o no de cirrosis. De igual manera, el umbral del precio del

tratamiento con AAD en el que se vuelve ahorrador fue alrededor de \$70,000 independientemente de la historia de tratamiento previo o presencia o no de cirrosis. Sin embargo, los umbrales de los precios fueron sustancialmente diferentes para los EE.UU en comparación con los otros países. La mediana del precio umbral en el que los regímenes con AAD se convirtieron en costo-efectivos fue \$260,300 (IQR, \$183,800–\$369,600) en los estudios de EE.UU y \$161,000 (IQR, \$0–\$219,600) en otros países. El precio correspondiente para ser ahorradores fue \$79,000 (IQR, \$60,300–\$110,000) en EE.UU y \$15,000 (IQR, \$0–\$31,200) en otros países.

Comparado con tratamiento clásico PR o AAD de primera generación la mayoría de regímenes con AAD de segunda generación, incluyendo las combinaciones de sofosbuvir, daclatasvir y ledipasvir fueron costo-ahorradores o costo-efectivos.

Los autores de este estudio económico señalaron las siguientes limitaciones por lo que sus resultados deben ser interpretados con cautela, siendo además que no es posible trasladarlos al contexto económico peruano. Primero, la síntesis está limitada a la información reportada en los estudios incluidos, pero la mayoría de ellos fueron adecuadamente reportados. Segundo, los resultados no pudieron ser controlados por otros aspectos del modelamiento, como los pesos de la calidad de vida, la tasa de descuento, y los costos de los estados de salud, los cual conduce a heterogeneidad en los resultados. Tercero, el foco del estudio fue la C-E del tratamiento de la infección por el VHC usando los AAD, por lo que el análisis no incluyó a modelos que hayan evaluado la C-E del screening y el tratamiento.

IETSI, 2018 - Análisis de impacto presupuestario. Esquemas combinados de antivirales de acción directa para el tratamiento de infección crónica por el virus de hepatitis C

El Análisis de impacto Presupuestario (AIP) tiene como objetivo estimar los costos que tendrá que asumir una institución de salud cuando decide hacer disponible una tecnología sanitaria.

Para este análisis se evaluó el IP de la introducción de los siguientes esquemas de AAD: los PGT: SOF/VEL, GLE/PRE y EBR/GZR y no PGT: SOL/LDV, SOF/DCV, y OMB/PAR/DAS/RIT.

Se utilizó un modelo de IP estático, en el que el primer año se atiende a una población objetivo y en los años posteriores a la población que no recibió cobertura más los casos nuevos. En el modelo estático los casos nuevos es un número idéntico todos los años.

Se estimó que anualmente la población objetivo era de 1,030 pacientes asegurados por EsSalud, infectados por el VHC GT1, quienes recibirían tratamiento con AAD. De este grupo, el 60 % tiene falla renal en estadio final (hemodiálisis) y el 30 % cirrosis.

El tratamiento comparador será el estándar de uso previo PR, el que se comparará con distintos esquemas a base de AAD PGT y no PGT, incluyendo a SOF/VEL, GLE/PRI, SOF/DCV y OMB/PAR/DAS/RIT. El gasto anual reportado para el tratamiento tradicional de PR asciende a S/ 5 591 797 para el tratamiento de una población promedio anual de 171 pacientes.

Se consideraron los costos para los esquemas propuestos para una población de 1030 y los esquemas se distribuyeron según el paciente estaba o no en hemodiálisis o tenía o no cirrosis. También se consideraron los costos de los medicamentos y los derivados de la atención de los eventos adversos específicos

Resultados

Los esquemas con mayor costo anual fueron OMB/PAR/DAS/RIT y GLE/PIB llegando a superar los 80 millones de soles anualmente. El esquema de menor costo en pacientes sin hemodiálisis y en pacientes con o sin cirrosis fue el SOF/VEL. En los pacientes en hemodiálisis, el esquema de menor costo fue el EBR/GZR. Estos dos esquemas fueron evaluados en el horizonte temporal establecido.

En los escenarios de tres años había una inversión de aproximadamente el 3 % del presupuesto anual y luego en los dos años consecutivos la estrategia se convertía en ahorro. Si esta primera inversión durante el primer año era menor, los siguientes años no eran de ahorro, aunque la inversión era menor progresivamente. Los escenarios de mayor tiempo (5 años), con inclusión progresiva de la población las inversiones anuales eran substancialmente menores. El esfuerzo presupuestal progresivo priorizando poblaciones específicas (cirrosis) tiene menor impacto en el presupuesto institucional.

iii. REVISIONES SISTEMATICAS

Suwanthawornkul et al., 2015 - Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

El objetivo fue comparar la eficacia del tratamiento de diferentes regímenes de AAD para la infección por VHC GT1 en pacientes sin tratamiento previo.

Debido a la menor eficacia y mayores efectos adversos de los AAD de primera generación, esta revisión incluyó solamente AAD de segunda generación aprobados por la FDA: simeprevir (SMV), sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV), ledipasvir (LDV) y paritaprevir/ritonavir/ombitasvir mas dasabuvir (PrOD).

Los desenlaces primarios fueron la respuesta virológica sostenida a las 12 semanas (RVS12) y 24 semanas (RVS24) después de finalizar el tratamiento y los eventos adversos (i.e. eventos adversos serios, anemia, y fatiga).

La eficacia de todos los regímenes de tratamiento fueron comparados aplicando un meta-análisis multivariado de efectos aleatorios. Se acumularon las incidencias de RVS12 y RVS24, así como de eventos adversos de cada régimen de tratamiento.

Para las comparaciones indirectas, se estimaron los efectos del tratamiento de todos los regímenes aplicando un metaanálisis de dos estadios: primero, los datos resumidos se expandieron a nivel individual, se aplicó la regresión de Poisson para estimar el log (RR) y la co-varianza de cada par de tratamientos. Luego, se estimaron los RR agrupados y sus respectivos IC 95% usando un metaanálisis de efectos variables,

Las tasas de incidencia acumulada de RVS12 y RVS24 en todos los regímenes de tratamiento sin PR, i.e. SOF/LDV c/s⁵ ribavirina (RBV), SOF/SMV c/s ribavirina, SOF/DCV c/s ribavirina y PrOD c/s ribavirina, (incidencia acumuladas de RVS12 entre 93 % y 100 %, y RVS24 entre 89 % y 96 %) fueron mucho más altas que las tasas de incidencia acumuladas de RVS12 (51 %) y RVS24 (48 %) con PR solo.

Comparando SOF/LDV con ribavirina y SOF/LDV sin ribavirina, la probabilidad de tener RVS12 no era significativamente diferente entre estos dos regímenes con el RR acumulado de 0.99 (IC 95%: 0.97 - 1.01).

RVS a las 12 semanas, la incidencia acumulada de RVS 12 para los regímenes de PR, SMV más PR, SOF más PR y DCV más PR fueron respectivamente 51 % (IC 95%: 43 % - 59 %), 83 % (IC 95%: 79 % - 86 %), 82 % (IC95%: 63 %- 100 %), y 65 % (IC95 %: 57 % - 73 %).

El MA multivariado sugirió que, en comparación con PR, los regímenes de SMV más PR y DCV más PR, tenían probabilidades de tener RVS12 significativamente más altas. Los RR acumulados para SMV más PR y DCV más PR fueron de 1.48 (IC 95%: 1.27-1.72) y 1.82 (IC 95%: 1.24 - 2.69), respectivamente. El régimen de SOF más PR también incrementó la RVS 12 en comparación con PR, pero este no alcanzó significancia estadística (RR acumulado = 1.52; IC 95%: 0.97 - 2.40).

Combinaciones en base a dos AAD con RBV versus sin RBV

Las tasas acumuladas de RVS12 para SOF/DCV, SOF/LDV, SOF/SMV, SOF/DCV/RBV, SOF/LDV/RBV, y SOF/SMV/RBV fueron 100 % (IC 95%: 95 %-100 %), 98 % (IC95%: 95 %-100 %), 97 % (IC95%: 90 %-100 %), 96% (IC95%: 92 %-100 %), 97% (IC95%: 95 %-100 %), y 93% (IC95%: 86 %,100 %), respectivamente.

Solo cuatro estudios compararon SOF/LDV/RIB (N=754) con SOF/LDV (N=984). La probabilidad de tener una RVS12 con el régimen SOF/LDV/RBV no fue significativamente diferente de régimen SOF/LDV, con un RR acumulado de 0.99 (IC 95%: 0.97- 1.01). La probabilidad de tener una RVS12 tampoco fue diferente entre el

⁵ c/s: Con o sin

régimen SOF/DCV/RIB y SOF/DCV (RR = 0.96; IC 95%: 0.91-1.02) así como entre el régimen SOF/SMV/RIB y SOF/SMV (RR = 0.96, IC 95%: 0.87- 1.06).

Solo dos estudios reportaron la tasa de RVS24, de los cuales, uno comparo la eficacia de SOF/DCV con y sin ribavirina (N = 126) y otro comparo la eficacia de PrOD con y sin ribavirina (N=119). Las tasas acumuladas de RVS24 para SOF/DCV, PrOD, SOF/DCV/RBV y PrOD/RBV fueron 96% (IC 95%: 88%- 99%), 89% (IC95%: 79%-95%), 95% (IC95%: 85%- 99%), y 95% (IC95%: 83%, 99%), respectivamente. Las probabilidades de tener una RVS24 no fueron diferentes entre SOF/DCV/RIB y SOF/DCV (RR=0.99, IC 95%: 0.69- 1.42) así como PrOD/RBV y PrOD (RR=1.07, IC 95%: 0.96- 1.19).

Respecto a los eventos adversos, el riesgo de EA serios, anemia y fatiga fueron relativamente más altos en los regímenes con PR que aquellos sin PR. La tasa de reacciones adversas serias con los regímenes que incluyeron a PR fueron 7.9 % (IC 95%: 5.1%-10.7%), 5.0 % (IC 95%: 3.6%-6.3%), 4.10 % (IC 95%: 0.0%- 9.6%) y 7.5 % (IC 95%: 5.2%- 9.7%) para DCV más PR, SMV más PR, SOF más PR y PR solo, respectivamente. Las tasas de eventos adversos serios con todos los regímenes sin PR fueron más bajas que las tasas acumuladas de todos los regímenes con PR, excepto para SOF/DCV (incidencia acumulada = 7.0% (IC 95%: 2.0%- 12.0%)). La incidencia acumulada fue más baja con SOF/LDV/RBV (1.9%; IC 95%: 0%- 4.5%), seguido por el PrOD (2.5%; IC 95%: 0.3%- 8.8%), PrOD/RBV (2.8%; IC 95%: 0.1%-14.5%), SOF/DCV/RBV (2.9%; IC 95%: 1.0%- 6.8%), y SOF/LDV (3.0%; IC 95%: 1.3%- 4.7%).

Agregando RBV a los regímenes a base de AAD no mostraron ser significativamente diferentes respecto a los regímenes con AAD sin RBV.

Sin embargo, este estudio no comparó los regímenes sin PR (es decir, combinaciones de AAD con o sin RBV) con el de PR. Las tasas acumuladas de RVS12 y RVS 24 con todos los regímenes sin PR (93% - 100% para RVS12 y 89% - 96% para RVS24) fueron más altos que la tasa de RVS12 y RVS24 con el régimen PR solo (51% para RVS12 y 48% para RVS24).

V.

DISCUSIÓN

El tratamiento tradicional de la infección crónica del VHC ha sido la combinación de INF pegilado y ribavirina (PR). Este esquema se encuentra disponible en la institución desde hace aproximadamente 15 años. Sin embargo, la aparición de nuevos agentes como los antivirales de acción directa (AAD), con mejores tasas de RVS y menores efectos adversos, ha modificado el tratamiento de la infección crónica por VHC. Estos agentes de AAD tienen diferentes blancos de acción dentro del ciclo de vida del virus y se han usado en diferentes combinaciones incluyendo o no a PR.

El objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia respecto a la eficacia y seguridad del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD), respecto al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina (PR), en los pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis igual o mayor a F2.

No se ha identificado algún estudio (ECA o RS) que haya comparado los regímenes a base de AAD con el régimen tradicional de PR. En su lugar, la RS publicada por Suwanthawornkul et al., 2015, encontró por medio un *network* metaanálisis, que cualquier régimen a base de AAD con o sin PR tenía una probabilidad de lograr una RVS más alta que el régimen de PR solo. Asimismo, los revisores encontraron que el riesgo de tener eventos adversos serios, como anemia y fatiga, fueron mucho más bajos con los regímenes sin PR que los regímenes con PR. Por otro lado, los regímenes a base de AAD con y sin RIB no fueron diferentes en términos de la tasa de RVS. Los revisores concluyeron que los regímenes sin PR eran preferidos para el tratamiento de la infección por el VHC GT1 debido a sus altas tasas de RVS y bajo riesgo de efectos adversos serios. Aunque no haya una comparación directa, esta revisión sugiere que el régimen de PR es el menos favorable debido a su menor eficacia, en términos de RVS y mayores efectos adversos.

A pesar de existir múltiples combinaciones a base de AAD estos no han sido comparados directamente en ensayos aleatorizados. La GPC OMS 2016 incluyó la siguiente pregunta PICO: “cuál es la opción de tratamiento preferida para la infección crónica del VHC?”. Debido a la falta de ensayos “head-to-head” que comparasen a los diferentes regímenes, los desarrolladores de esta guía decidieron hacer una RS y un NWM que permita realizar comparaciones indirectas entre ellos (Mills et al 2016). Los resultados de esta RS indicaron que los regímenes que no incluían a PR eran generalmente superiores a los regímenes que incluían a PR en términos de eficacia y seguridad para todos los GT tanto en pacientes con o sin tratamiento previo. Para los GT 1 y 4, los regímenes SOF/LDV, DCV/SOF y OMB/PAR/r, generalmente tuvieron la mejor eficacia y seguridad entre los regímenes sin PR. Para el GT 2, SOF/RIB tuvo la mejor eficacia y baja tasa de eventos adversos. Para el GT 3, DCV/SOF, SOF/RIB, y SOF más PR tuvieron similar RVS, aunque el perfil de eventos adversos fue favorable con DCV/SOF. Para las personas con cirrosis, DCV/SOF/RIB y SOF más PR tuvieron la mejor eficacia. Para los GT 2, 3, 5 y 6 los datos eran escasos y altamente heterogéneos; por ello, los resultados se deben interpretar con cautela. Aunque no hay

evidencia de comparaciones directas, en esta revisión con análisis indirectos se sugiere que las combinaciones duales de AAD son superiores en términos de RVS y menores efectos adversos respecto al régimen tradicional de PR.

Respecto a la seguridad de los regímenes a base de AAD, una RS (Ferreira et al 2016) examinó los desenlaces de seguridad de estos regímenes. Se incluyeron 51 ensayos (13,089 participantes). La mayoría de los pacientes estaban infectados con el GT1 (76%). Se realizaron dos NWM para investigar la incidencia de EA serios y generales, comparando 13 y 10 opciones libres de INF, respectivamente. En general, se observaron pocas diferencias significativas en la incidencia de EA, las cuales fueron explicadas por la presencia de RBV. Por otro lado, no hubo diferencias en la incidencia de EA serios.

Aunque la efectividad de los tratamientos se ha medido con la RVS, este no es un desenlace clínico directo del beneficio del tratamiento de la infección por VHC. La eficacia del tratamiento es la prevención de la mortalidad y morbilidad relacionada con el VHC, incluyendo la progresión a fibrosis hepática avanzada o cirrosis, descompensación hepática, HCC y muerte por enfermedad hepática. La RVS se define como el estado en el que no es detectable el virus, en una prueba de sensibilidad con un límite inferior de detección de <50 IU/mL, en la semana 12 o 24 después de finalizar el tratamiento. Se desconoce si a replicación viral está relacionada directamente con el desarrollo del HCC.

Una RS Cochrane (Jakobsen 2017) resaltó que, aunque los AAD reducen el riesgo de no tener una RVS, no podían determinar fehacientemente el efecto de los AAD en la mortalidad por cualquier causa. Además, no había información suficiente para confirmar o refutar que los AAD tuvieran un efecto clínico relevante en otros desenlaces clínicos relevantes como el cáncer hepático, ascitis, sangrado por varices o síndrome hepato-renal. Respecto a la mortalidad asociada a la hepatitis C, muy pocos eventos de muerte ocurrieron en el periodo que duraron los ensayos [máximo 48 semanas; 15 muertes/2377 participantes que usaron AAD (0.63 %) versus 1 muerte/617 participantes en el grupo control (0.16 %)]. El meta-análisis mostró que no había evidencia de una diferencia cuando evaluó la mortalidad por cualquier causa (OR 3.72, IC 95% 0.53 - 26.18, P=0.19; 11 ECA). Con evidencia de muy baja calidad, no había diferencias en la mortalidad por cualquier causa entre placebo y AAD y no había información suficiente para confirmar o refutar que los AAD tuvieran un efecto clínico relevante en otros desenlaces clínicos relevantes. La mayoría de los ECA incluidos se enfocaron principalmente en evaluar los efectos de los AAD por medio de la RVS. Los resultados de la RS Cochrane confirman que los ADD parecen reducir el número de personas que tienen el virus de hepatitis C en la sangre, comparado con placebo o no tratamiento. Debido a que la pérdida de detección de virus de hepatitis C en la sangre es solo una prueba sanguínea, los estudios no pudieron traducir lo que este resultado significaba a largo plazo. La relevancia clínica de la RVS no ha sido aún demostrada con evidencia proveniente de ensayos aleatorizados.

Esta RS y su crítica sustentada a la RVS generó controversia en el mundo. El artículo Lok et al., 2017 crítico a esta RS de Cochrane, frente a ello los autores de dicha RS contestaron con los siguientes argumentos (Koretz 2019). Primero, la RVS es un desenlace subrogado no validado. Adujeron que el principio de la medicina basada en la evidencia requiere que un desenlace subrogado sea validado en ensayos clínicos aleatorizados que muestren beneficios paralelos en desenlaces clínicos (Ciani 2017), lo cual no se ha realizado aún. Un ECA que comparó a interferón pegilado con no tratamiento en pacientes que fallaron a un tratamiento previo, encontró que más pacientes tratados obtuvieron RVS (aunque con un porcentaje pequeño) pero que también morían con mayor frecuencia (Di Bisceglie 2011). Los autores de la RS Cochrane referenciaron este estudio para señalar que se falló en validar al subrogado. Agregaron igualmente que debido a que los pacientes con RVS pueden tener ARN del virus de hepatitis C dentro de los monocitos de la sangre periférica (Koretz 2015) la transmisión es aún una posibilidad teórica.

Estuvieron de acuerdo que debido a la corta duración de los ensayos no se pudieron evaluar desenlaces a mayor plazo, aunque tampoco se observaron desenlaces clínicos a corto plazo. Respecto a lo que los clínicos mencionaron como “enorme evidencia” (*mounting evidence*), los autores de la RS refieren que dichos estudios observacionales tienen muchos sesgos. Por ejemplo, que la comparación de pacientes tratados y no tratados no toma en cuenta la razón por la que los pacientes recibieron tratamiento, con frecuencia los pacientes no tratados están más enfermos. Los pacientes que desarrollan RVS tienen menor riesgo de progresión, por lo que compararlos con los pacientes no tratados agrega un sesgo de selección. Comparar a los pacientes que desarrollaron RVS con aquellos que no lo lograron no provee alguna información respecto al tratamiento ya que todos los pacientes fueron tratados.

Así, continúa el debate respecto a la validez de la RVS como un desenlace final surrogado de los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente con VHC. No obstante, la Organización Mundial de la Salud, así como varias agencias internacionales de evaluación de tecnología sanitaria, aceptan la RVS como desenlace final para evaluar la eficacia de los tratamientos en VHC. Entre los argumentos para dicha aceptación se incluye la plausibilidad biológica de que una disminución de la carga viral, a tal punto de hacerla indetectable, puede traducirse en evitar la progresión del deterioro del tejido hepático, y el hecho que cierta evidencia sugiera que el uso de previos medicamentos antivirales se ha correlacionado con cambios en la epidemiología del cáncer hepático y del trasplante hepático (desenlaces que toman años en aparecer). Todo ello ha hecho de la RVS el desenlace clínico principal en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C aceptado por múltiples sistemas de salud en el mundo. Sin embargo, es menester que futuros estudios primarios puedan validar la capacidad predictiva de la RVS respecto a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la sobrevida, hepatocarcinoma, cirrosis, entre otros.

El tratamiento con los AAD conduce a altas tasas de RVS de alrededor del 90 %-100 %. Bang et al (2017) evaluaron la asociación entre la RVS y la reducción de la mortalidad por enfermedades hepáticas y reducción del riesgo a progresión del HCC. En esa RS, los autores indicaron que las personas infectadas por VHC y con RVS después del tratamiento tenían una reducción del 78 % de la mortalidad relacionada con enfermedad del hígado, una reducción del 80 % de la incidencia del HCC y una reducción del 75 % en la mortalidad por cualquier causa comparada con las personas infectadas por VHC que no alcanzaban RVS. Sin embargo, los autores incluyeron estudios observacionales y no reportaron el grado de correlación entre la RVS y los desenlaces clínicos a largo plazo, por ello la RVS no puede ser considerada de manera fehaciente como un desenlace subrogado.

Asimismo, otra RS examinó la asociación entre la RVS y las manifestaciones extra hepáticas de la infección por HCC (Cacoub 2018). La RVS se asoció con una reducción de la mortalidad extra hepática (*odds ratio* [OR] acumulado: 0.44, IC 95% 0.3–0.7). La RSV también se asoció con reducción del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (OR acumulado: 0.37, IC 95%: 0.2–0.6), incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (OR: 0.27, IC 95%: 0.2–0.4) y fatiga (OR: 0.52, IC 95%: 0.3–0.9), y aunque con amplios intervalos, la RVS también estaba asociada con mejores desenlaces relacionados con la crioglobulinemia (OR acumulado: 21, IC 95%: 6.7–64.1) y enfermedades linfoproliferativas (OR acumulado: 6.5, IC 95%: 2–20.9). Sin embargo, estos estudios no representan evidencia rigurosa de que exista una asociación positiva entre la RVS y la disminución de la mortalidad y morbilidad asociada a enfermedad hepática y extra-hepáticas.

Recientemente, las agencias evaluadoras del medicamento (*Food and Drug Administration* [FDA] y *European Medicines Agency* [EMA]) han aprobado nuevas combinaciones de agentes de AAD denominados pangenotípicos, por ser efectivos para los seis principales genotipos del VHC. Esta propiedad pangenotípica de estos regímenes evita la necesidad de tipificar el tipo de virus antes de empezar el tratamiento e incluyen a sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y glecaprevir/pibrentasvir. Estos regímenes tienen alta eficacia en pacientes infectados con los seis principales GT, incluyendo a pacientes con cirrosis y coinfectados con VIH.

Conjuntamente, las principales guías internacionales han recomendado estas combinaciones PGT como opciones de tratamiento preferidas para la infección del VHC. Así, la GPC de la OMS del 2018 recomendó como tratamiento de primera línea a las siguientes combinaciones: SOF/VEL, GLE/PRI y SOF/DVC. Aunque las tasas de RVS eran semejantes entre los regímenes PGT y no PGT, los evaluadores de esta guía optaron a favor de los regímenes a base de agentes PGT, porque consideraron que existía una ventaja con su uso al prescindir de las pruebas de laboratorio para tipificar al virus. Además, consideraron que su implementación simplificaría la administración del tratamiento. De igual manera, la guía europea EASL 2018 recomendó con el mayor grado de clasificación de fuerza y nivel de evidencia, a las

combinaciones en base a AAD PGT, aunque para ello solo referenciaron los estudios controlados con placebo en los que se observaron altas tasas de RVS a favor de los AAD PGT.

Con la aprobación del uso de estos nuevos agentes de AAD PGT, se hacen disponibles múltiples combinaciones para el tratamiento de la infección crónica del VHC. Sin embargo, se presenta la misma situación que la comparación de la eficacia relativa entre los regímenes de AAD y el antiguo régimen de PR. No existen estudios que hayan comparado directamente estas combinaciones a base únicamente de AAD, se traten de PGT o no PGT. Nuevamente, algunos autores mediante comparaciones indirectas, sugieren que todas las combinaciones a base de AAD (PGT y no PGT) son similares entre sí en eficacia y seguridad, con tasas de RVS por encima del 95 %. La única diferencia que tienen las combinaciones de AAD PGT, es la no necesidad de realizar la tipificación del virus. Aspecto, que algunos desarrolladores de guías han mencionado como una ventaja, ya que obvian las pruebas de tipificación del virus y simplifican los procesos, a la vez que reducirían los costos. Por ello, recomendaron su uso sobre otras combinaciones de AAD.

Por lo tanto, ante evidencia indirecta, aunque de baja calidad, que sugiere igualdad de eficacia en términos de RVS entre las múltiples combinaciones a base de AAD, la implementación de alguna de ellas dependerá de su costo efectividad. Diversos estudios económicos realizados en distintos ámbitos han señalado que el tratamiento a base de los AAD de segunda generación no solo resultan ser una estrategia costo efectiva, sino también ahorradora de costos. En la India, una ETS encontró que el tratar a los pacientes con las combinaciones a base de sofosbuvir, ledipasvir y daclatasvir, ofrecidas a precios reducidos, no solo fueron costo efectivas, sino que también ahorradoras de costo, en comparación a no tratar. Esta ETS ha mostrado que el tratamiento de la infección por el VHC con AAD a precios bajos en la India fue C-E y ahorrador de costos. Es decir, el costo del tratamiento es compensado por el ahorro en futuros gastos en servicios de salud.

Asimismo, una RS de varios análisis económicos realizados en distintos países, señaló que el tratamiento de la infección por el VHC con los AAD de segunda generación (SOF, LDV y DCV) pueden ser altamente costo-efectivos y podrían resultar siendo ahorradores de costos en el mediano plazo. El análisis de 89 ICER que evaluaron AAD de segunda generación en comparación al tratamiento estándar previo (PR o AAD de primera generación) o no tratamiento, resultó en que el 71 % de ellos eran costo-ahorradores, el 22 % fueron costo-efectivos y el 7 % no fueron costo-efectivos. Es decir que en comparación con no tratar o tratar a base de PR o AAD de primera generación, el uso de AAD de segunda generación resultó ser una estrategia mayoritariamente ahorradora o costo efectiva.

En nuestro ámbito, la evaluación de impacto presupuestal realizado por el IETSI encontró que los esquemas a base de los AAD de segunda generación, incluyendo a los PGT resultaron ser ahorradores en el mediano plazo. El esquema de menor costo

anual en pacientes sin hemodiálisis, con o sin cirrosis fue el SOF/VEL y para pacientes en hemodiálisis fue el régimen de EBR/GZR. En los escenarios evaluados de tres años, la estrategia podía ser ahorradora a partir del segundo año después de una inversión durante el primero, y los escenarios de 5 años, la inversión anual era menor, resultando en menor impacto presupuestal en todos los años.

Así, para la institución, los regímenes a base de los AAD de última generación, incluyendo los PGT (SOF/VEL y EBR/GZR) pueden ser costo-efectivos y podrían resultar en ahorradores a mediano plazo, dependiendo de la inversión durante el primer año o tener un bajo impacto presupuestal a mayor plazo.

VI. CONCLUSIONES

- Se estima que globalmente existan 71 millones de personas infectadas por el VHC, lo que corresponde con una prevalencia de 1.6%. Cerca de 400 000 personas con hepatitis crónica C morirán cada año, principalmente por cirrosis y hepatocarcinoma celular.
- Los antivirales de acción directa (AAD) son medicamentos relativamente nuevos que se dirigen a proteínas específicas del VHC y que alteran el ciclo celular del virus. Estos agentes se administran por vía oral y por una duración variable entre 8 y 24 semanas. Existen múltiples combinaciones de AAD, de las cuales, la elección se basa en varios factores que incluyen el GT del virus, la presencia de cirrosis, el daño renal y la historia de tratamientos previos.
- Las GPC de la Asociación Americana y Europea para el estudio de enfermedades hepáticas o del hígado (AASLD y EASL) y de la OMS, han recomendado el tratamiento con AAD para todos los pacientes con hepatitis crónica C.
- Estas guías han definido la eficacia del tratamiento en base a la respuesta viral sostenida, que se define como la incapacidad de demostrar la presencia de virus ARN de hepatitis C en la sangre, después de 12-24 semanas de haber finalizado el tratamiento.
- La reciente GPC de la OMS 2018 recomienda tres regímenes de AAD PGT aprobados por las agencias de FDA y EMA: sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y glecaprevir/pibrentasvir. Estos regímenes lograron altas tasas de RVS en los seis principales GT del VHC, tanto en pacientes con o sin cirrosis. La recomendación es condicional y apoyada con evidencia de moderada calidad.
- Las discontinuaciones debido a eventos adversos fueron más altas con regímenes a base de interferón. En el NWM estos tratamientos reportaron un incremento estadísticamente significativo de discontinuaciones por reacciones adversas cuando se compararon con regímenes de SOF/LDV y OMB/PAR/r.
- Existen comparaciones indirectas, aunque de baja calidad metodológica, que sugieren que todas las combinaciones a base de AAD son similares en eficacia en términos de s RVS y reacciones adversas. Por ello, la implementación de alguna combinación dependerá de su costo-efectividad en el ámbito a ser implementado.

- Una RS de varios análisis económicos realizados en distintos países, señaló que el tratamiento de la infección por el VHC con los AAD de segunda generación (SOF, LDV y DCV) pueden ser altamente costo-efectivos y podrían resultar siendo ahorradores de costos en el mediano plazo.
- Una evaluación de impacto presupuestal realizada por el IETSI encontró que el esquema de menor costo anual en pacientes sin hemodiálisis, con o sin cirrosis fue el SOF/VEL y para pacientes en hemodiálisis fue el régimen de EBR/GZR.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, aprueba el uso del régimen de SOF/VEL para pacientes infectados con hepatitis C crónica y fibrosis igual o mayor a F2, y sin hemodiálisis; y el régimen de EBR/GZR para dicho tipo de pacientes en hemodiálisis, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con AAD 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. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;2(3):161-176.

Chopra S. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. *UpToDate* 2019

Shah N, Pierce T, Kowdley KV. Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert opinion on investigational drugs*. 2013; 22(9):1107±21

Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Nov;67(11):2025-2034.

Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166(9):637–48.

Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):46.

Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol*. 2017;89(3):476–83.

Cipriano LE, Goldhaber-Fiebert JD. Population health and cost-effectiveness implications of a 'treat all' recommendation for HCV: a review of the modelbased evidence. *MDM Policy & Practice*. 2018:1–27.

Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1448–55.

Chhatwal J, He T, Hur C, Lopez-Olivo MA. Direct-Acting Antiviral Agents for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection are Cost Saving. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016.

IETSI-EsSalud. Análisis de impacto presupuestal de esquemas combinados de antivirals de acción directa para el tratamiento de infección crónica por el Virus de Hepatitis C. Perú, octubre 2018.

Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, et al. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Oct;41(5):478-85

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 la negativos a la mutación Q80K o genotipo 1 b, con fibrosis significativa. Dictamen Preliminar N° 060—SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 201

Poordad F, Dieterich D. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *Journal of Viral Hepatitis* 2012;19(7):449–64.

Pockros PJ. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. www.uptodate.com/contents/direct-acting-antivirals-for-the-treatment-of-hepatitisc

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):461-511

Aggarwal R, Chen Q, Goel A, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C treatment using generic direct-acting antivirals available in India. *PLoS One.* 2017 May 17;12(5):e0176503.

Chhatwal J, He T, Hur C, Lopez-Olivo MA. Direct-Acting Antiviral Agents for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection Are Cost-Saving. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jun;15(6):827-837.e8.

Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, et al. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Dec 31;10(12):e0145953

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]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362921/>

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 N0 014-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

Lok AS, Chung RT, Vargas HE, Kim AY, Naggie S, Powderly WG. Message from the president. Comments on Cochrane review on direct-acting antivirals for hepatitis C. *Hepatology* 2017;66:1016-1019.

Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD012143.

Ciani O, Buyse M, Drummond M, Rasi G, Saad ED, Taylor RS. Time to review the role of surrogate end points in health policy: state of the art and the way forward. *Value Health* 2017;20:487-495.

Di Bisceglie AM, Stoddard AM, Dienstag JL, Shiffman ML, Seeff LB, Bonkovsky HL, et al. Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon. *Hepatology* 2011;53:1100-1108.

Koretz RL, Lin KW, Ioannidis JP, Lenzer J. Is widespread screening for hepatitis C justified? *BMJ* 2015;350:g7809.

Koretz RL, Jakobsen JC, Hauser G, Nikolova D, Gluud C. Letter to Editor: Response to AASLD Editorial/Message from the President. *Hepatology*. 2019 May;69(5):2300.

IX. ANEXOS

ANEXO N° 01 A

El paciente a ser considerado para recibir **sofosbuvir/velpatasvir** debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016:

Diagnóstico/ condición de salud	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con infección crónica por hepatitis C con fibrosis hepática igual o mayor a F2
Grupo etario	Adultos
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 semanas
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<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 - Carga viral - Estadio de fibrosis hepática: Metavir F2 o mayor o el equivalente medido de preferencia mediante las pruebas APRI o FIB-4 o a través de pruebas equivalentes (elastografía hepática por RMN, elastografía en tiempo real o fibrotest). - Acreditar TFG ≥ 30 ml min/1.73m² <p>En el caso de los pacientes con cirrosis (F4), el médico debe acreditar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puntaje MELD (Model of End-Stage Liver Disease) no mayor de 15 puntos.
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del	<p>Genotificación (opcional) Perfil hepático completo Hemograma completo Pruebas de función renal Serología VHB: HBsAg y antiHBc Pruebas de embarazo negativo y consejería sobre o lactancia y anticoncepción durante terapia</p>

medicamento.	
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.	Semana 12 post-tratamiento: VCH RNA, hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, registro de la adherencia al tratamiento (Nº dosis recibida/ Nº dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios
Criterios de suspensión	Insuficiencia hepática, infecciones severas y reacciones adversas severas a criterio clínico

ANEXO N° 01 B

El paciente a ser considerado para recibir **elbasvir/grazoprevir** debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016:

Diagnóstico/ condición de salud	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con infección crónica por hepatitis C con fibrosis hepática igual o mayor a F2 con insuficiencia renal (TFG < 30ml min/1.73m²)
Grupo etario	Adultos mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéuti co puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	<p>16 semanas para genotipo 1a y genotipo 4 con carga viral mayor a 800,000 UI/ml.</p> <p>12 semanas para genotipo 1a y genotipo 4 con carga viral menor o igual a 800,000 UI/ml.</p> <p>12 semanas para genotipo 1b</p>
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<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 - Carga viral - Genotipo 1 o 4 - Estadio de fibrosis hepática: Metavir F2 o mayor o el equivalente medido de preferencia mediante las pruebas APRI o FIB-4 ó a través de pruebas equivalentes (elastografía hepática por RMN, elastografía en tiempo real o prueba sérica Fibrotest). - Embarazo (BHCG negativo) o lactancia materna o rechazo al uso de anticoncepción - Acreditar depuración de creatinina con TFG <30ml min/1.73m² <p>En el caso de los pacientes con cirrosis (F4), el médico debe acreditar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puntaje MELD (Model of End-Stage Liver Disease) no mayor de 15 puntos.
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.	<p>Perfil hepático completo</p> <p>Hemograma completo</p> <p>Otras pruebas de función renal</p> <p>Serología VHB: HBsAg y antiHBc</p> <p>Agregar aquí sobre embarazo, lactancia y anticoncepción</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.	Semana 12 post-tratamiento: VCH RNA, hemograma completo, Perfil hepático, pruebas de función renal, registro de la adherencia al tratamiento (Nº dosis recibida/ Nº dosis prescrita x 100), eventos adversos, eventos adversos serios
Criterios de suspensión	Insuficiencia hepática, infecciones severas y reacciones adversas severas a criterio clínico