



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. ° 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DACLATASVIR/SOFOSBUVIR; EN EL TRATAMIENTO EN PRIMERA O SEGUNDA LÍNEA DE LA INFECCION CRÓNICA POR HEPATITIS C GENOTIPO 3

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS 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, 2018



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Jessica Beltrán Puerta – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. María Cecilia Cabrera Cabrejos – Médica Gastroenteróloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de daclatasvir/sofosbuvir; en el tratamiento en primera o segunda línea de la infección crónica por hepatitis C genotipo 3. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DAA	Direct antiviral agents
DCV	Daclatasvir
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
EA	Eventos adversos
EAS	Eventos adversos serios
EASL	European Association for the Study of Liver
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
IFN	Interferón
IFN-PEG	Interferón pegilado
IDSA	Infectious Diseases Society of America
MA	Metaanálisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
RBV	Ribavirina
RS	Revisión sistemática
RVS	Respuesta viral sostenida
SOF	Sofosbuvir
VHC	Virus de la Hepatitis C

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES	10
III. METODOLOGÍA	13
A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	13
B. TERMINOS DE BUSQUEDA.....	13
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
IV. RESULTADOS.....	15
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
B. DESCRIPCION DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	19
II. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	21
III. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	22
IV. ESTUDIOS PRIMARIOS	23
V. DISCUSION	27
VI. CONCLUSIONES.....	30
VII. RECOMENDACIONES	32
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33
IX. ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO	37

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC) es 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 pacientes fallecen principalmente debido a las complicaciones de la infección crónica, que incluyen cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Adicionalmente, los pacientes pueden llegar a presentar falla hepática o requerir un trasplante hepático.
- En el Perú, la prevalencia de infección crónica por el virus de hepatitis C 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, con una tasa de mortalidad de 0.04 por 100 000 habitantes. Además, en Perú, los genotipos circulantes más frecuentes son los genotipos 1a,1b,2b y 3a. Específicamente en EsSalud, se conoce de reportes no publicados del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) que aproximadamente el 7.5 % correspondería al genotipo 3.
- La infección por el virus de hepatitis C genotipo 3 presenta algunas particularidades con respecto a la historia natural de la enfermedad y al manejo terapéutico que se deben tener en cuenta. Así, por ejemplo, el genotipo 3 se encuentra asociado a una progresión rápida de fibrosis hepática, y esteatosis hepática que correlacionan con un alto nivel de replicación viral, así como, mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en comparación con otros genotipos. Por ello, los pacientes con infección con virus de la hepatitis C genotipo 3 requieren tratamiento de manera urgente.
- A la fecha en EsSalud, cuenta con la terapia combinada con peginterferón más ribavirina (IFN-PEG/RBV) para el tratamiento de hepatitis C genotipo 3. Con dicho esquema los pacientes con infección por hepatitis C genotipo 3 sin tratamiento previo alcanzan una respuesta medida en términos de tasa de respuesta viral sostenida (RVS) de ~65 %. En los últimos años, con la introducción de los antivirales de acción directa (DAAs, por sus siglas en inglés), los nuevos esquemas han llegado a ser más efectivos (RVS >90 %), con menor duración, mejor tolerabilidad y menor frecuencia de eventos adversos (EA). Por lo que, en la actualidad, las recomendaciones internacionales apuestan por esquemas libres de interferón. En ese sentido, se requiere evaluar el uso de daclatasvir más sofosbuvir (DCV/SOF), tanto en primera como en segunda línea, en busca de optimizar el tratamiento, maximizar los beneficios y disminuir la resistencia al tratamiento.

- Por lo que, el presente dictamen evalúa el uso del esquema combinado daclatasvir/sofosbuvir para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con infección por el virus de la hepatitis C genotipo 3.
- Las guías de práctica clínica (GPC) incluidas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), European Association for the Study of Liver (EASL) y The American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA), son consistentes en recomendar el esquema DCV/SOF como una alternativa para el tratamiento de pacientes con infección por VHC genotipo 3 con o sin tratamiento previo.
- En la revisión sistemática (RS) identificada, Swallow E et al., concluyen que DCV/SOF presenta alta eficacia (>95 %) y tolerabilidad mejorada en la población de pacientes con VHC genotipo 3, siendo la RVS a las 12 semanas estadísticamente mayor a la observada en los pacientes que recibieron IFN-PEG/RBV (95.6 % vs 66.5 %). Cabe mencionar que, los estudios incluidos en la RS fueron de un solo brazo, sin grupo control, por lo que los estimados de eficacia carecen de comparador, y las comparaciones entre los esquemas fueron indirectas. A pesar de ello, las tasas altas de respuesta sugieren que el esquema DCV/SOF es eficaz en el tratamiento de VHC genotipo 3.
- A la fecha, no se han identificado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y controlados que evalúen la eficacia y seguridad de DCV/SOF en el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la hepatitis C genotipo 3, con o sin tratamiento previo. Los ensayos encontrados no presentan grupo control, por lo que no corresponden a un alto nivel de evidencia. Nelson et al., mostró que con el uso de DCV/SOF se alcanzó altas tasas de RVS tanto en pacientes no tratados previamente (naïve) como en pacientes previamente tratados (90 % y 86 %, respectivamente). Adicionalmente, en dicho estudio, las tasas fueron mayores en pacientes sin cirrosis que en pacientes con cirrosis (96 % vs 63 %); y en pacientes catalogados como estadio de fibrosis F0-F3 (93 %) que como estadio F4 (70 %). Por otra parte, Leroy et al., mostraron que el esquema DCV/SOF más ribavirina (RBV) por 12 o 16 semanas también resultó en una tasa de RVS alta (90 %) en pacientes infectados con VHC genotipo 3, con fibrosis avanzada o cirrosis, con o sin tratamiento previo, similar a las tasas observadas con el esquema DCV/SOF sin RBV reportadas por Nelson et al. Además, el esquema DCV/SOF con o sin RBV mostró un buen perfil de seguridad y tolerabilidad en ambos ECA con baja incidencia de eventos adversos serios (EAS) y sin muertes relacionadas al tratamiento.
- En general, los estudios realizados a la fecha en la población VHC genotipo 3 corresponden a ensayos sin comparador y de etiqueta abierta, por lo que los estimados están sujetos a alto riesgo de sesgo, y podrían sobreestimar el

beneficio de los antivirales de acción directa y subestimar potenciales efectos dañinos. Sin embargo, la magnitud del efecto encontrado en los estudios es bastante grande, cercana al 100 % (>90 %), y, en comparaciones indirectas, ha mostrado además tasas de respuesta muy superiores a la que ofrece el esquema IFN/RBV (~65 %). Adicionalmente, se observa un buen perfil de seguridad del esquema DCV/SOF, y que este es mejor al brindado por el esquema IFN-PEG/RBV. En este punto cabe agregar que, la falta de precisión en la evidencia más el costo elevado del tratamiento resultan en la necesidad de una evaluación de costo-efectividad que tome en consideración el contexto local, con la finalidad de complementar la decisión del presente dictamen preliminar.

- Por lo descrito, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de daclatasvir/sofosbuvir para el tratamiento en primera o segunda línea de la infección crónica por hepatitis C, genotipo 3 con fibrosis F2 - F3 y sin cirrosis; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante la farmacovigilancia activa, la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo y a un análisis farmacoeconómico.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de daclatasvir/sofosbuvir en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipo 3. Esta evaluación se realiza a partir de la solicitud formulada por la Dra. Katherine Yusela Zevallos Zurita, médica gastroenteróloga del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo de la Red Asistencial Arequipa, quien siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso de los productos farmacéuticos daclatasvir/sofosbuvir no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Asistencial Arequipa:

P	Pacientes adultos con diagnóstico de infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), genotipo 3, con estadio de fibrosis F3 (METAVIR), nunca antes tratado y con factores de mala respuesta al tratamiento con Interferón pegilado y ribavirina.
I	Daclatasvir + sofosbuvir
C	Interferón pegilado alfa 2a + ribavirina
O	Lograr respuesta viral sostenida 12 semanas después de finalizar el tratamiento (RVS12): valores indetectables de ARV del virus de la hepatitis C a las 12 semanas de haber culminado la terapia. Mortalidad. Eventos adversos, eventos adversos serios.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la participación de la médico gastroenteróloga, Dra. María Cecilia Cabrera Cabrejos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, miembro del Grupo de Expertos del IETSI; y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. La reunión sostenida permitió ajustar los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que motivó la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica, además, facilitará el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia. Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación, es la siguiente:

P	Pacientes adultos con diagnóstico de infección crónica por el virus de la hepatitis C, genotipo 3, con o sin tratamiento previo, con fibrosis significativa (F2-F3), sin cirrosis
I	Daclatasvir + sofosbuvir

C	Interferón pegilado alfa 2a + ribavirina o placebo
O	Respuesta viral sostenida Calidad de vida Mortalidad Eventos adversos, eventos adversos serios

B. ASPECTOS GENERALES

A nivel global, la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) continúa siendo un problema de salud pública, registrándose anualmente más de 185 millones de casos a nivel global (Mohd Hanafiah et al., 2013). Los pacientes con infección crónica por el VHC frecuentemente presentan complicaciones hepáticas que incluyen fibrosis progresiva, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) y falla hepática. Además, existe una alta mortalidad relacionada con cirrosis descompensada, con una sobrevivencia a los 5 años de aproximadamente el 50 % (Planas et al., 2004). Así, a nivel mundial aproximadamente 704,000 pacientes fallecen por complicaciones como cirrosis hepática y CHC (GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators 2015). En el Perú, la prevalencia de infección crónica por 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 (Sánchez et al., 2000; Farfán and Cabezas 2003; Chacaltana and Espinoza 2008), con una tasa de mortalidad por VHC de 0.04 por 100 000 habitantes (Farfán and Cabezas 2003). De manera que, la mortalidad y la aparición de complicaciones a largo plazo relacionadas a la infección crónica por VHC impacta negativamente tanto en la salud y bienestar del paciente como en el sistema de salud.

Se han identificado seis genotipos principales de VHC, de los cuales los más frecuentes son el 1, 2 y 3. De manera similar, en Perú, los genotipos circulantes más frecuentes son los genotipos 1a,1b, 2b y 3a (Dávalos Moscol 2009). El presente dictamen se enfoca en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 3. De acuerdo con reportes no publicados del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), aproximadamente el 7.5 % correspondería al VHC genotipo 3. A pesar de que la infección por VHC genotipo 3 es poco frecuente en nuestro contexto, ésta presenta algunas particularidades que representan un desafío para el manejo terapéutico. Entre dichas complicaciones se encuentra que el VHC genotipo 3 puede presentar una historia natural acelerada pues en comparación con otros genotipos, se encuentra asociado a una progresión rápida de fibrosis hepática, esteatosis hepática que correlaciona con un alto nivel de replicación viral y mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (Bochud et al., 2009; Adinolfi et al., 2001; Rubbia-Brandt et al., 2000; Nkontchou et al., 2011). Un estudio observacional encontró mayor riesgo de cirrosis, CHC, hospitalizaciones relacionadas a problemas hepáticos y muerte en

pacientes con genotipo 3 comprado con genotipo 1 (McCombs et al., 2014). En ese sentido, los pacientes con infección por VHC genotipo 3 requieren tratamiento de manera urgente, por lo que, existe la necesidad de encontrar opciones de tratamiento que sean eficaces y seguras en la prevención de complicaciones y muerte relacionadas a la infección por VHC genotipo 3.

A la fecha en EsSalud, se cuenta con el esquema combinado de interferón pegilado más ribavirina (IFN-PEG/RBV), para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el VHC genotipo 3, con lo que se alcanza respuesta viral sostenida (RVS) de alrededor de 65 %, lo cual corresponde a una respuesta intermedia. Se plantea que el esquema DCV/SOF logra mejores tasas de respuesta, tanto en pacientes tratados como no tratados, y que presenta un mejor perfil de seguridad. Por ello, se evalúa la posibilidad del uso de DCV/SOF para el tratamiento de VHC genotipo 3 para pacientes con o sin tratamiento previo, de manera que se pueda maximizar los beneficios y disminuir los riesgos y la resistencia al tratamiento.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

Daclatasvir (Daklinza ®)/ Sofosbuvir (Sovaldi®)

Daclatasvir/Sofosbuvir son DAAs. Específicamente, daclatasvir corresponde a un inhibidor NS5A del VHC que es una proteína no estructural del virus; y sofosbuvir es un inhibidor análogo de nucleósido NS5B. El mecanismo de acción de daclatasvir consiste en la inhibición de la replicación del RNA viral y del ensamblaje del virión al unirse a la NS5A; mientras que sofosbuvir inhibe al NS5B que es esencial para la replicación.

Daclatasvir cuenta con aprobación comercial desde el 2015, por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos como una alternativa de tratamiento para pacientes con diagnóstico de infección crónica por el VHC en combinación con sofosbuvir (“206843s0071bl.Pdf”). Sofosbuvir por sí mismo también cuenta con aprobación comercial por la FDA desde el 2013 para el tratamiento de infección crónica por el VHC (“204671s0121bl.Pdf”).

Asimismo, daclatasvir y sofosbuvir cuentan con aprobación comercial desde el 2014 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) como una alternativa de tratamiento para pacientes con diagnóstico de infección crónica por el VHC en combinación con otros medicamentos (“WC500160597.Pdf” ; “WC500172848.Pdf”).

Indicaciones de uso

Daclatasvir está indicado en combinación con sofosbuvir, con o sin ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por VHC genotipos 1 y 3. Cabe resaltar que, de

acuerdo a la etiqueta existen limitaciones de uso para el genotipo 3, dado que la tasa de RVS12 son menores en pacientes con cirrosis que reciben daclatasvir en combinación con sofosbuvir por 12 semanas ("206843s007lbl.Pdf"). Sofosbuvir está indicado para el tratamiento de la infección crónica por VHC genotipos 1, 2, 3 ó 4, sin cirrosis o con cirrosis compensada (i.e. Child-Pugh A), en esquemas combinados de DAAs ("204671s012lbl.Pdf").

Dosis y Administración

La dosis recomendada es de daclatasvir 60 mg por vía oral, una vez al día en combinación con sofosbuvir, con o sin ribavirina, por 12 semanas; y la dosis recomendada de sofosbuvir es 400 mg por vía oral.

Contraindicaciones e interacciones

El uso de daclatasvir está contraindicado si se usa inductores fuertes de CYP3A incluyendo fenitoína, carbamazepina, rifampicina ("206843s007lbl.Pdf").

Advertencias y precauciones

La FDA incluye una advertencia sobre el uso tanto de daclatasvir como de sofosbuvir de riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos ha resultado en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte ("206843s007lbl.Pdf"; "204671s012lbl.Pdf"). Dicha advertencia figura en la etiqueta desde que en octubre del 2016 la FDA emitiera una alerta de seguridad con respecto a nueve medicamentos antivirales de acción directa, entre los que se encuentran daclatasvir y sofosbuvir donde se advertía de la reactivación de la infección por VHB con el uso de DAAs con complicaciones severas como falla hepática y muerte (Research). Asimismo, esta alerta ha sido difundida en nuestro país a través de una resolución directoral de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) ("R.D.N°285 2017-DIGEMID/DPF/UFPF/MINSA").

Además, el esquema daclatasvir/sofosbuvir podría producir bradicardia sintomática severa si se administra concomitantemente con amiodarona por el sofosbuvir, por lo que no se recomienda su uso concomitante ("206843s007lbl.Pdf").

No se recomienda el uso de sofosbuvir en pacientes con disfunción renal (i.e. tasa de filtración glomerular menor a 30mL/min/1.73m²) o en enfermedad renal terminal. De manera similar, la eficacia y seguridad de sofosbuvir no ha sido establecida en pacientes con cirrosis descompensada ("204671s012lbl.Pdf").

Eventos adversos

Los eventos adversos más comunes (≥10 %) reportados tras la administración de daclatasvir en combinación con sofosbuvir en pacientes con infección por HVC genotipo 3 son cefalea (14 %) y fatiga (14 %) ("206843s007lbl.Pdf"); y los EA más comunes (≥10%) reportados tras la administración de daclatasvir en combinación con sofosbuvir

y ribavirina son cefalea (12 %), anemia (20 %), fatiga (15 %) y náuseas (15 %) (“204671s012lbl.Pdf”). Los EA más comunes (≥ 20 %) reportados tras la administración de sofosbuvir son fatiga (30 % - 38 %) y cefalea (24 % - 30 %) (“204671s012lbl.Pdf”).

De acuerdo con la DIGEMID, el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo daclatasvir 30 mg y 60 mg (DIGEMID), y sofosbuvir 400 mg (DIGEMID - Registro de productos farmacéuticos 2017a), 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	Costo¹
EE03679	Daclatasvir (Daklinza ®)	30 mg	Comprimido	--
EE02522	Daclatasvir (Daklinza ®)	60 mg	Comprimido	615.29
EE03018	Sofusbuvir (Sovaldi ®)	400 mg	Tableta	535.71

1 Fuente: SAP/R3

Dados los costos de los medicamentos, el tratamiento solicitado con una tableta diaria de DCV más una tableta diaria de SOF por 12 semanas, tendría un costo de 103,590 soles por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de daclatasvir/sofosbuvir para el tratamiento de la infección por hepatitis C. 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 revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), 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). Adicionalmente se buscó en la OMS, y en grupos especializados en gastroenterología como la Asociación Americana para Estudio del Hígado/Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (AASDL/IDSA, por sus siglas en inglés) y la europea (EASL).

B. TERMINOS DE BUSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Términos de búsqueda:

- Población de interés: "Hepatitis C, Chronic"[Mesh]; genotype 3 (término libre).
- Intervención: "Sofosbuvir"[Mesh]; "BMS-790052" [Supplementary Concept] OR Daklinza (término libre); daclatasvir (término libre).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente subsección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

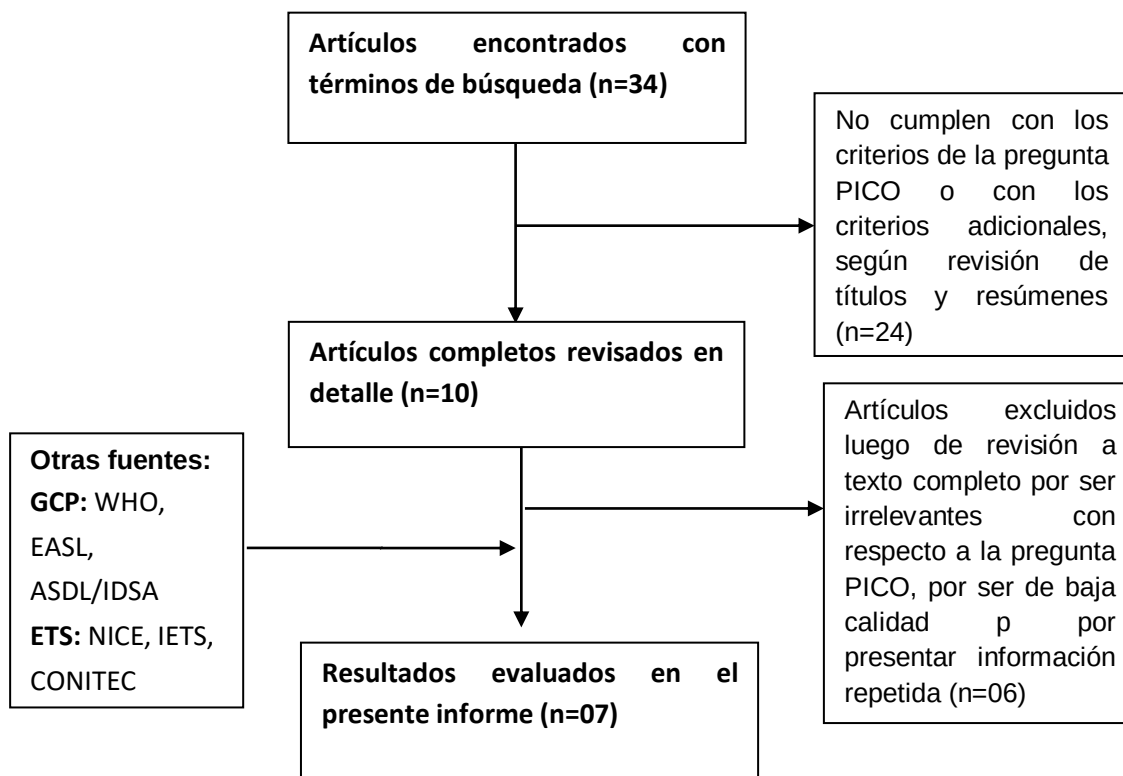
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta

PICO. Se amplió la búsqueda revisando agencias que desarrollan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), como *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 el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); y especializados como la AASDL/IDSA, la EASL, y la OMS. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o metaanálisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo. Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo se consideraron elegibles entre aquellos registrados en los Estados Unidos, específicamente en la página web www.clinicaltrials.gov.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de daclatasvir/sofosbuvir en el tratamiento de la hepatitis C. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Guía OMS para el detección, manejo y tratamiento de personas con infección con hepatitis C, 2016 (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee 2014, 2016).
- The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA), 2017- HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (“HCVGuidance_September_21_2017_g.Pdf”).
- EASL- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 (“EASL - Clinical Practice Guidelines”).

Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Ministerio de Salud y Protección Social; Instituto de Evaluación tecnológica en Salud, Colombia, 2016 – “Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C” (MINSALUD Ministerio de Salud 2016). No incluido por no tener versiones más actualizadas y por ser una adopción de la GPC de la OMS incluida en el presente dictamen.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- CADTH 2016- Drugs for chronic hepatitis C infection: clinical review. (Wells et al. 2016).

Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- CONITEC 2015- Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções. No incluido porque no está actualizado.
- NICE: daclatasvir for treating chronic hepatitis C. Technology appraisal guidance [TA364] Nov 2015. No incluido porque NICE tiene evaluaciones más actualizadas donde recomienda otras tecnologías para pacientes infectados con HVC genotipo 3.

- NICE: sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. Technology appraisal guidance [TA330] Feb 2015. No incluido porque NICE tiene evaluaciones más actualizadas donde recomienda otras tecnologías para pacientes infectados con HVC genotipo 3.

Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (RS y MA):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Swallow E, Song J, et al. 2016 Daclatasvir + sofosbuvir versus standard of care for hepatitis C genotype 3: a matching-adjusted indirect comparison (Swallow et al. 2016).

Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Jakobsen J, et al., 2017- "Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C" (Jakobsen et al. 2017). No incluido porque incluye otros genotipos además del genotipo 3 en el análisis.
- Fathi et al., 2017- Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: a large-scale systematic review (Fathi et al., 2017). No incluido porque evalúa otros esquemas de tratamiento en el análisis.
- Ampuero J, Reddy KR, Romero-Gomez M. et al., 2016. Hepatitis C virus genotype 3: Meta-analysis on sustained virologic response rates with currently available treatment options (Ampuero, Reddy, and Romero-Gomez 2016). No incluido porque evalúa otros esquemas de tratamiento en el análisis.
- Pérez-Pitarch A, Guglieri-López B, Ferriols-Lisart R, Merino-Sanjuán M. A model-based meta-analysis of sofosbuvir-based treatments in chronic hepatitis C patients (Perez-Pitarch et al. 2016). No incluido porque evalúa otros esquemas de tratamiento en el análisis.
- Smith Daclatasvir: A NS5A Replication Complex Inhibitor for Hepatitis C Infection (Smith, Regal, and Mohammad 2016). No incluido porque la RS no incluye ECA adicionales a los descritos en el presente dictamen.
- Alavian SM, Rezaee-Zavareh MS. Daclatasvir-based Treatment Regimens for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. No incluido porque incluye otros genotipos además del genotipo 3 en el análisis.
- Gimeno-Ballester et al., Interferon-free therapies for patients with chronic hepatitis C genotype 3 infection: systematic review (Gimeno-Ballester et

al. 2017). No incluido porque evalúa otros esquemas de tratamiento en el análisis.

- Berden et al., Identification of the Best Direct-Acting Antiviral Regimen for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Network Meta-analysis (Berden et al., 2017). No incluido porque evalúa otros esquemas de tratamiento en el análisis.

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Leroy V, et al. 2016. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). NCT02319031(Leroy et al. 2016).
- Nelson Dr et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study (Nelson et al. 2015).

Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Sulkowski MS, et al., “Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection” (Sulkowski et al., 2014). Este ECA evaluó daclatasvir más sofosbuvir en pacientes infectados con el genotipo 1, 2 o 3 del VHC. En este estudio abierto, inicialmente asignaron aleatoriamente 44 pacientes infectados con el genotipo 2 o 3 del VHC a daclatasvir a una dosis de 60 mg por vía oral una vez al día más sofosbuvir a una dosis de 400 mg por vía oral una vez al día, con o sin ribavirina, durante 24 semanas.

El desenlace primario fue una respuesta virológica sostenida (un nivel de ARN del VHC de <25 UI por mililitro) en la semana 12 después del final de la terapia. Un total de 211 pacientes recibieron tratamiento. Entre los pacientes con infección genotipo 3 el 89 % de 18 pacientes con infección tuvieron una respuesta virológica sostenida en la semana 12. Se observaron altas tasas de RVS a la semana 12 en aquellos con CC y genotipos IL28B no CC (93 % y 98%, respectivamente), así como entre los pacientes que recibieron ribavirina y aquellos que no lo hicieron (94 % y 98 % respectivamente). Los eventos adversos más comunes fueron fatiga, dolor de cabeza y náuseas.

Al ser un ensayo clínico de fase II no comparado y al ser el genotipo 3 un subgrupo del total de pacientes, este estudio no fue incluido en la presente evaluación.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de Práctica Clínica

Guía OMS para el detección, manejo y tratamiento de personas con infección con hepatitis C, 2016 (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee 2014, 2016)

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 (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee 2014), luego fue actualizada en el 2016, debido a la introducción de nuevos antivirales de acción DAAs. Las recomendaciones toman en cuenta el genotipo de VHC e historial clínico del paciente. Esta GPC sigue la metodología de la OMS y GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

En general, la guía recomienda el uso de esquemas que contengan DAAs en vez de los que contengan INF-PEG/RBV¹ para pacientes con genotipo 3 sin cirrosis. Así, de acuerdo con la GPC de la OMS, los esquemas preferidos para infección por VHC genotipo 3 son DCV/SOF por 12 semanas o el esquema SOF/RBV por 24 semanas en pacientes sin cirrosis².

La evidencia en cuanto a eficacia y seguridad de los DAAs que sustenta las recomendaciones de la GPC de la OMS se basa en la síntesis de resultados de nueve estudios individuales incluyendo los esquemas de tratamiento DCV/SOF±RBV, SOF/PEG-INF/RBV y SOF/RBV, en pacientes sin tratamiento previo. La GPC reportó las proporciones agrupadas de RVS (DCV/SOF por 12 con una RVS de 90.10 (IC 95%: 83.10- 95.50) y DCV/SOF por 24 con una RVS de 100.00 (IC 95 %: 90.72 - 99.78) en comparación con otros esquemas como PEG-INF/RBV con una RVS de 61.50 (IC 95 %: 54.40 - 68.30) y esquemas SOF/RBV con una de RVS= 93.34 (IC 95%: 83.38 - 98.96). Asimismo, para el esquema DCV/SOF±RBV las proporciones agrupadas de eventos adversos serios (EAS) y la mortalidad fueron menor al 1 %.

Asimismo, estas recomendaciones también se basan en la síntesis de resultados de 12 estudios incluyendo los esquemas de tratamiento DCV/SOF±RBV, SOF/PEG-INF/RBV y DCV/SOF en pacientes con antecedente de tratamiento previo. La GPC reportó las proporciones agrupadas de RVS (DCV/SOF por 12 con una RVS de 86.27 (IC 95%: 74.00 - 94.00) en comparación con otros esquemas como SOF/RBV con una de RVS= 83.0 (IC 95 %: 70.3 - 91.3). La GPC reportó para el esquema DCV/SOF±RBV

¹ Recomendación fuerte (i.e. el panel se encuentra confiado que los beneficios de la intervención superan los riesgos), moderada calidad de evidencia.

² Recomendación fuerte (i.e. el panel se encuentra confiado que los beneficios de la intervención superan los riesgos), baja calidad de la evidencia.

proporciones agrupadas de EAS de 0.01 (0.00 - 0.02) y la mortalidad fueron menor al 1 %. De acuerdo a la GPC, la síntesis de la evidencia también mostró que las tasas de RVS eran más bajas en pacientes con cirrosis (~62 % a 84 %) en comparación con pacientes sin cirrosis (~97 %).

La calidad de la evidencia fue evaluada de acuerdo al riesgo de sesgo, la heterogeneidad, cuan directa o indirecta era con respecto a la población a evaluar o al comparador, la imprecisión, y el tamaño del efecto. 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. Finalmente, el resultado del AGREE para la GPC de la OMS fue la siguiente: 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.

Con respecto a la pregunta PICO de interés del dictamen, la GPC de la OMS considera al esquema DCV/SOF por 12 semanas como uno de los esquemas de tratamiento preferidos para pacientes con infección por VHC genotipo 3 con o sin tratamiento previo y sin cirrosis.

The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA), 2017- “HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C” (“HCVGuidance_September_21_2017_g.Pdf” n.d.)

La GPC patrocinada por la AASLD y por la IDSA, se realizó con el objetivo de actualizar recomendaciones para proveedores de salud en busca de un manejo óptimo de personas con infección por VHC en Estados Unidos de América (USA, por sus siglas en inglés), de acuerdo con la evidencia disponible. Luego una exhaustiva revisión de la literatura, se realizaron las recomendaciones de la GPC AASLD/IDSA que fueron gradadas de acuerdo con el nivel de evidencia y a la fuerza de la recomendación usando una escala modificada y adaptada de las GPC de la Asociación Americana de Cardiología/ Asociación Americana del Corazón.

En cuanto al esquema daclatasvir/sofosbuvir como tratamiento para el genotipo 3, lo recomiendan como un esquema de tratamiento alternativo por 12 semanas y lo categoriza como recomendación IIa, B³. Dicha recomendación se basa en la evidencia proveniente del estudio fase 3 ALLY-3 (Nelson et al., 2015), donde los pacientes recibían una dosis diaria de daclatasvir más sofosbuvir por 12 semanas. Durante el estudio ALLY-3, los pacientes podían haber recibido o no tratamiento previo. El tratamiento previo consistió en INF/RBV o con SOF/RBV, u otros anti VHC. En el

³ Recomendación clase IIa: Peso de la evidencia u opinión a favor de la utilidad y eficacia del tratamiento; nivel de evidencia: información proviene de un solo ECA o de estudios no aleatorizados o equivalentes.

estudio, la RVS a las 12 semanas fue de 90 % en 101 pacientes sin tratamiento previo. Entre los pacientes sin tratamiento previo sin cirrosis la RVS alcanzada a las 12 semanas fue de 90 %; y en los pacientes con tratamiento previo la RVS a las 12 semanas fue 86 %.

Con respecto a la pregunta PICO de interés, la GPC de la AASLD/IDSA sólo recomienda DCV/SOF con o sin RBV como tratamiento alternativo y no como tratamiento preferido en pacientes tratados y no tratados, ello debido a que la recomendación de uso del esquema DCV/SOF se respalda en evidencia de menor calidad (i.e. Estudio ALLY-3) comparado con otros esquemas libres de interferón (i.e. evidencia proviene de múltiples ECA/metaanálisis) disponibles en el contexto de Estados Unidos.

Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), 2016- “Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016” (“EASL - Clinical Practice Guidelines” 2016)

En cuanto a los pacientes infectados con el genotipo 3 del VHC, esta guía recomienda que pueden ser tratados con una combinación de SOF diario (400 mg) y DCV diario (60 mg) (recomendación A1). Específicamente, recomienda la combinación de DCV/SOF durante 12 semanas sin RBV (recomendación B1) para los pacientes sin tratamiento previo infectados con el genotipo 3 del VHC sin cirrosis. En el caso de pacientes con contraindicaciones para el uso de RBV o con pobre tolerancia a la RBV esta guía recomienda que recibir la combinación de SOF y DCV durante 24 semanas sin RBV. En pacientes con tratamiento previo la GPC recomienda DCV/SOF por 24 semanas o DCV/SOF/RBV por 12 semanas.

ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias

CADTH 2016- Drugs for chronic hepatitis C infection: clinical review. (Wells et al. 2016)

La revisión sistemática y metaanálisis realizados por CADTH concluye que en los pacientes con infección VHC genotipo 3, independientemente del antecedente de tratamiento previo, los esquemas SOF/RBV por 24 semanas; DCV/SOF por 12 semanas; y SOF más INF/RBV por 12 semanas mejoran significativamente la RVS en comparación con IFN/RBV por 48 semanas, y no hay diferencia estadísticamente significativa entre estos esquemas.

La evidencia utilizada en esta revisión proviene de cinco estudios de un solo brazo en pacientes con infección por VHC genotipo 3 (Lawitz E 2015; Molina JM 2015; Nelson DR 2015; Sulowski et al; Zeusem 2014). Debido a que todos los estudios incluidos

fueron de brazo único, el metaanálisis realizado por CADTH no tuvo un tratamiento de referencia. Los expertos clínicos estuvieron de acuerdo en que INF/RBV por 48 semanas podría usarse como comparador para que los estudios de un solo grupo pudieran analizarse en el metaanálisis, aunque no se consideró una opción clínicamente relevante. Adicionalmente, CADTH realizó búsquedas bibliográficas suplementarias para identificar la mejor evidencia disponible de las tasas de RVS asociadas con INF/RBV por 48 semanas en pacientes con infección por genotipo 3. La tasa de RVS para pacientes sin tratamiento previo con genotipo 3 que fueron tratados con IFN/RBV por 48 semanas se extrajo de otro metaanálisis realizado por Andriulli et al., 2008; y para los pacientes con tratamiento previo se extrajo del metaanálisis (MA) realizado por Poynard et al., 2009.

De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen se tiene que CADTH recomienda el uso de DCV/SOF como una de las alternativas de tratamiento de pacientes con infección VHC genotipo 3, con o sin tratamiento previo. Cabe resaltar que dicha recomendación se apoya en evidencia de bajo nivel correspondiente a ensayos de un solo brazo.

iii. Revisiones Sistemáticas

Swallow E, Song J, et al. 2016 Daclatasvir + sofosbuvir versus standard of care for hepatitis C genotype 3: a matching-adjusted indirect comparison. doi: 10.2217/cer.15.49

Esta RS se realizó con el objetivo de comparar la eficacia y la tolerabilidad de DCV/SOF versus SOF/RBV y versus IFN-PEG/RBV en pacientes infectados con hepatitis C genotipo 3, con o sin tratamiento previo. De interés para el dictamen, se describen los resultados de la comparación DCV/SOF vs IFN-PEG/RBV.

Se identificaron los ensayos clínicos de SOF/RBV; IFN-PEG/RBV (Ferenci et al., y Shiffman et al.) y DCV/SOF (Estudio ALLY-3). Debido a la ausencia de estudios “*head to head*” los autores realizaron comparaciones indirectas de los ECA identificados. Para ello se realizó un ajuste a través de la ponderación de puntajes de propensión para que las características basales de la población que recibió DCV/SOF coincidan con las características basales reportadas en los diferentes estudios de los esquemas de comparación.

La RS encontró que, la tasa RVS a las 12 semanas fue significativamente más alta con DCV/SOF que IFN-PEG/RBV (sin ajuste: 87.8 % vs 66.5 %, $p < 0.001$; con ajuste: 95.6 % vs 66.5 %, $p < 0.001$), y similar entre DCV/SOF y SOF/RBV (sin ajuste: 89.6 % vs 85.2 %; $p = 0.216$; con ajuste: 88.8 % vs 85.2 %; $p = 0.537$). Adicionalmente en cuanto

a la seguridad, la RS reportó que ninguno de los pacientes del estudio de DCV/SOF discontinuó el tratamiento debido a EA, mientras que el 4.3 % de los pacientes de los estudios de IFN-PEG/RBV discontinuaron debido a EA. Esta diferencia no fue significativa sin el ajuste, sin embargo, luego del ajuste resultó estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Dados estos resultados, los autores concluyen que DCV/SOF presenta alta eficacia y tolerabilidad mejorada, considerándola como un tratamiento importante para el genotipo 3 de la hepatitis C.

Con respecto a la pregunta PICO de interés, de acuerdo con la comparación indirecta ajustada realizada en esta RS, para los pacientes con o sin tratamiento previo DCV/SOF resultó tener mejor tasa de RVS y menor tasa de discontinuación del tratamiento por EA en comparación con IFN-PEG/RBV. Cabe mencionar que se trata de una comparación indirecta entre los esquemas mencionados, el cual es tomado en ausencia de comparaciones *head-to-head*.

iv. Estudios primarios

Nelson D et al. “All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus Genotype 3 infection: ALLY-3 Phase III Study”

Nelson et al., realizaron un ensayo fase 3, de etiqueta abierta, de dos cohortes, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del esquema DCV/SOF por 12 semanas en pacientes con infección crónica por el VHC genotipo 3, con o sin tratamiento previo. El estudio fue financiado por Bristol-Myers Squibb. Los pacientes incluidos en el estudio eran mayores de 18, estadio de fibrosis de F0 a F4 (i.e. cirrosis compensada) con niveles de RNA-VHC $\geq 10,000$ IU/mL durante el tamiz. Los pacientes con antecedente de tratamiento previo incluidos en el estudio habían recibido tratamiento completo o por al menos 12 semanas con SOF/RBV u otros agentes anti-VHC incluyendo IFN-PEG/RBV. Se excluyó a aquellos pacientes que habían recibido tratamiento previo con inhibidores NS5A o que habían discontinuado el tratamiento con SOF/RBV por intolerancia al esquema; enfermedad hepática crónica por otras condiciones, infección por VHC por otro genotipo o con genotipos mixtos, coinfección por HIV o por virus de la hepatitis B, sospecha o diagnóstico de CHC, o evidencia de descompensación hepática.

Un total de 152 pacientes recibieron tratamiento a etiqueta abierta con DCV 60 mg más SOF 400 mg una vez al día por 12 semanas, y luego fueron seguidos por 24 semanas. Del total de pacientes, 101 (66 %) no habían recibido tratamiento previo y el 51 (34 %) tenían antecedente de tratamiento previo. Además, el 21 % de pacientes (19% en pacientes sin tratamiento previo y 25 % en pacientes con tratamiento previo) tenían cirrosis hepática, determinada por biopsia hepática.

Los codesenlaces primarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaba RVS a las 12 semanas (RVS12), definida como límite inferior de niveles de cuantificación de VHC de 25UI/mL o indetectable. Los desenlaces secundarios de eficacia fueron proporción de pacientes que alcanzaban niveles de RNA-VHC menor al límite inferior de niveles de cuantificación de VHC, o indetectable; a las semanas 1, 2, 4, 6, y al final del tratamiento, y las 4 y 24 semanas post-tratamiento; y a RVS12 de acuerdo al estatus basal de cirrosis y de genotipo IL28B. El tamaño de muestra calculado de 100 pacientes naïve y 50 pacientes con tratamiento previo podían proveer un IC 95 % de tasas de RVS12 dentro de 9.7 % y 14.2 %, respectivamente, cuando las tasas de RVS eran ≥ 75 %.

Respuesta Viral Sostenida a las 12 semanas

El 90 % (IC 95 % de 83 % - 95 %) de los pacientes con VHC genotipo 3 sin tratamiento previo que recibieron DCV/SOF alcanzó RVS, mientras que el 86 % (IC 95 % de 74 % - 94 %) de los pacientes con antecedente de tratamiento previo alcanzó RVS. Dentro de los pacientes con tratamiento previo con SOF, el 72 % alcanzó RVS. No se observaron diferencias en la RVS12 de acuerdo al género, edad o niveles de VHC-RNA o genotipo IL28B. Lo mismo se observa cuando la clasificación se realiza de acuerdo al puntaje de FibroTest la tasa de RVS12 se observó en 93 % en pacientes de F0 a F3 y en 70 % en pacientes F4.

Eventos adversos

El estudio reporta que DCV/SOF fue bien tolerado, sin la ocurrencia de EA que llevaran a la suspensión del tratamiento. No se reportaron muertes y sólo se reportó un evento adverso serio (EAS) catalogado como hemorragia gastrointestinal que fue considerado como no relacionado al tratamiento. Los EA más frecuentes (>10 %) fueron cefalea (20 %), fatiga (19 %), y náuseas (12 %). La incidencia de EA grado 3 fue baja (2 %), y no se reportaron EA grado 4.

De relevancia para la pregunta PICO del dictamen, el estudio de Nelson et al., mostró que el uso de DCV/SOF obtuvo una RVS a la semana 12 alta tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes previamente tratados (90 % vs 86 %, respectivamente); mayor en pacientes sin cirrosis que en pacientes con cirrosis (96 % vs 63 %, respectivamente); y mayor en pacientes catalogados como estadio de fibrosis F0 - F3 (93 %) que como estadio F4 (70 %); además se reportó baja incidencia de EAS, no se reportó ninguna muerte relacionada al tratamiento y no se reportó ningún EA que llevara a la suspensión del tratamiento. Si bien no se cuenta con una comparación con INF-PEG o placebo, los resultados del estudio muestran tasas muy altas de respuesta, lo cual sugiere que aun si estas estuvieran sobreestimadas, el medicamento muestra eficacia en el tratamiento de VHC genotipo 3. A eso se suma que el esquema DCV/SOF muestra un buen perfil de seguridad, el cual, de acuerdo con la RS por Swallow et al., descrita previamente, es superior al de INF-PEG/RBV.

Leroy et al., Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 3 and Advanced Liver Disease: A Randomized Phase III Study (ALLY-3+) (NCT02319031) (Leroy et al. 2016)

Leroy et al., realizaron un ensayo fase III, de etiqueta abierta, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de DCV/SOF/RBV por 12 a 16 semanas en pacientes con infección por genotipo 3 con fibrosis avanzada o cirrosis compensada. El estudio fue financiado por Bristol-Myers Squibb. Los pacientes incluidos en el estudio eran mayores de 18, con fibrosis avanzada o cirrosis compensada (i.e. F3 y F4), con o sin tratamiento previo y con niveles de RNA-VHC $\geq 10,000$ IU/mL durante el tamizaje. Los pacientes con antecedente de tratamiento previo incluidos en el estudio habían recibido cualquier tratamiento (i.e. INF-PEG/RBV) con excepción de inhibidores NS5A, adicionalmente todos los pacientes debían haber completado tratamiento o descontinuado por lo menos 12 semanas antes del tamizaje. Se excluyó a aquellos pacientes que presentaron enfermedad hepática crónica por otras condiciones distintas a infección por VHC, infección por otros genotipos distintos a genotipo 3, con infección por HIV, evidencia de hepatitis descompensada, CHC o que fuere no tributario a recibir tratamiento con RBV. Adicionalmente, fueron excluidos los pacientes que presentaron bilirrubinas totales ≥ 2 mg/dL, albúmina < 3.5 g/dL, plaquetas $< 50,000$ cels/mm³, hemoglobina < 8.5 g/dL, conteo absoluto de neutrófilos < 750 cels/mm³, depuración de creatinina ≤ 50 mL/min, y AFP > 100 ng/mL.

Un total de 50 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir DCV/SOF/RBV por 12 semanas (n=24) o DCV/SOF/RBV por 16 semanas (n=26). Del total de pacientes 28 % tenía fibrosis avanzada y 72 % tenía cirrosis compensada. Asimismo, la mayoría de los pacientes (74 %) habían recibido tratamiento previamente, mayormente con esquemas que contenían INF-PEG/RBV.

El desenlace primario fue la RVS a las 12 semanas. Cabe resaltar que el estudio no fue diseñado para prueba de hipótesis que permita establecer la diferencia entre grupos de 12 y 16 semanas. El tamaño de muestra fue estimado en base al desenlace primario RVS a las 12 semanas. Se realizó análisis por intención a tratar que incluyó pacientes que recibieron al menos una dosis, donde se estimaron los desenlaces, las tasas de respuesta y los intervalos de confianza al 95 %.

Respuesta Viral Sostenida a las 12 semanas

Los resultados mostraron que la tasa de RVS a las 12 semanas fue de 88 % en el grupo que recibió tratamiento por 12 semanas y 92 % en el grupo que recibió tratamiento por 16 semanas, de manera que, en general la tasa de RVS global fue de 90 %. Todos los

pacientes con fibrosis avanzada lograron RVS (100 %). En los pacientes que habían recibido tratamiento previo la eficacia fue de 87 %. Hubo un total de cuatro recaídas identificados durante las 4 y 12 semanas post- tratamiento (todos pacientes con cirrosis compensada, y tres con antecedente de tratamiento previo).

Eventos adversos

En general el 94 % de los pacientes reportó al menos un EA, de los cuales los más comunes (>10 %) fueron insomnio, fatiga, y cefalea, irritabilidad, astenia, diarrea y disnea. No hubo suspensión del tratamiento por EA y no se reportaron EAS relacionados al tratamiento. Se reportaron tres eventos adversos grado 3 que correspondían a anormalidades de laboratorio (i.e. disminución de hemoglobina, elevación de la bilirrubina total). No se reportaron EA grado 4.

Este ECA responde de manera indirecta a la pregunta PICO ya que: 1) fue realizado en una población de pacientes que difiere de la de interés del dictamen principalmente en que los estadios de fibrosis incluidos fueron F3 - F4, mientras que los de la pregunta PICO fueron F2 - F3, y en que se incluyeron pacientes con cirrosis compensada, mientras que la población de la pregunta PICO es solo de pacientes sin cirrosis; y 2) la intervención evaluada en el ensayo fue DCV/SOF/RBV, mientras que la intervención de interés de la pregunta PICO fue solo DCV/SOF. A esto se suma que el estudio no cuenta con grupo control, por lo que no se puede atribuir con certeza el estimado de eficacia al uso del medicamento. A pesar de ello, se rescata que el esquema DCV/SOF/RBV fue bien tolerado y resultó en una tasa de RVS alta (90 %) en pacientes infectados con VHC genotipo 3, con fibrosis avanzada o cirrosis, con o sin tratamiento previo. Las tasas de gran magnitud (cercanas al 100 %) sugieren que, si bien puede hacer una sobreestimación de la RVS, la tasa de respuesta real es alta. Si bien el esquema utilizado en el estudio no calza exactamente con el especificado en la pregunta PICO, los resultados del estudio apoyan la observación de altas tasas de respuesta con esquemas que contienen DCV/SOF. Adicionalmente, la tasa de respuesta observada es de una población en estadios más avanzados de la enfermedad, en comparación con la población de la pregunta PICO, por lo que se esperaría que esta tasa se mantenga o sea aún mayor en la población en estadios menos avanzados. En cuanto a la seguridad, se observa que los EA fueron manejables y se presentaron en baja frecuencia, y, de acuerdo a los investigadores, ninguno se asoció al uso de DCV/SOF/RBV. Finalmente, es de notar, que los autores concluyen que extender el tratamiento a 16 semanas no parece ofrecen beneficio clínico sobre el tratamiento por 12 semanas.

V. DISCUSION

La presente evaluación de tecnología sanitaria recoge la evidencia disponible con relación a la eficacia y seguridad del uso de DAAs (i.e., DCV/SOF) para el tratamiento de la hepatitis C genotipo 3 en pacientes sin cirrosis, con o sin tratamiento previo. Así, se identificaron tres GPC (OMS, EASL y AASLD/IDSA), una ETS de CADTH, una RS y dos ensayos. Los desenlaces clínicos evaluados fueron la RVS, la sobrevida global y los eventos adversos asociados al uso de los DAAs.

Las tres GPCs incluidas son consistentes en recomendar el esquema DCV/SOF por 12 semanas como una alternativa para el tratamiento de pacientes con infección por VHC genotipo 3 sin cirrosis, con o sin tratamiento previo. Cabe mencionar que, AASLD/IDSA recomienda DCV/SOF con o sin RBV como tratamiento alternativo y no como tratamiento preferido, ello debido a que la recomendación de uso del esquema DCV/SOF se respalda en evidencia de menor calidad (i.e. proveniente sólo del estudio ALLY-3), en comparación con los otros esquemas disponibles en el mercado internacional. Adicionalmente, la GPC de la EASL recomienda los esquemas DCV/SOF por 24 semanas o DVC/SOF/RBV por 12 semanas para los pacientes con antecedente de tratamiento previo.

En la RS identificada de Swallow E et al., donde se realiza una comparación indirecta ajustada de DCV/SOF vs IFN-PEG/RBV, concluyen que DCV/SOF presenta alta eficacia y tolerabilidad, por lo que debe ser considerada como una opción de tratamiento importante para el genotipo 3 de la hepatitis C. Dado que encontraron que para los pacientes sin tratamiento previo DCV/SOF resultó tener mayor tasa de RVS a las 12 semanas y menor tasa de discontinuación del tratamiento por EA, en comparación con IFN-PEG/RBV. A pesar que la comparación es indirecta y tiene como limitación la heterogeneidad de las variables consideradas en los estudios, esta RS nos brinda información importante ante la ausencia de estudios *head to head*.

En los ensayos identificados, Nelson et al., mostró que con el uso de DCV/SOF se alcanzó una tasa de RVS es alta tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes previamente tratados (90 % y 86 %, respectivamente); que la RVS fue mayor en pacientes sin cirrosis que en pacientes con cirrosis (96 % vs 63 %); y mayor en pacientes catalogados como estadio de fibrosis F0 - F3 que como estadio F4 (70 %); además se reportó baja incidencia de EAS, no se reportó ninguna muerte relacionada al tratamiento y no se reportó ningún EA que llevara a la suspensión del tratamiento. De manera similar, el estudio de Leroy et al., mostró que el esquema DCV/SOF/RBV por 12 o 16 semanas fue bien tolerado y resultó en una tasa de RVS alta (90 %) en pacientes infectados con HVC genotipo 3, con fibrosis avanzada o cirrosis, con o sin tratamiento previo.

En general, la calidad de la evidencia que sustenta el uso de DCV/SOF en pacientes con infección por VHC genotipo 3 es baja. A pesar de que se menciona que los dos ensayos que evalúan el uso de DCV/SOF son ensayos de fase III, estos no tienen grupo control, son de etiqueta abierta, y tienen un tamaño muestral bajo, por lo que se

encuentran sujetos a riesgo de sesgo, lo que significa que los resultados encontrados en los desenlaces podrían sobreestimar el efecto de beneficio de DCV/SOF, y posiblemente subestimar cualquier potencial efecto de daño (Jakobsen et al., 2017). Sin embargo, la magnitud del efecto encontrado en los estudios es grande (>90 %), mostrando todas tasas de respuesta muy superiores a la que ofrece el esquema IFN/RBV (~65 % - 70 %), que corresponde a lo disponible actualmente para esta población en EsSalud.

Por otro lado, una RS Cochrane (Jakobsen et al., 2017) sostiene que a la fecha el efecto de los DAAs no ha podido ser determinado en desenlaces primarios como la mortalidad y la morbilidad por hepatitis C dado que en los ECA la eficacia del tratamiento se mide través de la RVS (i.e. carga viral no detectable a las 12 a 24 semanas después de haber completado la última dosis del tratamiento), lo cual corresponde a un desenlace subrogado de los desenlaces clínicamente significativos. Por lo que, a la fecha no existe evidencia proveniente de ECA en donde se haya evaluado si los antivirales de acción directa mejoran la mortalidad o la morbilidad a largo plazo por infección por hepatitis C. Para el estudio de la hepatitis C se usa este desenlace subrogado para obtener resultados a menor plazo, dado que, de acuerdo a la historia natural de la enfermedad, la infección puede demorar décadas en llegar a cirrosis hepática, CHC o muerte. Por otro lado, en estudios de seguimiento a largo plazo, la RVS ha demostrado concordancia con una cura definitiva en más del 90 % de los casos (Swain et al., 2010), aunque, esto se basa en resultados que provienen de estudios observacionales, y no ha sido validado en ensayos clínicos aleatorizados (Jakobsen et al. 2017). De acuerdo con una RS, una vez alcanzada la RVS, el 99 % de los pacientes continúan libres de VHC (Smith-Palmer, Cerri, and Valentine 2015). Adicionalmente, existe plausibilidad biológica con respecto a que la eliminación del virus disminuiría la progresión de la enfermedad ("CochraneEASLJMP003.Pdf"). Ello se condice con estudios de seguimiento de largo plazo en donde se ha reportado que los pacientes que alcanzan RVS tienen una reducción del riesgo de desarrollar cirrosis, CHC, y mortalidad (Backus et al. 2011; Jafferbhoy, Gashau, and Dillon 2010).

Otro factor importante a analizar es la discontinuación de tratamiento secundaria a eventos adversos. En el caso de los pacientes tratados con IFN-PEG/RBV, más del 90% presentan uno o más EA (por ejemplo, astenia, síndrome pseudogripal, neutropenia, infecciones, trombocitopenia, alteración del sueño y trastornos psiquiátricos), y aproximadamente el 4 % interrumpe el tratamiento por eventos adversos (Shiffman et al., 2007; Lagging et al., 2008). Mientras que la aparición de eventos adversos y la interrupción del tratamiento con DCV/SOF son menores. En ese sentido, la adherencia al tratamiento es un componente muy importante en el éxito del tratamiento dado que se asocia a mayor posibilidad de alcanzar RVS y a reducción del riesgo de presentar complicaciones asociadas a VHC.

Cabe resaltar que la infección por el VHC genotipo 3 se ha asociado con incremento en la progresión de la cirrosis, del desarrollo de esteatosis o de carcinoma hepatocelular, comparado con otros genotipos (Nkontchou et al., 2011; Larsen et al., 2010; Bochud et

al., 2009) y mayor frecuencia de hospitalizaciones relacionadas a problemas hepáticos y muerte en pacientes con genotipo 3 comparado con genotipo 1 (McCombs et al., 2014). Por lo que es importante seleccionar opciones de tratamiento que sean eficaces y seguras para una población difícil de tratar como los pacientes con VHC genotipo 3.

En conclusión, se observa un efecto de gran magnitud del uso de DCV/SOF en el tratamiento de pacientes con VHC genotipo 3 con o sin tratamiento previo, dadas tasas de respuestas cercanas al 100 % (>90 %), mostrando ser superiores a la que ofrece el esquema IFN-PEG/RBV (~60 %). A pesar de que la calidad de los estudios de DCV/SOF no es óptima, principalmente dada la ausencia de comparador, los resultados son consistentes en ambos estudios identificados y en la RS. Adicionalmente, se observa un buen perfil de seguridad del esquema DCV/SOF, y que este es mejor al brindado por el esquema IFN-PEG/RBV.

Cabe adicionar que, dada la falta de precisión en la evidencia sobre el beneficio neto del uso del esquema DCV/SOF, y considerando el costo elevado del tratamiento, existe la necesidad de una evaluación de costo-efectividad que tome en cuenta el contexto local, con la finalidad de complementar la decisión del presente dictamen preliminar.

VI. CONCLUSIONES

- Las GPC incluidas de la OMS, EASL y AASLD/IDSA, son consistentes en recomendar el esquema DCV/SOF como una alternativa para el tratamiento de pacientes con infección por VHC genotipo 3 con fibrosis F2 - F3 y sin cirrosis con o sin tratamiento previo.
- En la RS identificada, Swallow E et al., concluyen que DCV/SOF presenta alta eficacia (>90 %) y tolerabilidad mejorada en la población de pacientes con VHC genotipo 3, en comparación con el esquema IFN-PEG/RBV. Así, la RVS a las 12 semanas fue estadísticamente mayor a la observada en los pacientes que recibieron IFN-PEG/RBV (95.6 % vs 66.5 %), y ninguno de los pacientes en el esquema DCV/SOF discontinuó el tratamiento debido a EA, mientras que el 4.3 % de los pacientes de los estudios de IFN-PEG/RBV discontinuaron debido a EA. Cabe mencionar que las comparaciones entre los esquemas fueron indirectas.
- A la fecha, no se han identificado ECA y controlados que evalúen la eficacia y seguridad de DCV/SOF en el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la hepatitis C genotipo 3, con o sin tratamiento previo. Los ensayos encontrados no presentan grupo control, por lo que no corresponden a un alto nivel de evidencia. Nelson et al, mostró que el uso de DCV/SOF logró altas tasas de RVS tanto en pacientes no tratados previamente (naïve) como en pacientes previamente tratados (90 % y 86 %, respectivamente). Por otra parte, Leroy et al, mostraron que el esquema DCV/SOF/RBV por 12 o 16 semanas también resultó en una tasa de RVS alta (90 %) en pacientes infectados con VHC genotipo 3, con fibrosis avanzada o cirrosis, con o sin tratamiento previo. Además, el esquema DCV/SOF con o sin RBV mostró un buen perfil de seguridad y tolerabilidad en ambos ECA con baja incidencia de eventos adversos serios (EAS) y sin muertes relacionadas al tratamiento.
- En general, el nivel de la evidencia que sustenta el uso de DCV/SOF en pacientes con infección por VHC genotipo 3 es bajo, principalmente dada la ausencia de comparador, por lo que los estimados están sujetos a riesgo de sesgo y podrían sobreestimar el beneficio de dicho esquema y subestimar cualquier potencial efecto de daño. Sin embargo, la magnitud del efecto encontrado en los estudios es muy alta, cercana al 100 % (>90 %), mostrando además tasas de respuesta muy superiores a la que ofrece el esquema IFN-PEG/RBV (~60 %). Estos resultados son consistentes en los estudios observacionales identificados y en la RS. Adicionalmente, se observa un buen perfil de seguridad del esquema DCV/SOF, y que este es mejor al brindado por el esquema IFN-PEG/RBV.

- En resumen, la evidencia sugiere que DCV/SOF podría ser un esquema promisorio en el tratamiento de VHC genotipo 3 tanto en primera como en segunda línea, dadas las altas tasas de respuesta y buen perfil de seguridad, y la mayor tasa de respuesta y menor frecuencia de eventos adversos, en comparación con IFN-PEG/RBV (i.e. la alternativa en el petitorio farmacológico de EsSalud). Estas observaciones, aunque provenientes de estudios no-controlados o comparaciones indirectas, son consistentes entre las publicaciones identificadas y muestran un efecto de gran magnitud (cercana al 100 %). En línea con ello, DCV/SOF es recomendado por las GPC dentro de las alternativas de tratamiento de VHC genotipo 3. No obstante, la falta de precisión en la evidencia más el costo elevado del tratamiento resultan en la necesidad de una evaluación de costo-efectividad que tome en consideración el contexto local, con la finalidad de complementar la decisión del presente dictamen preliminar.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de daclatasvir/sofosbuvir para el tratamiento en primera o segunda línea de la infección crónica por hepatitis C, genotipo 3 con fibrosis F2 - F3 y sin cirrosis; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante la farmacovigilancia activa, la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo y a un análisis farmacoeconómico.

VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere al médico tratante realizar un seguimiento a los pacientes en tratamiento y registrar los datos sobre posibles eventos adversos y respuesta al tratamiento de acuerdo a lo estipulado en el Anexo N° 1, y reportar los resultados al Comité Farmacoterapéutico y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2016. Este informe debe ser remitido al culminar el año de haber iniciado el uso del producto farmacéutico.

Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

- Carga viral a las 12 y 24 semanas de tratamiento (se espera RVS).
- Farmacovigilancia.

Adicionalmente, se recomienda llevar a cabo una evaluación fármacoeconómica sobre el uso de DCV/SOF en pacientes con VHC genotipo 3 que tome en cuenta el contexto local, de manera que se pueda complementar la decisión del presente dictamen preliminar.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

"204671s012lbl.Pdf." n.d. Accessed December 29, 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204671s012lbl.pdf.

"206843s007lbl.Pdf." n.d. Accessed December 29, 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/206843s007lbl.pdf.

Adinolfi, L. E., M. Gambardella, A. Andreana, M. F. Tripodi, R. Utili, and G. Ruggiero. 2001. "Steatosis Accelerates the Progression of Liver Damage of Chronic Hepatitis C Patients and Correlates with Specific HCV Genotype and Visceral Obesity." *Hepatology (Baltimore, Md.)* 33 (6): 1358–64. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24432>.

Ampuero, Javier, K. Rajender Reddy, and Manuel Romero-Gomez. 2016. "Hepatitis C Virus Genotype 3: Meta-Analysis on Sustained Virologic Response Rates with Currently Available Treatment Options." *World Journal of Gastroenterology* 22 (22): 5285–92. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i22.5285>.

Berden, Floor A. C., Bryan R. R. Z. Aaldering, Hans Groenewoud, Joanna Int'Hout, Wietske Kievit, and Joost P. H. Drenth. 2017. "Identification of the Best Direct-Acting Antiviral Regimen for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 15 (3): 349–59. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.034>.

Bochud, Pierre-Yves, Tao Cai, Kathrin Overbeck, Murielle Bochud, Jean-François Dufour, Beat Müllhaupt, Jan Borovicka, et al. 2009. "Genotype 3 Is Associated with Accelerated Fibrosis Progression in Chronic Hepatitis C." *Journal of Hepatology* 51 (4): 655–66. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.016>.

Chacaltana, Alfonso, and Julio Espinoza. 2008. "[Seroprevalence of the infection and risk factors of hepatitis B and C in healthy military personnel]." *Revista De Gastroenterología Del Peru: Organo Oficial De La Sociedad De Gastroenterología Del Peru* 28 (3): 217–25.

"CochraneEASLJMP003.Pdf." n.d. Accessed March 5, 2018. <http://www.journal-of-hepatology.eu/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jhepat/CochraneEASLJMP003.pdf>.

Dávalos Moscol, Milagros. 2009. "[Epidemiology of hepatitis C virus in Peru and Latin America]." *Revista De Gastroenterología Del Peru: Organo Oficial De La Sociedad De Gastroenterología Del Peru* 29 (4): 347–54.

DIGEMID. n.d. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos- Daklinza." Accessed February 3, 2017. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>.

DIGEMID- Registro de productos farmaceuticos. n.d. "PERUDIS - Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos - Sovaldi." Accessed February 3, 2017. http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EE03018%20%20%20&rubro=ESPECIALIDAD%20FARMACEUTICA%20%20%20%20%20&varx=.

"EASL - Clinical Practice Guidelines." n.d. Accessed March 4, 2018. <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2016>.

Farfán, Gustavo, and César Cabezas. 2003. "[Prevalence of viral hepatitis type C in blood donors in Peru]." *Revista De Gastroenterología Del Peru: Organo Oficial De La Sociedad De Gastroenterología Del Peru* 23 (3): 171–76.

Fathi, Hosnieh, Andrew Clark, Nathan R. Hill, and Geoffrey Dusheiko. 2017. "Effectiveness of Current and Future Regimens for Treating Genotype 3 Hepatitis C Virus Infection: A Large-Scale Systematic Review." *BMC Infectious Diseases* 17 (1): 722. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2820-z>.

GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. 2015. "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 (London, England)* 385 (9963): 117–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2).

Gimeno-Ballester, V., M. Buti, R. San Miguel, M. Riveiro, and R. Esteban. 2017. "Interferon-Free Therapies for Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 3 Infection: A Systematic Review." *Journal of Viral Hepatitis* 24 (11): 904–16. <https://doi.org/10.1111/jvh.12660>.

"HCVGuidance_September_21_2017_g.Pdf." n.d. Accessed March 3, 2018. https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_September_21_2017_g.pdf.

Jakobsen, Janus C, Emil Eik Nielsen, Joshua Feinberg, Kiran Kumar Katakam, Kristina Fobian, Goran Hauser, Goran Poropat, et al. 2017. "Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012143.pub3>.

Larsen, Christine, Vanina Bousquet, Elisabeth Delarocque-Astagneau, Corinne Pioche, Françoise Roudot-Thoraval, HCV Surveillance Steering Committee, HCV Surveillance Group, and Jean-Claude Desenclos. 2010. "Hepatitis C Virus Genotype 3 and the Risk of Severe Liver Disease in a Large Population of Drug Users in France." *Journal of Medical Virology* 82 (10): 1647–54. <https://doi.org/10.1002/jmv.21850>.

Leroy, Vincent, Peter Angus, Jean-Pierre Bronowicki, Gregory J. Dore, Christophe Hezode, Stephen Pianko, Stanislas Pol, et al. 2016. "Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 3 and Advanced Liver Disease: A Randomized Phase III Study (ALLY-3+)." *Hepatology (Baltimore, Md.)* 63 (5): 1430–41. <https://doi.org/10.1002/hep.28473>.

McCombs, Jeffrey, Tara Matsuda, Ivy Tonnu-Mihara, Sammy Saab, Patricia Hines, Gilbert L'italien, Timothy Juday, and Yong Yuan. 2014. "The Risk of Long-Term Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Hepatitis C: Results from an Analysis of Data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry." *JAMA Internal Medicine* 174 (2): 204–12. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12505>.

MINSALUD Ministerio de Salud. 2016. "Guía de Práctica Clínica Para La Tamización, Diagnóstico y Tratamiento de Personas Con Infección Por El Virus de La Hepatitis C Adopción." http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_hepatitis/gpc_hepatitis_c_completa.aspx.

Mohd Hanafiah, Khayriyyah, Justina Groeger, Abraham D. Flaxman, and Steven T. Wiersma. 2013. "Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence." *Hepatology (Baltimore, Md.)* 57 (4): 1333–42. <https://doi.org/10.1002/hep.26141>.

Nelson, David R., James N. Cooper, Jacob P. Lalezari, Eric Lawitz, Paul J. Pockros, Norman Gitlin, Bradley F. Freilich, et al. 2015. "All-Oral 12-Week Treatment with Daclatasvir plus Sofosbuvir in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase III Study." *Hepatology (Baltimore, Md.)* 61 (4): 1127–35. <https://doi.org/10.1002/hep.27726>.

Nkontchou, G., M. Ziol, M. Aout, M. Lhabadie, Y. Baazia, A. Mahmoudi, D. Roulot, et al. 2011. "HCV Genotype 3 Is Associated with a Higher Hepatocellular Carcinoma Incidence in Patients with Ongoing Viral C Cirrhosis." *Journal of Viral Hepatitis* 18 (10): e516–522. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01441.x>.

Perez-Pitarch, Alejandro, Beatriz Guglieri-Lopez, Rafael Ferriols-Lisart, and Matilde Merino-Sanjuan. 2016. "A Model-Based Meta-Analysis of Sofosbuvir-Based Treatments in Chronic Hepatitis C Patients." *International Journal of Antimicrobial Agents* 47 (3): 184–94. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.12.008>.

Planas, Ramon, Belén Ballesté, Marco Antonio Alvarez, Monica Rivera, Silvia Montoliu, Josep Anton Galeras, Justiniano Santos, Susanna Coll, Rosa Maria Morillas, and Ricard Solà. 2004. "Natural History of Decompensated Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis. A Study of 200 Patients." *Journal of Hepatology* 40 (5): 823–30. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.01.005>.

"R.D.N°285 2017-DIGEMID/DPF/UFPF/MINSA." n.d. Accessed February 17, 2017. http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2017/MODIFICACIONES_03-17_285.pdf.

Research, Center for Drug Evaluation and. n.d. "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." WebContent. Accessed February 15, 2017. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm>.

Rubbia-Brandt, L., R. Quadri, K. Abid, E. Giostra, P. J. Malé, G. Mentha, L. Spahr, et al. 2000. "Hepatocyte Steatosis Is a Cytopathic Effect of Hepatitis C Virus Genotype 3." *Journal of Hepatology* 33 (1): 106–15.

Sanchez, J. L., M. H. Sjogren, J. D. Callahan, D. M. Watts, C. Lucas, M. Abdel-Hamid, N. T. Constantine, et al. 2000. "Hepatitis C in Peru: Risk Factors for Infection, Potential Iatrogenic Transmission, and Genotype Distribution." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 63 (5–6): 242–48.

Smith, Michael A., Randolph E. Regal, and Rima A. Mohammad. 2016. "Daclatasvir: A NS5A Replication Complex Inhibitor for Hepatitis C Infection." *The Annals of Pharmacotherapy* 50 (1): 39–46. <https://doi.org/10.1177/1060028015610342>.

Sulkowski, Mark S., David F. Gardiner, Maribel Rodriguez-Torres, K. Rajender Reddy, Tarek Hassanein, Ira Jacobson, Eric Lawitz, et al. 2014. "Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection." *The New England Journal of Medicine* 370 (3): 211–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306218>.

Swain, Mark G., Ming-Yang Lai, Mitchell L. Shiffman, W. Graham E. Cooksley, Stefan Zeuzem, Douglas T. Dieterich, Armand Abergel, et al. 2010. "A Sustained Virologic Response Is Durable in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin." *Gastroenterology* 139 (5): 1593–1601. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.009>.

Swallow, Elyse, Jinlin Song, Yong Yuan, Anupama Kalsekar, Caroline Kelley, Fan Mu, Soomi Kim, Stephanie Noviello, and James Signorovitch. 2016. "Daclatasvir + Sofosbuvir versus Standard of Care for Hepatitis C Genotype 3: A Matching-Adjusted Indirect Comparison." *Journal of Comparative Effectiveness Research* 5 (2): 129–39. <https://doi.org/10.2217/cer.15.49>.

"WC500160597.Pdf." n.d. Accessed January 26, 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.

"WC500172848.Pdf." n.d. Accessed January 26, 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.

Wells, George, Shannon Kelly, Bechara Farah, Sumeet Singh, Li Chen, Shuching Hsieh, and David Kaunelis. 2016. *Drugs for Chronic Hepatitis C Infection: Clinical Review*. CADTH Therapeutic Reviews. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350686/>.

WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. 2014. "Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection." http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1.

WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. 2016. "Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection."

Search	PubMed Fecha: 23/11/2017	Items found
#4	FILTROS: (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp])	34
#3	#1 AND #2	247
#2	("Sofosbuvir"[Mesh]) OR sofosbuvir[tiab] AND ("BMS-790052" [Supplementary Concept] OR Daklinza[tiab] OR daclatasvir[tiab])	381
#1	"Hepatitis C/therapy"[Mesh]) OR "Hepatitis C"[Mesh] OR "Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR genotype 3[tiab]	57628

IX. ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir daclatasvir (Tableta de 60 mg) y sofosbuvir (Tableta de 400 mg) debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios 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	Pacientes con hepatitis C crónica, genotipo 3 con fibrosis significativa (F2 - F3), sin cirrosis, sin tratamiento previo o con tratamiento previo con IFN-PEG/RBV
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	Evaluación previa del paciente: Paciente debe acreditar - Genotipo 3 - Estadio de fibrosis: F2 - F3 - Sin diagnóstico de insuficiencia renal, tuberculosis o infección por VHB
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	1. Serología positiva para Virus de Hepatitis C 2. Pruebas de genotipificación 3. Carga viral 4. Perfil hepático 5. Estadio de fibrosis hepática por: a. Anatomía patológica ó b. Métodos no invasivos confiables: - Elastografía hepática (por ejemplo, FIBROSCAN) o - Biomarcadores (FIBROTEST) o - Puntuación de fibrosis en base a exámenes de laboratorio disponibles (sistemas de puntuación APRI, FIB4, FORNS, entre otros). 6. Hemograma 7. Pruebas de función renal 8. BK de esputo negativo

Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016	1. Carga viral a las 12 y 24 semanas de tratamiento (se espera RVS) 2. Farmacovigilancia
---	--