



"Año del Buen Servicio al Ciudadano"

"Año de la Lucha contra la Corrupción"



REPORTE DE EVIDENCIAS N°1

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN CRÓNICA POR HEPATITIS C



Marzo 2017

IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

Grupo elaborador

- Víctor Suárez Moreno
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, EsSalud
- Jessica Beltrán Puerta
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, EsSalud
- Raúl Timaná Ruiz
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, EsSalud
- Rafael Barreda Celis
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, EsSalud

Grupo validador

- Milagros Beatriz Dávalos Moscol, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins EsSalud
- Rossana Román Vargas, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins EsSalud
- Jorge Ferrandiz Quiroz, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud
- Pedro Martin Padilla Machaca, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud
- María Cecilia Cabrera Cabrejos, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud
- Cesar García Delgado, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud



Conflicto de intereses.

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

Los responsables de la validación del presente documento han declarado sus conflictos de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.



Reporte de Evidencias

Este documento no es una guía de práctica clínica. Es una respuesta rápida a una solicitud de información para los profesionales de la salud sobre cuáles son las recomendaciones para el manejo de una condición clínica específica. Para ello, hemos definido una pregunta clínica, se ha diseñado una estrategia de búsqueda, se han seleccionado guías de práctica clínica o revisiones sistemáticas, se ha evaluado la calidad de las mismas y finalmente se han resumido las recomendaciones. Luego se ha realizado una breve evaluación con expertos sobre la aplicabilidad de las recomendaciones en nuestro contexto.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, de Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: IETSI. Reporte de Evidencias N°1, Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Perú, Marzo 2017.

Datos de contacto

Víctor Suárez Moreno. Correo electrónico: victor.suarezm@essalud.gob.pe. Teléfono: 2656000 - 1586



Recomendaciones claves para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C

TRATAMIENTO

En los pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 con las siguientes características:

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

Se recomienda:

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

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

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

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

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

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

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



recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir por 12 semanas. En pacientes con cirrosis se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 12 semanas.

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

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

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

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



Recomendaciones para el Tratamiento de la infección crónica por el Virus de la Hepatitis C

1. ANTECEDENTES

La Hepatitis C crónica continúa siendo un problema de salud pública, registrándose anualmente más de 185 millones de casos a nivel mundial (1) de los cuales aproximadamente 704,000 pacientes fallecen por complicaciones asociadas, incluyendo cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) y falla hepática (2). En el Perú, la prevalencia de infección crónica por el virus de la hepatitis C (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 (3-5), con una tasa de mortalidad por HVC de 0.04 por 100 000 habitantes (4). En cuanto a CHC en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), del total de pacientes con diagnóstico de CHC, el 24.9% tenía infección por VHC (16.6% con infección sólo por el VHC y 8.3% tenían co-infección con VHB)(6).



A nivel mundial, el genotipo más frecuente (46.2%) es el genotipo 1 (VHC-1)(7). En Perú, los genotipos circulantes más frecuentes son los genotipos 1a, 1b, 2b y 3a (8), conociéndose de reportes no publicados del HNERM que el 85% corresponde al genotipo 1 (65% al subtipo 1a y 15% subtipo al 1b).

Actualmente, el tratamiento antiviral permite mitigar la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Así, con la terapia combinada con peginterferón más ribavirina (IFN-PEG/RBV) se conseguía una respuesta viral sostenida (RVS) en el 40-50% de los casos en los pacientes infectados con el genotipo 1 (9). Posteriormente con la introducción de los antivirales de acción directa (DAA, 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). Sin embargo, el acceso a estos nuevos esquemas se ve limitado por su alto costo, y porque requiere de pruebas previas al tratamiento para evaluar una serie de factores como el genotipo del VHC, la presencia de mutaciones, la presencia de cirrosis y la historia de tratamiento previo. Además de ello, se está publicando en la literatura científica de manera muy activa resultados con el uso de nuevas drogas, lo cual hace complejo el escenario para decidir que medicamentos utilizar para estos pacientes.



2. JUSTIFICACION

El presente reporte de evidencia es una respuesta rápida a una solicitud de información para los profesionales de la salud sobre las recomendaciones para el manejo de la hepatitis C. Este reporte se realiza de manera excepcional para cubrir una necesidad urgente, dado que los médicos especialistas han solicitado una guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de hepatitis C.

Además, mediante la Carta N°361 DETS-IETSI-ESSALUD-2016, el Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías en Salud remite expedientes que solicitan medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C, a fin de ser considerados en la elaboración de la Guía de Práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de Hepatitis C.



Sin embargo, debido a la complejidad del abordaje terapéutico de la infección crónica HVC y rigurosidad metodológica necesaria, de acuerdo a la normativa nacional e institucional, la elaboración de una GPC tomaría no menos de 6 meses aproximadamente. Por lo que, mientras se realiza la GPC es necesario responder a la necesidad de los pacientes y atender a la solicitud de los médicos.

En ese sentido, se realizó una reunión de trabajo con los médicos especialistas de la institución, quienes reiteraron que la infección por hepatitis C representa un problema de salud importante para la población que atienden y recalcan la demanda de dichos pacientes. En esta reunión, se acordó realizar un reporte de evidencias para que los médicos especialistas dispongan de la evidencia más reciente sobre el tratamiento más eficaz, seguro y asequible en nuestro contexto. Los expertos identificaron los grupos de pacientes que actualmente consideran requieren tratamiento con los nuevos esquemas con DAA:



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

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

De esta manera, a través del presente reporte de evidencia, se podrá atender la necesidad de los pacientes y contribuir en la práctica clínica diaria de los médicos especialistas.

3. OBJETIVO

Contar con recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipo 1 en pacientes con las características antes mencionadas.

4. METODOLOGÍA

Para contar con recomendaciones basadas en evidencia se ha optado por buscar de forma sistemática guías de práctica clínica de alta calidad, que hayan basado la elaboración de sus recomendaciones en el análisis crítico de la evidencia científica.

En la reunión de trabajo precitada con los médicos especialistas en gastroenterología, se definió el ámbito del presente reporte de evidencias, con lo cual se estableció los criterios para la pregunta PICO y la estrategia de búsqueda de guías.

Pregunta PICO:

- Población: adultos con infección por el virus de la hepatitis C genotipo 1
- Intervención: DAA
- Resultado: RVS, EA, eventos adversos serios (EAS), mortalidad

Estrategia de búsqueda

Para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica se estableció una secuencia estandarizada; se utilizaron los términos "Hepatitis C", "Practice Guideline" y "Guideline" en los siguientes buscadores de Guías de Práctica Clínica:

- Tripdatabase
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Clinical Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health Care Excellence (NICE)

Luego, se realizaron búsquedas en Google y Google Scholar con los términos "Hepatitis C", "Practice Guideline" y "Guideline". Asimismo, se realizaron búsquedas usando los mismos términos en las páginas de la Guidelines International Network (GIN), Clinical Practice Guidelines of the American College of Physicians (ACP), Pubmed-medline y la biblioteca Cochrane.

Además, debido a la aparición en el mercado de los medicamentos conocidos como DAA en los últimos años para el tratamiento de HVC, se consideró como límite cinco años de antigüedad como criterio de búsqueda primaria.



Criterios de selección:

Las guías halladas fueron revisadas y se seleccionaron de acuerdo a los siguientes criterios:

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



Evaluación de la calidad

La guía seleccionada será evaluada mediante el instrumento AGREE II por dos evaluadores. Se considerará que es una guía de calidad cuando el valor global de la evaluación sea superior a 60% y los puntajes obtenidos en los dominios 1 alcance y objetivos, y 3 rigor en la elaboración sean superiores a 60%.



Evaluación de la aplicabilidad

Se convocará a médicos especialistas expertos en el manejo de esta condición clínica para que evalúen las recomendaciones. La finalidad de la evaluación es conocer la aplicabilidad de las recomendaciones en nuestro contexto, según las tecnologías sanitarias disponibles, los procedimientos que regularmente se realizan y la aceptabilidad por parte de la población.

5. RESULTADOS

Se identificaron 29 GPC de HVC que incluyen una guía Alemana (10), tres guías de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades del Hígado (11–13), una guía Argentina (14), dos guías Canadienses (15,16), cuatro guías de la Asociación Europea para el estudio del Hígado (17–20), una GPC de Holanda (21), dos guías de Hungría (22,23), una guía Japonesa (24), dos guías Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado (25,26), una GPC de Colombia (27), una GPC de México (28), una guía de la Sociedad Norte Americana Gastroenterología pediatría (29), una guía SIGN (30), una guía Española (31), dos guías Coreanas (32,33), una guía de UK (34), una guía Peruana (35), una guía de la Organización mundial de gastroenterología (36) y dos guías de la Organización Mundial de la Salud (37,38).

No se incluyeron en este reporte las guías de Alemania 2015 y Hungría 2014 y 2015 porque los documentos completos no se encontraban en idioma inglés o español. Luego de la revisión a texto completo, no se incluyeron las guías que correspondían a documentos de posición o consensos sin metodología explícita (Argentina 2013, Holanda 2013, Japón 2013, España 2014, Canadá 2012, Canadá 2015, México 2015, Perú 2016 y UK 2014). No se incluyeron las guías de versiones no actualizadas según las instituciones/organizaciones desarrolladoras de GPC (Asociación Americana para el estudio de las enfermedades del Hígado 2011-2015, Asociación Europea para el estudio del Hígado 2011-2014-2015, Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado 2013, Corea 2014 y Organización Mundial de la Salud 2014). No se incluyó a la guía de la Sociedad Norte Americana de gastroenterología pediatría 2012 pues abordaba el manejo de HVC en niños y jóvenes, que es una población distinta a la de nuestra pregunta PICO. No se incluyeron las guías con recomendaciones o discusión de la evidencia que no incluyeran el tratamiento más actual con DAA (SIGN 2013, Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado 2014 y Organización mundial de gastroenterología 2013).

En ese sentido, después de aplicar los criterios de exclusión al conjunto de guías encontradas, se han seleccionado las siguientes guías:

- AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (13)
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 (20)
- Guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C (27)
- KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C (33)
- WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with Chronic Hepatitis C infection (38)

En la Tabla N°1 se muestran las características de las guías seleccionadas.



Tabla N°1. Guías de práctica clínica seleccionadas.

| Nombre | Fecha | País | Población | Intervención | Metodología |
|---|-------|----------|---|---|--|
| AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | 2016 | EEUU | Población con infección crónica por HVC | Acciones de diagnóstico, manejo y tratamiento | ACC-AHA |
| EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 | 2016 | Suiza | Población con infección aguda y crónica por HVC | Acciones de diagnóstico, manejo y tratamiento | Panel de Expertos y gradación GRADE modificado |
| Guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C | 2016 | Colombia | Población con infección crónica por HVC | Acciones de Prevención, diagnóstico y tratamiento | Adopción de Guía WHO 2014 |
| KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C | 2016 | Korea | Población con infección aguda y crónica por HVC | Acciones de diagnóstico, manejo y tratamiento | Búsqueda de evidencia y gradación GRADE modificado |
| WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with Chronic Hepatitis C infection | 2016 | Suiza | Población con infección crónica por HVC | Acciones de Prevención, diagnóstico y tratamiento | Sistema GRADE |

Evaluación de la calidad

Se aplicó el instrumento AGREE II para evaluar la calidad de la guía de práctica clínica. Fue realizada por dos evaluadores independientes. Las discordancias mayores a dos puntos fueron discutidas y luego concordadas entre los dos evaluadores.

Tabla N° 2. Evaluación AGREE de las guías de práctica clínica

| Dominios | WHO (%) | Colombia (%) | Korea (%) | EASL (%) | AASL/ IDSA (%) |
|---|---------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Dominio 1 - Alcance y Objetivo | 100 | 97 | 92 | 61 | 67 |
| Dominio 2 - Participación de los implicados | 97 | 100 | 53 | 33 | 72 |
| Dominio 3 - Rigor en la Elaboración | 96 | 90 | 36 | 35 | 58 |
| Dominio 4 - Claridad de Presentación | 94 | 89 | 53 | 89 | 89 |
| Dominio 5 - Aplicabilidad | 77 | 79 | 35 | 21 | 21 |
| Dominio 6 - Independencia editorial | 96 | 71 | 33 | 58 | 67 |
| Evaluación global | 6 | 6 | 3 | 4 | 5 |
| ¿Recomendaría esta guía? | Si | Si, con modificaciones | Si, con modificaciones | Si, con modificaciones | Si, con modificaciones |

Las guías Korea 2016, EASL 2016 y AASL/IDSA 2016, cumplían los criterios de inclusión, pero fueron excluidas luego de la evaluación utilizando la metodología AGREE II, donde obtuvieron puntajes bajos en el dominio de rigor de la elaboración y en la evaluación global.

La guía de Colombia 2016 (27), fue excluida del reporte pues, aunque de acuerdo al AGREE II es de buena calidad, esta es una adopción de la guía de la OMS del 2014 (37).

Finalmente en este reporte de evidencias se incluyó la versión más actualizada de la guía de la OMS del 2016 (38). Esta guía fue elaborada utilizando la metodología de Graduación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones (GRADE, por sus siglas en inglés),



que provee pautas y herramientas para la gradación de la calidad de la evidencia y para la formulación de las recomendaciones (i.e. definición de las preguntas de investigación, el desarrollo de un marco de trabajo analítico, la conducción de revisiones sistemáticas, la evaluación de la calidad y determinación la dirección y fuerza de las recomendaciones).

La fuerza de la recomendación es el grado en el que se puede confiar que aplicando una recomendación los efectos positivos serán mayores de los negativos; la recomendación es de dos tipos: fuerte y débil (o condicional). Una recomendación es fuerte cuando los efectos deseables de una intervención son claramente mayores que los indeseables o viceversa; una recomendación es condicional cuando el balance entre beneficios y riesgos es incierto. Adicionalmente se sugiere agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra.

Para la elaboración de recomendaciones el grupo elaborador de la GPC de la OMS consideró además de la evidencia, las características de cada régimen, como la cantidad de pastillas, la frecuencia de interacción medicamentosa y si el esquema requería o no interferón o ribavirina. Asimismo, de acuerdo a la metodología GRADE las recomendaciones de las GPC se basan en la calidad de la evidencia, balance entre efectos deseables e indeseables, costes y uso de recursos, y valores y preferencias de los pacientes. Basados en todo ello, el grupo elaborador desarrollo esquemas preferidos y alternativos para cada genotipo.

La evidencia en cuanto a eficacia y seguridad de los DAAs que sustenta las recomendaciones de la GPC de la OMS se basa en los resultados de un meta-análisis en red (NMA, por sus siglas en inglés) realizado por los elaboradores. De esta manera, se calcularon las proporciones agrupadas de RVS, EA, EAS, las tasas de suspensión de tratamiento secundaria a EA y de mortalidad, para cada esquema según genotipo e historia de tratamiento previo.



Evaluación de la aplicabilidad

De los medicamentos incluidos en el Fondo Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud

El Fondo Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) es un mecanismo solidario de compras conjuntas de medicamentos esenciales y otros suministros de salud, disponible para todos los países miembros de la OPS, con el objetivo de asegurar la disponibilidad de los medicamentos en las cantidades necesarias y a precios asequibles. Además, el Fondo Estratégico de la OPS garantiza que los medicamentos cumplan con los estándares internacionales de seguridad, eficacia y de calidad.

De manera, que los medicamentos pueden ser adquiridos por la institución a través de este fondo con garantía de la calidad y a menor costo; en ese sentido se celebró una reunión técnica con funcionarios de OPS y EsSalud donde se dio a conocer que en la lista de medicamentos que el Fondo Estratégico pone a disposición de los países miembros, se ha incluido a los medicamentos para personas con infección por Hepatitis C. En la siguiente Tabla se muestra los medicamentos recomendados por la guía OMS 2016 y los medicamentos incluidos en el Fondo Estratégico OPS.

Tabla N°3 Medicamentos DAAs recomendados por la Guía OMS 2016 para genotipo 1 incluidos en el Fondo Estratégico OPS

| DAAs | Guía OMS 2016 | Fondo Estratégico OPS |
|---|---------------|-----------------------|
| Sofosbuvir | Si | Si |
| Daclatasvir | Si | Si |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | Si | Si |
| Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir | Si | No |
| Simeprevir | Si | No |

Del Registro Sanitario de los DAAs en el Perú

Antes de proceder a resumir las recomendaciones de la GPC de la OMS, el grupo de metodólogos encargados del presente documento, realizó una búsqueda de los medicamentos disponibles en nuestro contexto hasta el 3 febrero del 2017. Así, de acuerdo con la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo daclatasvir 30mg y 60mg (39), sofosbuvir 400mg (40), simeprevir 150mg (41) y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir de 12.5 mg/75mg/ 50mg/ 250mg (42), como se detalla a continuación:



Tabla N° 4: Registro Sanitario de los Antivirales de Acción Directa - DIGEMID

| Registro sanitario | Antiviral de acción directa (Nombre) | Composición | Forma farmacéutica |
|--------------------|---|---------------------------|--------------------|
| EE03679 | Daclatasvir (Daklinza ®) | 30mg | Comprimido |
| EE02522 | Daclatasvir (Daklinza ®) | 60mg | Comprimido |
| EE03018 | Sofosbuvir (Sovaldi ®) | 400mg | Tableta |
| EE00544 | Simeprevir (Olysio ®) | 150mg | Cápsula |
| EE03259 | Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir/dasabuvir (Viekira Pak ®) | 12.5 + 75 + 50 y 250mg | Tableta |



En ese sentido, se puede observar que la combinación de medicamentos Ledipasvir/Sofosbuvir no cuenta con registro sanitario en nuestro país, sin embargo, es una de las primeras líneas de tratamiento preferido por la guía OMS 2016 y se encuentra en el fondo estratégico OPS; mientras que combinación de medicamentos Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir si cuenta con registro sanitario en el país, sin embargo, es una de las líneas alternativas de tratamiento según la guía OMS 2016.

De las Pruebas críticas para inicio de Tratamiento

En esquemas que contienen simeprevir, según la guía de OMS, los pacientes con genotipo 1a previo al inicio de tratamiento, requieren la prueba de polimorfismo de la mutación Q80K, dado que se ha reportado menor eficacia del tratamiento en los pacientes que presentan dicha mutación (43,44). Sin embargo, esta prueba no se encuentra disponible en la institución, por lo que la recomendación del uso de esquemas que contengan simeprevir no podría ser considerada, teniendo en cuenta que existen esquemas, según la guía OMS, que no necesitarían de pruebas de polimorfismo.



De la condición clínica de la cirrosis

Según la guía de OMS los pacientes con cirrosis descompensada no pueden recibir los esquemas que contengan paritaprevir, simeprevir o IFN-PEG porque estos medicamentos pueden producirles falla hepática y muerte, por lo que sólo se pueden prescribir en pacientes con Child-Pugh A y está contraindicado en pacientes con Child-Pugh B o C.

Adicionalmente, el Instituto de Práctica Segura de Medicación (ISMP, por sus siglas en inglés), reportó 524 casos de falla hepática y 1058 casos de daño hepático severo asociados a las uso de DAAs, incluyendo los medicamentos aprobados para pacientes con estadios avanzados de

la cirrosis como es el caso de la cirrosis descompensada, con o sin ribavirina (45). De los 524 pacientes que presentaron falla hepática, 165 (31.5%) fallecieron.

Por lo que, se considera circunscribir las recomendaciones de uso de DAAs a pacientes con cirrosis compensada.

Del uso de Ribavirina en pacientes con cirrosis

Asimismo, según la guía OMS en los esquemas recomendados para pacientes con cirrosis, se observa que el uso de ribavirina podría optimizar la eficacia y acortar la duración del tratamiento con DAAs y que podría posiblemente reducir el riesgo de selección de variantes asociadas a resistencia. Cabe señalar, que el uso de ribavirina se encuentra asociado al desarrollo de anemia hemolítica dosis dependiente y que su uso debe ser monitorizado cuidadosamente en pacientes con enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar (i.e. EPOC), enfermedad renal y en mayores de 60 años. Se requiere que el paciente sea evaluado antes y después del tratamiento, y determinar si la dosis de ribavirina debe ser ajustada o si debe suspenderse, siguiendo las recomendaciones de la guía OMS. Sin embargo, a pesar que requiere mayor monitorización del paciente (Ver ANEXO 1), en la ponderación de riesgos y beneficios, mejora potencialmente la eficacia, la adherencia al tratamiento, y reduce el uso de recursos. Por lo que, en el presente reporte de evidencia, se consideró recomendar en el caso de los pacientes con cirrosis hepática el uso de los esquemas de DAAs en los que se adiciona ribavirina.



De las indicaciones clínicas de los DAAs

Reactivación de Hepatitis B

En octubre del 2016 la FDA emitió una alerta de seguridad con respecto a nueve (09) medicamentos antivirales de acción directa, entre los que se encuentran daclatasvir; dasabuvir / ombitasvir / paritaprevir /ritonavir; sofosbuvir y simeprevir, donde se advertía de la reactivación de la infección por virus de la hepatitis B (VHB) con el uso del DAAs teniendo como consecuencias complicaciones severas como falla hepática y muerte (46). Esta alerta ha sido difundida en nuestro país a través de una resolución directoral de la DIGEMID (47).

Al momento, con la información disponible al día de hoy, es necesario revisar los estudios primarios de eficacia y seguridad de los DAAs y su relación en pacientes con coinfección por Hepatitis B. En ese sentido este reporte de evidencia no brinda recomendaciones sobre esta población específica, para tal caso utilizar la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016 (“Normativa para la Autorización y Uso de Productos Farmacéuticos No Incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD”).



Compromiso Renal

Asimismo, según la guía OMS el uso de sofosbuvir está contraindicado en pacientes con falla renal, definida como tasa de filtración glomerular $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Los regímenes que contienen Sofosbuvir no cuentan con datos que apoyan su seguridad en pacientes con falla renal.

En ese sentido, se recomienda no usar regímenes que contengan Sofosbuvir en pacientes con falla renal (tasa de filtración glomerular $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$).

Interacciones Medicamentosas

Según la guía OMS, todos los esquemas que contienen DAAs presentan alguna interacción medicamentosa. El esquema Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir presenta interacciones con medicamentos que inducen o inhiben el citocromo CYP3A o el citocromo CYP2C8, además podría inducir resistencia a los antiretrovirales en el tratamiento contra el HIV.

Asimismo, la FDA advirtió que la combinación de esquemas que contienen sofosbuvir y el uso concomitante con amiodarona podían producir bradicardia sintomática que pone en riesgo la vida, por lo que recomienda evitar la prescripción conjunta de estos medicamentos (48).

Comparación de Parámetros clínicos y no clínicos de los esquemas

En ese sentido, teniendo en cuenta los grupos de pacientes que actualmente se considera requieren tratamiento con los nuevos esquemas con DAA, se muestra en la tabla N°5 diferentes parámetros clínicos y no clínicos de los esquemas Ledipasvir + sofosbuvir; Daclatasvir + Sofosbuvir y Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir con la finalidad de establecer las indicaciones clínicas más adecuadas según los grupos de pacientes identificados.



Tabla N° 5: Parámetros clínicos y no clínicos de esquemas de DAAs

| Parámetros | Daclatasvir/Sofosbuvir | Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Dasabuvir | Ledipasvir/Sofosbuvir |
|--|--|--|---|
| Respuesta Viral Sostenida 12 semanas | RVS 98.35% (96.14-100.00) en pacientes naïve; RVS 98.10% (94.82-100.00) en pacientes con tratamiento previo. | RVS 96.99% (95.19-98.78) en pacientes naïve; RVS 97.26% (94.98-99.54) en pacientes con tratamiento previo. | RVS 97.65% (96.03-99.26) en pacientes naïve; RVS 97.88% (95.64-100.00) en pacientes con tratamiento previo. |
| Tabletas/Tomas diarias | 1+1/1 | 3+1/2 | 1/1 |
| Interacciones | ++ | +++ | ++ |
| Reportes de Falla Hepática | Si | Si | Si |
| Falla Renal <30 ml/min | Contra Indicado | No Contra Indicado | Contra Indicado |
| Reactivación de Hepatitis B | Si | Si | Si |
| Uso de Recursos según Precio Consultado localmente | +++ | ++ | NA |
| Uso de Recursos según Fondo Estratégico | ++ | NA | + |

RVS: Respuesta Viral Sostenida, NA: No Aplica

En ese sentido, teniendo en cuenta todos los aspectos antes mencionados, existen dos posibles escenarios de acuerdo a la disponibilidad de adquisición de los DAAs; a través de Fondo Estratégico de la OMS y mediante compras en el mercado nacional.

Escenario 1: Fondo Estratégico OPS

En el escenario de adquisición de medicamentos a través del Fondo Estratégico, teniendo en cuenta la ponderación de los diferentes parámetros clínicos y no clínicos de los esquemas que podrían utilizarse, se considera usar el esquema ledipasvir/sofosbuvir en los grupos de pacientes identificados previamente; y en aquellos pacientes con falla renal (e.i. TFG <30 ml/min) usar el esquema Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir.

Escenario 2: Compra en mercado nacional

En el escenario de adquisición de medicamento mediante compras en el mercado nacional, teniendo en cuenta la ponderación de los diferentes parámetros clínicos y no clínicos de los esquemas a utilizarse, se considera usar el esquema Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir en los grupos de pacientes identificados



previamente y en aquellos pacientes con potencial interacción medicamentosa mencionada en este reporte se utilice el esquema Daclatasvir/Sofosbuvir.

Es decir que, nos encontramos en dos escenarios de acuerdo a los tiempos administrativos de registro y compra de medicamentos en el Fondo Estratégico OPS y la disponibilidad de medicamentos DAAs en el país. Por ello, en el balance de riesgos y beneficios para el asegurado es pertinente optar como primera elección aquellos esquemas de tratamiento con mejor evidencia y perfil de seguridad y eficacia que se encuentren en el Fondo Estratégico OPS, que garantiza altos estándares internacionales de seguridad, eficacia y de calidad de los medicamentos incluidos en su lista.

En tanto los procesos administrativos de registro y los procesos logísticos de compra por el Fondo Estratégico OPS se lleven a cabo en el mediano plazo, es necesario asegurar la disponibilidad de tratamientos en el corto plazo con medicamentos existentes en el mercado nacional.



6. RECOMENDACIONES

De acuerdo a los criterios establecidos en la GPC de la OMS las poblaciones seleccionadas para el presente reporte deben cumplir con los siguientes criterios:

- **Pacientes con infección crónica por hepatitis C con cirrosis sin tratamiento previo**
Los pacientes deben cumplir con los siguientes criterios:
 - Puntaje METAVIR igual a F4 o el equivalente medido de preferencia mediante las pruebas APRI o FIB-4 o a través de pruebas equivalentes.
 - Además, se debe definir si la cirrosis está compensada o descompensada mediante el score Child-Turcotte-Pugh (i.e Child-Pugh A (5-6 puntos): compensada; Child-Pugh B o C (7-15 puntos): descompensada)

- **Pacientes con infección crónica por hepatitis C antecedente de tratamiento previo con IFN-PEG/RBV**

Pacientes que han recibido tratamiento previo con esquemas basados en interferón pegilado y que han mostrado respuesta previa parcial o nula, o recaída (i.e. los que no logran cura, definida como RVS a las 12 o 24 semanas).

- **Pacientes con infección crónica por hepatitis C con alguna contraindicación a IFN-PEG/RBV**

Contraindicaciones absolutas:

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

Las contraindicaciones absolutas deben ser confirmadas por el médico especialista que corresponda. En el caso de los pacientes con cirrosis descompensada, de acuerdo a lo



expuesto en el presente reporte, se debe compensar al paciente para iniciar tratamiento con DAAs. Se entiende por “enfermedad no controlada” a todas aquellas condiciones clínicas que no responden a los esquemas sucesivos al tratamiento.

Para todos estos grupos de pacientes el tratamiento recomendado es:

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

(Fuerza de la recomendación: fuerte; calidad de la evidencia: moderada)¹

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

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

Fuerza de la recomendación: fuerte; calidad de la evidencia: moderada)¹

Estos esquemas deben ser prescritos sólo en personas con cirrosis compensada.

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

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

¹ Fuerza de la recomendación “Fuerte”: Una recomendación fuerte es aquella en la que se confía en que los efectos deseables de la implementación de la recomendación son mayores que los efectos indeseables.
Calidad de la evidencia moderada: Es probable que investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza sobre el efecto.

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

*Fuerza de la recomendación: fuerte; calidad de la evidencia: moderada*¹

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

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

*(Fuerza de la recomendación: fuerte; calidad de la evidencia: moderada)*²

Estos esquemas deben ser prescritos sólo en personas con cirrosis compensada.

Tabla N° 6. Esquemas de tratamiento en pacientes con infección por VHC genotipo 1

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

² Fuerza de la recomendación "Fuerte": Una recomendación fuerte es aquella en la que se confía en que los efectos deseables de la implementación de la recomendación son mayores que los efectos indeseables.
Calidad de la evidencia moderada: Es probable que investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza sobre el efecto.

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

| Genotipo | Sin Cirrosis | Con cirrosis (CHILD A) | Duración (Semanas) |
|----------|------------------------|--|--------------------|
| | | Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir + Ribavirina | 12 |
| 1 a/b | Daclatasvir/Sofosbuvir | | 12 |
| | | Daclatasvir/Sofosbuvir + Ribavirina | 12 |



7. CONCLUSIONES

- La guía OMS 2016 es la guía con mejor calificación según la evaluación AGREE II, siendo la base de las recomendaciones de este reporte de evidencia.
- Las recomendaciones abordan a personas con infección por VHC genotipo 1.
- Las recomendaciones de este documento se limitan a pacientes con cirrosis compensada. En caso de cirrosis descompensada, el médico tratante deberá compensar la cirrosis antes de empezar tratamiento con DAA.
- Para el tratamiento de personas con infección crónica por HVC genotipo 1 en estado de cirrosis se recomienda esquemas con Ribavirina.
- El presente reporte de evidencia no cuenta con recomendaciones para los pacientes con co-infección HVC/HVB.
- Los esquemas con Ledipasvir/Sofusbuvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir y Daclatasvir/Sofosbuvir, a la luz de la mejor evidencia disponible y la factibilidad de su uso en nuestro país son los esquemas recomendados en este reporte de evidencia.



Referencias bibliográficas

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* Baltim Md. 2013 Apr;57(4):1333–42.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl*. 2015 Jan 10;385(9963):117–71.
3. Sanchez JL, Sjogren MH, Callahan JD, Watts DM, Lucas C, Abdel-Hamid M, et al. Hepatitis C in Peru: risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am J Trop Med Hyg*. 2000 Dec;63(5–6):242–8.
4. Farfán G, Cabezas C. [Prevalence of viral hepatitis type C in blood donors in Peru]. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru*. 2003 Sep;23(3):171–6.
5. Chacaltana A, Espinoza J. [Seroprevalence of the infection and risk factors of hepatitis B and C in healthy military personnel]. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru*. 2008 Sep;28(3):217–25.
6. Bustíos Sánchez C, Díaz Ferrer J, Román Vargas R, Dávalos Moscol M, Zumaeta Villena E. [Clinical - Epidemiological characteristics of the Hepatocellular Carcinoma and treatment in the departament of digestive system diseases of the National Hospital "Eduardo Rebagliatti Martins" (HNERM) - ESSALUD]. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru*. 2009 Mar;29(1):17–23.
7. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* Baltim Md. 2015 Jan;61(1):77–87.
8. Dávalos Moscol M. [Epidemiology of hepatitis C virus in Peru and Latin America]. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru*. 2009 Dec;29(4):347–54.
9. National Institute for Health and, Clinical Excellence. NICE Technology Appraisal Guidance TA200: Peginterferon alfa and ribaeginterferon alfa and riba virin for thevirin for the treatment of chronic hepatitis C [Internet]. 2010. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta200/resources/peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c-82600182476485>
10. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol*. 2010 Feb;48(2):289–351.
11. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* Baltim Md. 2011 Oct;54(4):1433–44.



12. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015 Sep 1;62(3):932–54.
13. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. [cited 2017 Jan 31]. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/>
14. Reggiardo MV, Tanno F, Mendizabal M, Galdame O. Consenso Argentino de Hepatitis C 2013 [Internet]. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2014 [cited 2017 Jan 31]. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199331220018>
15. Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2012 Jun;26(6):359–75.
16. Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;29(1):19–34.
17. European Association of the Study of the Liver. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2012 Feb;32 Suppl 1:2–8.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol*. 2014 Aug;61(2):373–95.
19. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):199–236.
20. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017 Jan;66(1):153–94.
21. Lamers MH, Broekman MMTJ, Boucher CA, Brouwer JT, Burger DM, van Hoek B, et al. Treatment of hepatitis C mono-infection in adults--Dutch national guidelines. *Neth J Med*. 2013 Sep;71(7):377–85.
22. Hunyady B, Gervain J, Horváth G, Makara M, Pár A, Szalay F, et al. [Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C-virus related liver disease. Hungarian national consensus guideline]. *Orv Hetil*. 2014 Mar;155 Suppl:3–24.
23. Hunyady B, Gerlei Z, Gervain J, Horváth G, Lengyel G, Pár A, et al. [Hepatitis C: diagnosis, anti-viral therapy, after-care. Hungarian consensus guideline]. *Orv Hetil*. 2015 Mar 1;156(9):343–51.
24. Chayama K, Hayes CN, Ohishi W, Kawakami Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines. *J Gastroenterol*. 2013 Jan;48(1):1–12.
25. Chávez-Tapia NC, Ridruejo E, Alves de Mattos A, Bessone F, Daruich J, Sánchez-Ávila JF, et al. An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver. *Ann Hepatol*. 2013 Apr;12 Suppl 2:s3-35.



26. Méndez-Sánchez N, Paraná R, Cheinquer H, Alves de Mattos A, Gadano A, Silva M, et al. Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2014 Aug;13 Suppl 2:s4-66.
27. MINSALUD Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C Adopción [Internet]. 2016. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_hepatitis/gpc_hepatitis_c_completa.aspx
28. Sánchez-Ávila JF, Dehesa-Violante M, Méndez-Sánchez N, Bosques-Padilla F, Castillo-Barradas M, Castro-Narro G, et al. Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatitis C infection. *Ann Hepatol*. 2015;14 Suppl 1:5–48.
29. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jun;54(6):838–55.
30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 2013 Management of hepatitis C. 2013.
31. Sociedad Española de Patología Digestiva null. The position of the Sociedad Española de Patología Digestiva on the current situation of hepatitis C management in Spain. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. 2014 Jan;106(1):46–9.
32. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol*. 2014 Jun;20(2):89–136.
33. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Mar;22(1):76–139.
34. Miller MH, Agarwal K, Austin A, Brown A, Barclay ST, Dundas P, et al. Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jun;39(12):1363–75.
35. Asociación Peruana para Estudio del Hígado. Guía de Práctica Clínica para la atención de casos de hepatitis C en el Perú [Internet]. 2016. Available from: <http://socgastro.org.pe/eventos/2017/archivos/guia-practica-clinica-hepatitis-c.pdf>
36. Umar M, Khan AG, Abbas Z, Arora S, Asifabbas N, Elewaut A, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: diagnosis, management and prevention of hepatitis C April 2013. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar;48(3):204–17.
37. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection [Internet]. 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
38. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with Chronic hepatitis C infection. 2016.
39. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos- Daklinza [Internet]. [cited 2017 Feb 3]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>



40. DIGEMID- Registro de productos farmaceuticos. PERUDIS - Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos - Sovaldi [Internet]. [cited 2017 Feb 3]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EE03018%20%20%20&rubro=ESPECIALIDAD%20FARMACEUTICA%20%20%20%20%20&varx=
41. DIGEMID- Registro de productos farmaceuticos. PERUDIS - Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos- Olysio [Internet]. [cited 2017 Feb 3]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EE00544%20%20%20&rubro=ESPECIALIDAD%20FARMACEUTICA%20%20%20%20%20&varx=
42. DIGEMID- Registro de productos farmaceuticos. PERUDIS - Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos - Viekira [Internet]. [cited 2017 Feb 3]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EE03259%20%20%20&rubro=ESPECIALIDAD%20FARMACEUTICA%20%20%20%20%20&varx=
43. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1669–1679.e3.
44. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2014 Aug 2;384(9941):403–13.
45. Institute for Safe Medication Practices -Quarter Watch: Liver failure and antiviral failure with hepatitis C direct-acting drugs [Internet]. [cited 2017 Feb 17]. Available from: <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2016Q2.pdf>
46. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C [Internet]. [cited 2017 Feb 15]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm>
47. R.D.N°285 2017-DIGEMID/DPF/UFPF/MINSA [Internet]. [cited 2017 Feb 17]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2017/MODIFICACIONES_03-17_285.pdf
48. Commissioner O of the. Safety Alerts for Human Medical Products - Hepatitis C Treatments Containing Sofosbuvir in Combination With Another Direct Acting Antiviral Drug: Drug Safety Communication - Serious Slowing of Heart Rate When Used With Antiarrhythmic Drug Amiodarone [Internet]. [cited 2017 Feb 17]. Available from: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm439662.htm>



Anexos

ANEXO 1: Monitoreo de la respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento se mide a través de la RVS a las 12 semanas, es decir, carga viral negativa. Además, se debe monitorear:

| Tiempo | DAA | DAA + RBV |
|---------------|--|--|
| Línea de base | Hemograma completo Función renal y Función hepática VHC RNA | Hemograma completo Función renal Función hepática VHC RNA |
| Semana 1 | | Hemograma completo Función renal Función hepática Adherencia al tratamiento EA |
| Semana 2 | | Hemograma completo Función renal Función hepática Adherencia al tratamiento EA |
| Semana 4 | Hemograma completo Función renal Función hepática Adherencia al tratamiento EA | Hemograma completo Función renal Función hepática Adherencia al tratamiento EA |
| Semana 8 | | Hemograma completo Función renal Función hepática Adherencia al tratamiento EA |
| Semana 12 | | Hemograma completo Función renal Función hepática |



INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

| Tiempo | DAA | DAA + RBV |
|------------------------------------|---------|---------------------------------|
| | | Adherencia al tratamiento EA |
| Semana 12 al final del tratamiento | VHC RNA | VHC RNA |
| Semana 24 al final del tratamiento | VHC RNA | |



ANEXO 2: Dosis de medicamentos DAAs

| Antiviral de acción directa (Nombre) | Composición | Forma farmacéutica | DOSIS |
|--|---------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Ledipasvir /Sofosbuvir (Harvoni®) | 90mg/400mg | Comprimido | 1 tab/d |
| Daclatasvir (Daklinza ®) | 30mg | Comprimido | 2 tab/d |
| Daclatasvir (Daklinza ®) | 60mg | Comprimido | 1 tab/d |
| Sofosbuvir (Sovaldi ®) | 400mg | Tableta | 1 tab/d |
| Simeprevir (Olysio ®) | 150mg | Cápsula | 1 tab/d |
| Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir/dasabuvir (Viekira Pak ®) | 12.5 + 75 + 50 y 250mg | Tableta | 1 tab/d + 1 tab/bid |
| Ribavirina (Copegus®) | 200mg | Comprimido | 5 tab/d |



ANEXO 3: Interacciones de los medicamentos DAA

| Droga | Interacción o advertencia |
|---|--|
| Ledipasvir/Sofosbuvir | Amiodarona Inductores de Glicoproteína-P Falla renal (TFG <30ml/min/1.73m ²) |
| Daclatasvir | Medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A |
| Sofosbuvir | Amiodarona Falla renal (TFG <30ml/min/1.73m ²) |
| Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir/dasabuvir | Child B o C Medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A o CYP2C8 Hipersensibilidad a ritonavir HIV no tratado (porque el uso de ritonavir puede inducir a resistencia a antiretrovirales) |
| Simeprevir | Child B o C Interacción con CYP3A |

Basado en la información de etiqueta.

