



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 001-DETS-IETSI-2022**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE SOFOSBUVIR/VELPATASVIR EN
PACIENTES ADULTOS POSTRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA CON
INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C, CON
GRADO DE FIBROSIS HEPÁTICA F0 Y SIN TRATAMIENTO PREVIO**



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en
Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Enero, 2022



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Matilde Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.

REVISOR CLINICO

- Cesar Alberto García Delgado, Médico Gastroenterólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes adultos postrasplante de medula ósea con infección crónica por el virus de la hepatitis C, con grado de fibrosis hepática F0 y sin tratamiento previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 001-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) en pacientes adultos postrasplante de medula ósea con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), con grado de fibrosis hepática F0 y sin tratamiento previo. Así, la Dra. Estefanía Liza Baca especialista en Gastroenterología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto SOF/VEL.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en gastroenterología, Dr. Cesar García, del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:


Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos postrasplante de medula ósea con infección crónica por el VHC, con grado de fibrosis hepática F0 [§] y sin tratamiento previo.
Intervención	Sofosbuvir 400 mg/ Velpatasvir 100 mg. Una tableta diaria por 12 semanas
Comparador	Mejor terapia de soporte
Desenlace	Respuesta virológica sostenida a las 12 o 24 semanas* Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos


[§]Clasificación Metavir, determinado a través del índice APRI (basado en los valores de aminotransferasa aspartato [AST] y plaquetas) (Wai et al. 2003) o FIB-4 (basado en la edad, AST, alanina aminotransferasa [ALT] y plaquetas) (Sterling et al. 2006). La medición de la cantidad de fibrosis se clasifica en cinco estadios: F0: no fibrosis; F1: cicatrización mínima F2: ha ocurrido cicatrización y se extiende fuera del área del hígado (fibrosis significativa); F3: la fibrosis se propaga y forma puentes con otras áreas hepáticas fibróticas (fibrosis grave); F4: cirrosis o cicatrización avanzada (Pavlov et al. 2015).

* Estado indetectable de la carga viral del VHC en suero (e. g. < 15 UI/mL) durante un periodo de tiempo de seguimiento de 12 o 24 semanas luego del tratamiento antiviral (EASL 2020).


II. ASPECTOS GENERALES



La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) sigue siendo un problema de salud pública, a nivel mundial, con 71 millones de personas viviendo con el VHC. De ellos, aproximadamente, de 290 000 a 399 000 pacientes por año fallecen por complicaciones asociadas, incluyendo cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular y falla hepática (OMS 2021; 2017). En el Perú, la prevalencia de infección crónica por el VHC no se conoce con exactitud; sin embargo, de acuerdo a algunos estudios seroepidemiológicos realizados en el país, se ha estimado entre 0.25 % a 1 % aproximadamente, con una tasa de mortalidad por el VHC de 0.04 por 100 000 habitantes (Colichon Yerosh et al. 2004; Dávalos Moscol 2009; Farfán y Cabezas 2003; Sanchez et al. 2000). Algunos pacientes con infección crónica por el VHC presentan comorbilidades u otras condiciones (i.e. trasplante de células madre) que pueden acelerar la progresión de la enfermedad a problemas hepáticos graves como: cirrosis, cáncer hepático y necesidad de trasplante hepático (EASL 2020).



El objetivo de la terapia antiviral en pacientes con infección crónica por el VHC es disminuir el ARN del VHC a niveles indetectables (AASLD 2021; EASL 2020), definido mediante el logro de una respuesta viral sostenida a las 12 semanas después del tratamiento (RVS12) (Chopra 2020). La ribavirina y el interferón pegilado han sido tradicionalmente los tratamientos para la infección crónica por el VHC; sin embargo, en los últimos años, el desarrollo de los agentes antivirales de acción directa (AAD) y AAD pangenotípicos han ido desplazando su uso, debido a mejores tasas de RVS (e.g. SOF/VEL) con mejores perfiles de seguridad (IETSI-EsSalud 2019a; AASLD 2021).



En EsSalud se dispone, además de ribavirina e interferón pegilado, de SOF/VEL para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el VHC asociado a fibrosis hepática F2 o mayor y sin tratamiento sistémico previo (IETSI-EsSalud 2019a); pacientes con coinfección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el VHC, con fibrosis hepática F0 o F1 y sin tratamiento sistémico previo (IETSI-EsSalud 2020); y pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1 (IETSI-EsSalud 2021). Los especialistas de EsSalud, señalan que para los pacientes con infección crónica por el VHC y postrasplante de medula ósea, no sería adecuado el uso de ribavirina o interferón pegilado por el riesgo de toxicidad hematológica de estos medicamentos; los cuales afectan la salud de paciente y al trasplante recibido. De este modo, estos pacientes no disponen de alguna alternativa eficaz y segura para el control de la infección, por lo que sugieren el uso de SOF/VEL como alternativa de tratamiento.

En el Perú, la forma combinada de SOF/VEL cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial EPCLUSA®, descrito en la Tabla 2. SOF/VEL no forma parte del Petitorio

Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA 2018) o el Petitorio farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021).

Tabla 2. Registro sanitario de SOFVEL en el Perú

Nombre	Registro sanitario/ Fecha de vencimiento	Titular del registro	Presentación	Costo unitario (*)	Costo del tratamiento (**)
EPCLUSA®	EE06649 28/11/2023	BIOTOSCAN A FARMA DE PERU S.A.C.	Comprimido (400 mg de sofosbuvir y 100 mg de velpatasvir)	S/242.86	S/ 20,400.00


(*) Obtenido del sistema SAP de EsSalud. Fecha de consulta: 07 de diciembre de 2021.

(**) Considerando un esquema de tratamiento de un comprimido diario por doce semanas (equivalente a 84 comprimidos) según lo recomendado en la etiqueta aprobada por la FDA (FDA 2021a).


Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de SOFVEL en pacientes adultos postrasplante de medula ósea con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), con grado de fibrosis hepática F0 y sin tratamiento previo.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de SOFVEL en pacientes adultos postrasplante de medula ósea con infección crónica por el VHC, con grado de fibrosis hepática F0 y sin tratamiento previo. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la International Database of GRADE Guideline, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), la Cancer Guidelines Database, el New Zealand Guidelines Group (NZGG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la OMS, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o



instituciones especializadas en estudios del hígado, infectología y trasplante de medula ósea, tales como: la American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), la European Association for the Study of the Liver (EASL), la Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Society for Blood and Marrow Transplantation, Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

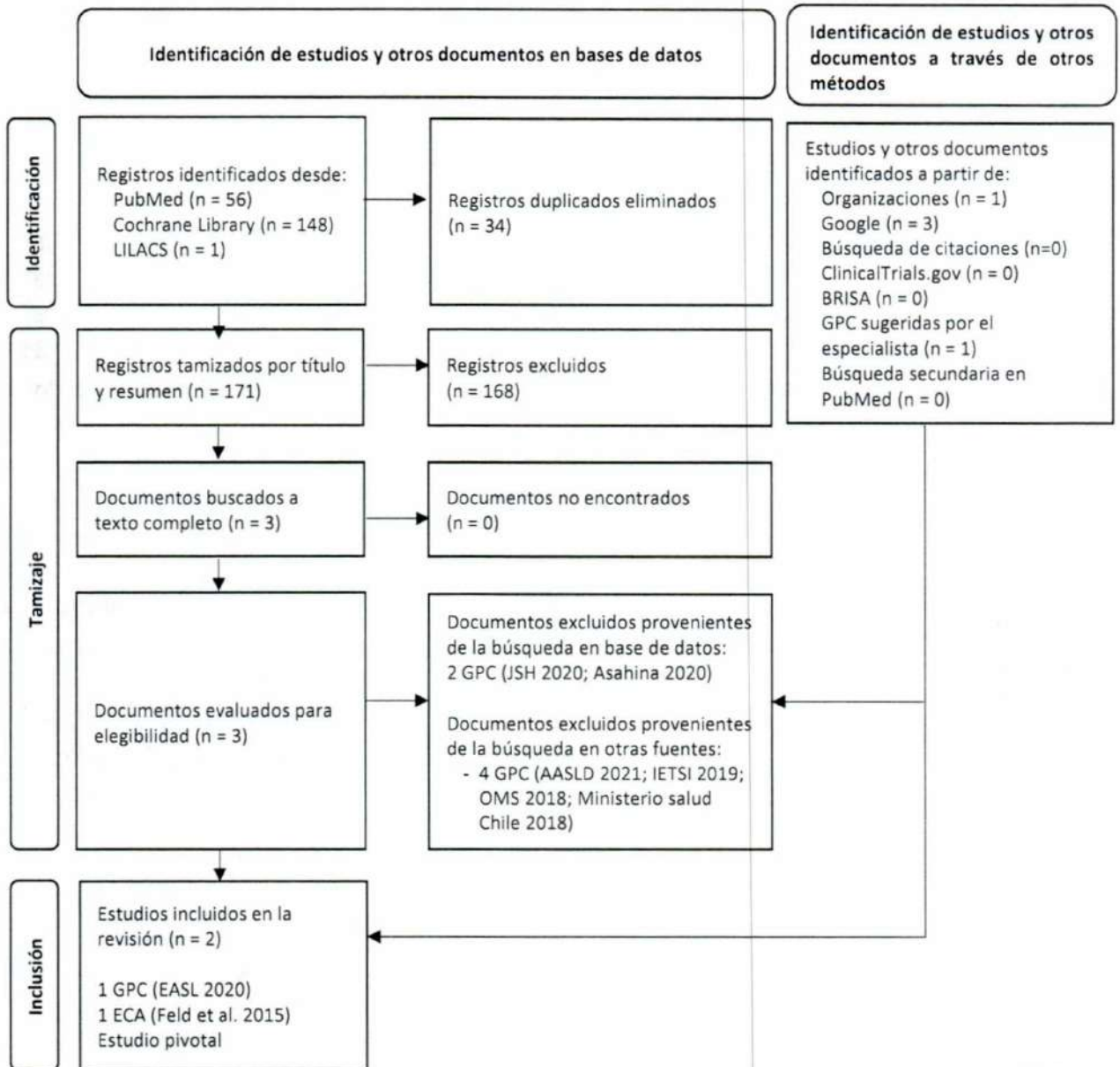


Se incluyeron GPC que brindaron recomendaciones sobre el tratamiento de la infección crónica por el VHC en pacientes postrasplante de medula ósea o recomendaciones para pacientes con infección crónica por el VHC en los cuales no sería adecuado recibir tratamiento con ribavirina y/o interferón (disponibles en EsSalud), ETS, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o revisiones sistemáticas (RS) (con o sin metaanálisis) que compararon el uso de SOF/VEL versus la mejor terapia de soporte. Se incluyeron ECA de fase III, ECA de fase II con grupo control, y estudios observacionales comparativos que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Sin embargo, al no identificar ninguno de estos tipos de estudio, se optó por ampliar los criterios de selección; incluyendo ECA que evaluaran una población más amplia: pacientes con infección por el VHC (estudio pivotal de SOF/VEL). Se excluyeron ensayos realizados en modelos no humanos u otros modelos *in vitro*. Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron exportados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en el Material Suplementario y en la Figura 1.




IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujoograma de selección de bibliografía encontrada





GPC: guía de práctica clínica; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; JSH: Japan Society of Hepatology; AASLD: American Association for the Study of Liver Disease; OMS: Organización Mundial de la Salud; EASL: European Association for the Study of the Liver; IETSI: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.



Luego de la búsqueda bibliográfica hasta diciembre de 2021, se identificó una GPC elaborada por la European Association for the Study of the Liver en el 2020 (EASL 2020). No se identificaron ETS, ECA o RS de ECA o estudios observacionales comparativos que respondieran a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. En tal sentido se optó por incluir el ECA que sirvió de base para la aprobación de SOF/VEL ante la Food and Drug Administration y la European Medicine Agency. Así, se incluyó al ECA ASTRAL-1 publicado por Feld et al. en el 2015 (Feld et al. 2015).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

- 
- 
- La guía de la EASL recomienda brindar urgentemente terapia antiviral a los pacientes con riesgo de una evolución rápida de la enfermedad hepática debido a comorbilidades concurrentes (i.e. receptores de trasplantes de órganos sólidos no hepáticos o células madre, coinfecciones por VHB y VIH, diabetes), entre otros pacientes con infección crónica con VHC que presentan fibrosis, cirrosis, comorbilidades y riesgos de transmitir el VHC. Dicha recomendación fue valorada como fuerte basada en evidencia de alta calidad. No obstante, no se precisa la evidencia de soporte para dicha recomendación. Cabe señalar que la guía de la EASL describe de manera general las opciones de antivirales, y recomienda el uso de SOL/VEL, entre otros antivirales de acción directa pangenotípicos, únicamente en regímenes sin interferón y sin ribavirina en pacientes infectados por el VHC, independientemente de sus comorbilidades. Esta recomendación también se valoró como fuerte sobre evidencia de alta calidad. En este caso, la evidencia de soporte relacionada a SOF/VEL es un análisis de ocho ECA en el que se incluye al ECA ASTRAL-1.
 - El estudio ASTRAL-1 es un ECA fase III, doble ciego, multicéntrico que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de SOF/VEL vs. placebo por 24 semanas (12 de tratamiento y 12 de seguimiento), en 740 pacientes con infección crónica por el VHC genotipos 1, 2, 4, 5 o 6, sin cirrosis descompensada. Los pacientes con infección por el VHC genotipo 5 fueron asignados directamente al grupo SOF/VEL. Los investigadores señalaron que esto fue debido a la baja prevalencia de este genotipo; no obstante, esto rompe la aleatorización del estudio. El haber recibido trasplante de medula ósea no fue un criterio de exclusión, por lo cual es posible que se hayan incluido este tipo de pacientes; sin embargo, no se reportó que porcentaje tenía trasplante de medula ósea. Por otro lado, de la población total del estudio, el 68 % no había presentado tratamiento sistémico previo y el 80 % tuvo fibrosis \leq F3, lo cual incluye a la población objetivo. Por lo tanto, se cuenta con cierta

representación de la población objetivo de la presente evaluación en el estudio ASTRAL-1, y se considera que los resultados son extrapolables a la misma.

- Los resultados del estudio mostraron que el 99 % ($p < 0.001$) de los pacientes que recibieron SOF/VEL alcanzó la RVS12, en contraste ningún paciente del grupo placebo alcanzó la RVS12. Por otra parte, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de eventos adversos serios (EAS) entre SOF/VEL vs. placebo (2 % vs. 0 %), ni eventos adversos (EA) hematológicos (linfopenia [< 1 % vs. 0], neutropenia [1 % vs. 0], plaquetopenia [< 1 % vs. 0]), ni en la discontinuación del tratamiento (< 1 % vs. 2 %). Cabe mencionar que el estudio ASTRAL-1 no evaluó SG.
- Este ECA (ASTRAL-1) presenta limitaciones que afectan la validez de sus resultados. En primer lugar, la asignación directa de los pacientes con VHC genotipo 5 (6 % de la muestra estudiada) al grupo SOF/VEL deja sin efecto el motivo de la aleatorización (generar grupos comparables). El incumplimiento de la aleatorización aumenta el riesgo de sesgo de selección y afecta la validez de los resultados de la comparación global del estudio. A pesar de ello, la gran diferencia en la tasa de RVS12 entre recibir SOF/VEL o placebo (99 % vs. 0 %, respectivamente), sugiere que SOF/VEL sí sería eficaz en el tratamiento de pacientes con infección por VHC. En segundo lugar, llama la atención que no se presentaron los resultados de la evaluación de la calidad de vida (desenlace incluido en el protocolo del estudio), lo que aumenta el riesgo de sesgo de reporte. Finalmente, se consideró que la empresa farmacéutica fabricante de SOF/VEL financió y participó del desarrollo del estudio; lo que aumenta el riesgo de sesgo a favor de SOF/VEL.
- Es importante mencionar que, en EsSalud, se dispone de medicamentos como ribavirina e interferón pegilado como tratamientos para la infección crónica por el VHC (EsSalud 2021). No obstante, el tratamiento con estos medicamentos no sería adecuado para los pacientes que han recibido un trasplante de medula ósea debido a la toxicidad hematológica de estos medicamentos. Así, los pacientes tratados con ribavirina e interferón reportan anormalidades hematológicas severas como: linfopenia (14 %), anemia (11 %), neutropenia (27 %) o trombocitopenia (5 %) (FDA 2021b). Asimismo, el uso de estos medicamentos puede producir supresión de la medula ósea, anemia hemolítica, linfadenopenia, aplasia eritrocitaria, entre otros EA no hematológicos, como neuropatía o problemas cardíacos (DIGEMID 2021; 2018). Estos EA no solo afectan al trasplante recibido, también ponen en riesgo la salud del paciente. Por lo tanto, existe la necesidad de una alternativa de tratamiento segura, sobre todo con el mínimo de EA hematológicos, para tratar la infección por el VHC en pacientes que han recibido un trasplante de medula ósea. Por otro lado, cabe resaltar que el uso de SOF/VEL ha demostrado un 99 % de



eficacia en la SVR12, con una tasa de EAS, EA hematológicos o discontinuación del tratamiento similar al placebo. Por consiguiente, la relación riesgo-beneficio de SOF/VEL para los pacientes con infección por el VHC es favorable.

- Debido al riesgo de toxicidad hematológica descrita para ribavirina e interferón pegilado, estos medicamentos no serían tratamientos adecuados ni seguros para los pacientes adultos postrasplante de medula ósea, con infección crónica por el VHC, con grado de fibrosis F0 y sin tratamiento previo (población objetivo de la presente evaluación). Al recibir ribavirina y/o interferón, alternativas actualmente disponibles en EsSalud, la población objetivo tiene el riesgo de desarrollar EA hematológicos que afectan la integridad de la médula trasplantada. En este escenario, estos pacientes no contarían con una alternativa de tratamiento segura. Por otro lado, de no recibir tratamiento para la infección por el VHC, estos pacientes tienen el riesgo de que la infección por el VHC progrese al mediano o largo plazo; conduciendo a la aparición de cirrosis, cáncer hepático o necesidad de trasplante hepático (IETSI-EsSalud 2019b). Más aun, los expertos clínicos de la guía de EASL consideran que los pacientes que reciben células madre (condición de la población objetivo de la presente evaluación) están en riesgo de una rápida evolución de la enfermedad hepática. (EASL 2020).
- Considerando la plausibilidad biológica, la reducción de la carga viral hasta niveles indetectables (medida por el RVS12), conllevaría a impedir el daño del tejido hepático causado por el VHC. El principal objetivo del tratamiento de la infección crónica por el VHC es que no se detecte el VHC en el cuerpo al menos 12 semanas después de completar el tratamiento (RVS12) (OMS 2021; Mayo Clinic 2021). Además, hay evidencia de que el tratamiento antiviral se asocia a menor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma frente a ningún tratamiento (OR: 0.39) en pacientes con infección crónica por el VHC (Bang y Song 2017). Por otro lado, la condición de haber recibido un trasplante de medula ósea puede potenciar el riesgo de problemas hepáticos y que progrese de manera acelerada la enfermedad debido al aumento de la replicación viral postrasplante (Akiyama et al. 1997), asimismo estar infectado con el VHC desde antes de recibir el trasplante de medula ósea y tener la enzima alanina aminotransferasa elevada aumenta el riesgo de complicaciones hepáticas severas (Strasser et al. 1999; Locasciulli et al. 1999; Ozdoğan et al. 2003). En ese sentido, el tratamiento antiviral es de suma importancia para la población objetivo, más aun considerando el riesgo de una progresión acelerada de la enfermedad.
- Es importante considerar que, internacionalmente, los antivirales de acción directa pangenómicos, como el SOF/VEL, son considerados las principales opciones de tratamientos para la infección crónica por el VHC (AASLD 2021; EASL 2020). No



obstante, el alto costo de estos medicamentos hace que el acceso a estos sea limitado (OMS 2021). La OMS señala que los precios se han reducido drásticamente en muchos países, sobre todo en los de ingresos bajos y medianos-bajos, gracias a la introducción de genéricos pero que aun así sigue siendo limitado; aunque se espera que el acceso mejore (OMS 2021). En EsSalud, SOF/VEL ha sido aprobado como medicamento de uso por fuera del petitorio para algunos subgrupos de pacientes infectados con el VHC como: pacientes coinfectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (IETSI-EsSalud 2020) o postrasplante renal (IETSI-EsSalud 2021). Las condiciones (coinfección o postrasplante) de estos pacientes aumentan el riesgo de progresión de la enfermedad a problemas hepáticos graves, similar a lo que pasaría con la población objetivo del presente dictamen.

- Finalmente, se debe tomar en cuenta que la población de pacientes adultos postrasplante de medula ósea con infección crónica por el VHC, con grado de fibrosis hepática F0 y sin tratamiento previo, son una población con características bastantes particulares por lo que su número sería reducido. Aunque se desconoce la prevalencia de esta población en el Perú, los especialistas de EsSalud señalan que el número de casos nuevos en EsSalud sería aproximadamente 1 o 2 casos por año. Así, la frecuencia de casos de la población objetivo de la presente evaluación sería baja.
- De este modo, basados en que: i) el uso de medicamentos como interferón pegilado o ribavirina (disponibles en EsSalud para el tratamiento de la infección por VHC) en la población objetivo no sería adecuado por el potencial riesgo de toxicidad hematológica que afectaría al trasplante recibido y la salud del paciente; ii) ante este escenario, en EsSalud, los pacientes adultos postrasplante de medula ósea con infección crónica por el VHC, con grado de fibrosis hepática F0 y sin tratamiento previo (población objetivo de la presente evaluación) no cuenta con alternativas de tratamiento seguras para la infección crónica por el VHC; por otro lado, de no recibir tratamiento para la infección por el VHC, la población objetivo corre el riesgo de que la infección progrese a cirrosis, cáncer hepático o necesite trasplante hepático en el mediano o largo plazo; iii) según lo señalado por los especialistas de EsSalud, la frecuencia de casos de la población objetivo sería baja; iv) la GPC recomienda el uso de antivirales para la infección crónica por VHC en pacientes que han recibido células madre, considerando que estos pacientes tienen el riesgo de rápida evolución a problemas hepáticos; v) si bien no se cuenta con ECA que evalúen específicamente a la población objetivo de la presente evaluación, los resultados del ECA pivotal en la población general con infección por el VHC muestra que SOF/VEL es eficaz (99 % alcanzan RVS12) y seguro; vi) SOF/VEL ayudaría a mantener la



integridad de las células hematopoyéticas recibidas por los pacientes; dado que su perfil de seguridad es similar al del placebo, tanto en EAS como en EA hematológicos. Por lo tanto, sería más seguro que otras alternativas (i.e. ribavirina, interferón); y vii) en EsSalud, se ha aprobado el uso de SOF/VEL para subgrupos de pacientes con alto riesgo de que progresen a problemas hepáticos graves (coinfectados con VIH y postrasplante renal), un riesgo similar al esperado para la población objetivo.




VI. CONCLUSIÓN



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de SOF/VEL para pacientes adultos postrasplante de medula ósea con infección crónica por el VHC, con grado de fibrosis hepática F0 y sin tratamiento previo, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- AASLD. 2021. «HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Last Updated September 29, 2021». https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCVGuidance_September_29_2021.pdf.
- Akiyama, H., H. Yoshinaga, T. Tanaka, K. Hiruma, S. Tanikawa, H. Sakamaki, Y. Onozawa, T. Wakita, y M. Kohara. 1997. «Effects of Cyclosporin A on Hepatitis C Virus Infection in Bone Marrow Transplant Patients. Bone Marrow Transplantation Team». *Bone Marrow Transplantation* 20 (11): 993-95. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700996>.
- Bang, Chang Seok, y Il Han Song. 2017. «Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis». *BMC Gastroenterology* 17 (1): 46. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0606-9>.
- Chopra, Sanjiv. 2020. «Treatment regimens for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in adults. UptoDate». 2020. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/treatment-regimens-for-chronic-hepatitis-c-virus-genotype-1-infection-in-adults?search=HEPATITIS%20C%20cronica&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.
- 
- Colichon Yerosh, Alejandro, Rolando Figueroa, Armando Moreno, Eduardo Zumaeta, Jorge Ferrandíz, Alejandro Busalleu, William Prado, et al. 2004. «[Serologic prevalence of HCV antibodies in health personnel in Peru]». *Revista De Gastroenterología Del Peru: Organó Oficial De La Sociedad De Gastroenterología Del Peru* 24 (1): 13-20.
- Dávalos Moscol, Milagros. 2009. «[Epidemiology of hepatitis C virus in Peru and Latin America]». *Revista De Gastroenterología Del Peru: Organó Oficial De La Sociedad De Gastroenterología Del Peru* 29 (4): 347-54.
- DIGEMID. 2018. «Ficha técnica del producto: Ribavir 200 mg capsulas. Perulab». https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/ArchivosFichasTecnicas/2018/EE05611_FT_V01.pdf.
- DIGEMID. 2021. «Ficha técnica del producto: Pegasy® . Peginterferon alfa 2a (180 mcg/0.5 mL) Solución inyectable. Roche». http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/ERPF/Biologicos/Archivos/FT_PB_BE00496_V01.pdf.
- 
- EASL. 2020. «EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series».
- EsSalud. 2021. «Petitorio Farmacológico de EsSalud». 2021. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.
- Farfán, Gustavo, y César Cabezas. 2003. «Prevalencia de la Hepatitis Viral C en donantes de sangre del Perú». *Revista de Gastroenterología del Perú* 23 (3): 171-76.
- FDA. 2021a. «EPCLUSA® (sofosbuvir and velpatasvir) tablets, for oral use». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208341s017lbl.pdf.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 001-DETS-IETSI-2022
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SOFOSBUVIR/VELPATASVIR EN PACIENTES ADULTOS POSTRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C, CON GRADO DE FIBROSIS HEPÁTICA F0 Y SIN TRATAMIENTO PREVIO

FDA. 2021b. «PEGASY® (peginterferon alfa-2a) injection, for subcutaneous use.»
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103964s5275lbl.pdf.

Feld, Jordan J., Ira M. Jacobson, Christophe Hézode, Tarik Asselah, Peter J. Ruane, Norbert Gruener, Armand Abergel, et al. 2015. «Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection». *The New England Journal of Medicine* 373 (27): 2599-2607.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512610>.

IETSI-EsSalud. 2019a. «Eficacia y seguridad de antivirales de acción directa (AAD) en los pacientes con hepatitis C crónica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú».
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_027_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2019.pdf.

IETSI-EsSalud. 2019b. «Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la infección crónica por el Virus de Hepatitis C: Guía en Versión Extensa. Lima.»
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/GPC_HVC_Version_Extensa.pdf.

IETSI-EsSalud. 2020. «Eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C sin tratamiento sistémico previo, con grado de fibrosis hepática FO y F1, y con coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú».
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_008_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2020.pdf.

IETSI-EsSalud. 2021. «Eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal con infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática FO o F1. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 010-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú».
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_010_DETS_2021.pdf.

Locasciulli, A., M. Testa, M. G. Valsecchi, A. Bacigalupo, S. Solinas, J. F. Tomas, P. Ljungman, y A. Alberti. 1999. «The Role of Hepatitis C and B Virus Infections as Risk Factors for Severe Liver Complications Following Allogeneic BMT: A Prospective Study by the Infectious Disease Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group». *Transplantation* 68 (10): 1486-91. <https://doi.org/10.1097/00007890-199911270-00010>.

Mayo Clinic. 2021. «Hepatitis C». <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hepatitis-c/diagnosis-treatment/drc-20354284>.

MINSA. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N.º 1361-2018/MINSA». Lima, Perú.

OMS. 2017. «Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.» <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017>.

OMS. 2021. «Hepatitis C». 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.



Ozdoğan, Osman, Siret Ratip, Yeşim Al Ahdab, Faysal Dane, Hicham Al Ahdab, Neşe Imeryüz, y Nurdan Tözün. 2003. «Causes and Risk Factors for Liver Injury Following Bone Marrow Transplantation». *Journal of Clinical Gastroenterology* 36 (5): 421-26. <https://doi.org/10.1097/00004836-200305000-00013>.

Pavlov, Chavdar S, Giovanni Casazza, Dimitrinka Nikolova, Emmanuel Tsochatzis, Andrew K Burroughs, Vladimir T Ivashkin, y Christian Glud. 2015. «Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 (1): CD010542. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010542.pub2>.

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.

Sterling, Richard K., Eduardo Lissen, Nathan Clumeck, Ricard Sola, Mendes Cassia Correa, Julio Montaner, Mark S. Sulkowski, et al. 2006. «Development of a Simple Noninvasive Index to Predict Significant Fibrosis in Patients with HIV/HCV Coinfection». *Hepatology* 43 (6): 1317-25. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>.

Strasser, S. I., D. Myerson, C. L. Spurgeon, K. M. Sullivan, B. Storer, H. G. Schoch, S. Kim, M. E. Flowers, y G. B. McDonald. 1999. «Hepatitis C Virus Infection and Bone Marrow Transplantation: A Cohort Study with 10-Year Follow-Up». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 29 (6): 1893-99. <https://doi.org/10.1002/hep.510290609>.

Wai, Chun-Tao, Joel K. Greenson, Robert J. Fontana, John D. Kalbfleisch, Jorge A. Marrero, Hari S. Conjeevaram, y Anna S.-F. Lok. 2003. «A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C». *Hepatology* 38 (2): 518-26. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>.



VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir SOF/VEL 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 (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente adulto postrasplante de medula ósea con infección crónica por el VHC, con grado de fibrosis hepática F0 y sin tratamiento previo
Grupo etario	Mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Máximo de 12 semanas
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento†	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Haber recibido trasplante de medula ósea. - Serología positiva para virus de hepatitis C. - Carga viral detectable. - Estadio de fibrosis hepática: Metavir F0, medido de preferencia mediante las pruebas APRI o FIB-4 o a través de pruebas equivalentes (elastografía hepática por RMN o elastografía en tiempo real o prueba sérica Fibrotest). - No haber recibido tratamiento antiviral previo contra el virus de la hepatitis C. - Tasa de filtración glomerular > 30 mL/min, exclusión de tuberculosis e infección activa por el virus de la hepatitis B, función hepática conservada (prueba de perfil hepático completo). - Prueba de embarazo negativa (BHCG negativo).
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento‡ y al seguimiento con el Anexo N° 07	<ul style="list-style-type: none"> - Carga viral del VHC a las 12 semanas de finalizado el tratamiento (RVS12). - Notificación de sospecha de reacción adversa y/o informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia**, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de adherencia al tratamiento. - Toxicidad inaceptable. - Otros según información de etiqueta del producto.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de infectología o gastroenterología.

** El informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla) enviada al Comité de Farmacovigilancia, siguiendo lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" (http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecono/RS_002-IETSI-2019.pdf)

† El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 1 de diciembre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Hepatitis C[Mesh] OR Hepatitis C[tiab] OR HCV[tiab] OR Hepacivirus[Mesh] OR Hepacivirus*[tiab] OR PT-NANBH[tiab]) AND (Sofosbuvir-Velpatasvir Drug Combination[Supplementary Concept] OR Sofosbuvir-Velpatasvir[tiab] OR Epclusa[tiab] OR Sof-Vel[tiab] OR ((Sofosbuvir[Mesh] OR Sofosbuvir[tiab] OR Sovaldi[tiab] OR 7977[tiab]) AND (Velpatasvir[Supplementary Concept] OR Velpatasvir[tiab]))) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	56

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 1 de diciembre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	3386
	#2 "Hepatitis C":ti,ab,kw	8507
	#3 HCV:ti,ab,kw	6475
	#4 MeSH descriptor: [Hepacivirus] explode all trees	1265
	#5 Hepacivirus*:ti,ab,kw	1268
	#6 PT-NANBH:ti,ab,kw	0
	#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	10009
	#8 (Sofosbuvir NEAR/3 Velpatasvir):ti,ab,kw	143
	#9 Epclusa:ti,ab,kw	10
	#10 Sof-Vel:ti,ab,kw	77
	#11 #8 OR #9 OR #10	150
	#12 MeSH descriptor: [Sofosbuvir] explode all trees	274
	#13 Sofosbuvir:ti,ab,kw	962
	#14 Sovaldi:ti,ab,kw	22
	#15 7977:ti,ab,kw	48
	#16 #12 OR #13 OR #14 OR #15	985
	#17 Velpatasvir:ti,ab,kw	156
	#18 #16 AND #17	149
	#19 #11 OR #18	154
	#20 #7 AND #19	148

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 1 de diciembre de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(MH Hepatitis C OR Hepatitis-C OR HCV OR MH Hepacivirus OR Hepacivirus\$ OR PT-NANBH) AND (Sofosbuvir-Velpatasvir OR Eplclusa OR Sof-Vel OR ((MH Sofosbuvir OR Sofosbuvir OR Sovaldi OR 7977) AND (Velpatasvir))) [Words]	1

