



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 045-DETS-IETSI-2022 EFICACIA Y SEGURIDAD DE SOFOSBUVIR/VELPATASVIR EN PACIENTES ADULTOS CON TRASPLANTE DE HÍGADO CON HEPATITIS C CRÓNICA, CON FIBROSIS GRADO 0-1, 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

Noviembre, 2022

EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Roman Edén Galán Rodas - sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. Elda Amaya Riveros – directora (e), Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Juan Rodrigo Vargas Fernández - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS



- Claudia Estefania Liza Baca - médica gastroenteróloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y la consultora en aspectos clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes adultos con trasplante de hígado con hepatitis C crónica, con fibrosis grado 0-1, sin tratamiento previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 045-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) en pacientes adultos con trasplante de hígado con hepatitis C crónica, con fibrosis grado 0-1, sin tratamiento previo. De este modo, la Dra. Claudia Estefanía Liza Baca, médica especialista en gastroenterología del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico sofosbuvir/velpatasvir no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO inicial, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista, Dra. Claudia Estefanía Liza Baca, médica especialista en gastroenterología del HNERM, y los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con trasplante de hígado con hepatitis C crónica, con fibrosis grado 0-1, sin tratamiento previo
Intervención	Sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg oral por 12 semanas
Comparador	Mejor terapia de soporte
Desenlace	Pérdida de injerto hepático Progresión a cirrosis hepática Riesgo de hepatocarcinoma asociado a VHC Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas luego de finalizar el tratamiento* Sobrevida Calidad de vida Eventos adversos

VHC: virus hepatitis C.

*Estado de no detección del virus en suero (<15 UI/mL) durante un periodo de seguimiento de 12 semanas luego del tratamiento



II. ASPECTOS GENERALES

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública en diversas regiones del mundo. A nivel mundial, se estima que alrededor de 113 millones de personas vivían con la infección por el VHC con una incidencia de más de seis millones de casos en 2019 (IMHE, 2021). En el mismo periodo, la infección por VHC ha generado más de 500 mil muertes, y más de 15 millones de años de vida ajustados por discapacidad (IMHE, 2021). Si bien la infección por el VHC tiene un curso agudo, la persistencia de esta enfermedad (conocida como infección crónica) se desarrolla entre el 50 y 80 % de los pacientes que poseen esta infección (Manns et al., 2017), resultando en aproximadamente 58 millones de personas con infección crónica por el VHC (WHO, 2022). En el Perú, la prevalencia de la infección crónica por el VHC se desconoce, sin embargo, una revisión sistemática realizada por Shelagh et al., reportó que más de 376 mil personas vivían con la infección crónica por el VHC en 2010 (Szabo et al., 2012), y algunos estudios seroepidemiológicos realizados en diversas subpoblaciones en el territorio peruano determinaron una tasa de mortalidad por el VHC de 0.04 por 100 000 habitantes (Bellido et al., 2021; Colichon Yerosh et al., 2004; Dávalos Moscol, 2009; Sanchez et al., 2000).

La infección por el VHC puede afectar negativamente a múltiples condiciones concomitantes de los pacientes. Particularmente, una de las complicaciones que podría aparecer e influir en la supervivencia del paciente y el fracaso del trasplante de hígado es la reinfección por el VHC (Charlton, 2001). Se estima que un 50 % de los pacientes trasplantados tienen un riesgo de reinfección por el VHC en el primer año posoperatorio y el 30 % de los pacientes con reinfección por el VHC desarrollan cirrosis hepática dentro de los cinco años posteriores al trasplante (Berenguer, 2006; Busuttil et al., 2005; Charlton, 2001; Forman et al., 2002; Pelletier et al., 2005; Roche et al., 2008; Thuluvath et al., 2007). Por otro lado, diversos estudios reportan que los pacientes trasplantados que poseen una infección por VHC tienen una menor tasa de supervivencia en comparación con aquellos pacientes sin infección por VHC (Hong et al., 2008; Sánchez Cabús et al., 2017). De acuerdo con una revisión realizada por Charlton, aproximadamente el 10 % de los receptores del trasplante de hígado infectados por el VHC podría llegar a la muerte o el fracaso del aloinjerto asociado a esta infección después de 5 a 10 años del trasplante (Charlton, 2001).

En los pacientes con una infección crónica por el VHC, la estrategia principal de tratamiento es la terapia antiviral. El principal objetivo de la terapia antiviral es disminuir la carga viral a niveles indetectables, que es medida a través del logro de una respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS12) después de finalizar el tratamiento (AASLD & IDSA, 2022; EASL, 2020). La elección del régimen de tratamiento depende del genotipo del VHC, grado de fibrosis hepática, historia de tratamiento previa y presencia de infecciones concomitantes cuyos tratamientos pueden interactuar con la terapia antiviral de la infección por el VHC (Mah'moud, 2016). Recientemente, la terapia antiviral



ha evolucionado con la introducción de antivirales de acción directa (ADD), siendo la ribavirina y el interferón pegilado (ADD de primera generación), el tratamiento tradicional para la infección por el VHC (Asselah et al., 2016). Sin embargo, el desarrollo de los ADD de segunda generación y las terapias combinadas han demostrado ser una alternativa eficaz y con mejores perfiles de seguridad (Falade-Nwulia et al., 2017). Dentro de las terapias combinadas, se encuentra la combinación SOF/VEL que actúa inhibiendo la proteína NS5A, y consecuentemente, disminuye la replicación viral y ensamblaje del virus (Asselah et al., 2016).

En EsSalud, la combinación de SOF/VEL se encuentra disponible para el tratamiento de: i) pacientes adultos postrasplante de médula ósea con infección crónica por el VHC, con grado de fibrosis hepática F0 y sin tratamiento previo (IETSI - EsSalud, 2022); ii) pacientes con infección crónica por el VHC asociado a fibrosis hepática F2 o mayor y sin tratamiento sistémico previo; iii) 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, 2020a); y iv) pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4 con grado de fibrosis hepática F0 o F1 (IETSI - EsSalud, 2020b). Sin embargo, los pacientes con infección crónica por el VHC y postrasplante de hígado no disponen de un tratamiento específico para el control de la infección. Por ello, se sugiere la combinación SOF/VEL como una alternativa de tratamiento en este tipo de pacientes.

En el Perú, la forma combinada de SOF/VEL cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID)¹ bajo el nombre comercial EPCLUSA®, descrito en la Tabla 2. SOF/VEL no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) o el Petitorio farmacológico de EsSalud.

Tabla 2. Registro sanitario de SOF/VEL en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Laboratorio	Presentación	Costo unitario (*)	Costo anual (**)
EPCLUSA®	EE06649	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 informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de acceso: 24 de octubre de 2022.

(**) Considerando un esquema de tratamiento completo de un comprimido diario por doce semanas.

Así, el objetivo del presente documento fue evaluar la eficacia y seguridad de SOF/VEL en pacientes adultos con trasplante de hígado con hepatitis C crónica, con fibrosis grado 0-1, sin tratamiento previo.

¹ <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica amplia y exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de SOF/VEL en pacientes adultos con trasplante de hígado con hepatitis C crónica, con fibrosis grado 0-1, sin tratamiento previo. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos bibliográficas PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de la información generada en las páginas web de grupos o instituciones que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como: el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in HealthCare (IQWiG), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER) y en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en las principales instituciones o sociedades especializadas: la American Association for The Study of Liver Diseases (AASLD), la The European Association for the Study of The Liver y la Pan American Health Organization (PAHO). Además, se llevó a cabo una búsqueda manual en el motor de búsqueda Google utilizando los términos: “((Hepatitis C OR HCV OR Hepacivirus OR Hepacivirus* OR Hepatitis C Antigens OR Hepatitis C Antibodies) AND (Practice Guideline OR Guideline* OR Guide Line*))”; revisando en las diez primeras páginas de resultados, a fin de poder identificar otras publicaciones de relevancia que pudiesen haber sido no identificadas durante la búsqueda en las bases de datos bibliográficas consideradas. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en *ClinicalTrials.gov* para identificar registros de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en curso o que no hayan sido publicados aún.



Se elaboraron estrategias de búsqueda sensibles en bases de datos bibliográficas y sitios web para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO. Las estrategias de búsqueda incluyeron términos relacionados con la intervención y población de interés. Se emplearon términos MeSH², así como términos de lenguaje libre, junto con operadores booleanos para cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda en PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS, junto con los resultados obtenidos, se presentan en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material suplementario.

Se consideró a priori la inclusión de GPC, ETS, RS con metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que respondieran a la pregunta PICO de interés del presente documento. Se incluyeron ECA de fase III, ECA de fase II con grupo control, y estudios observacionales comparativos que cumplieran con los componentes de la pregunta

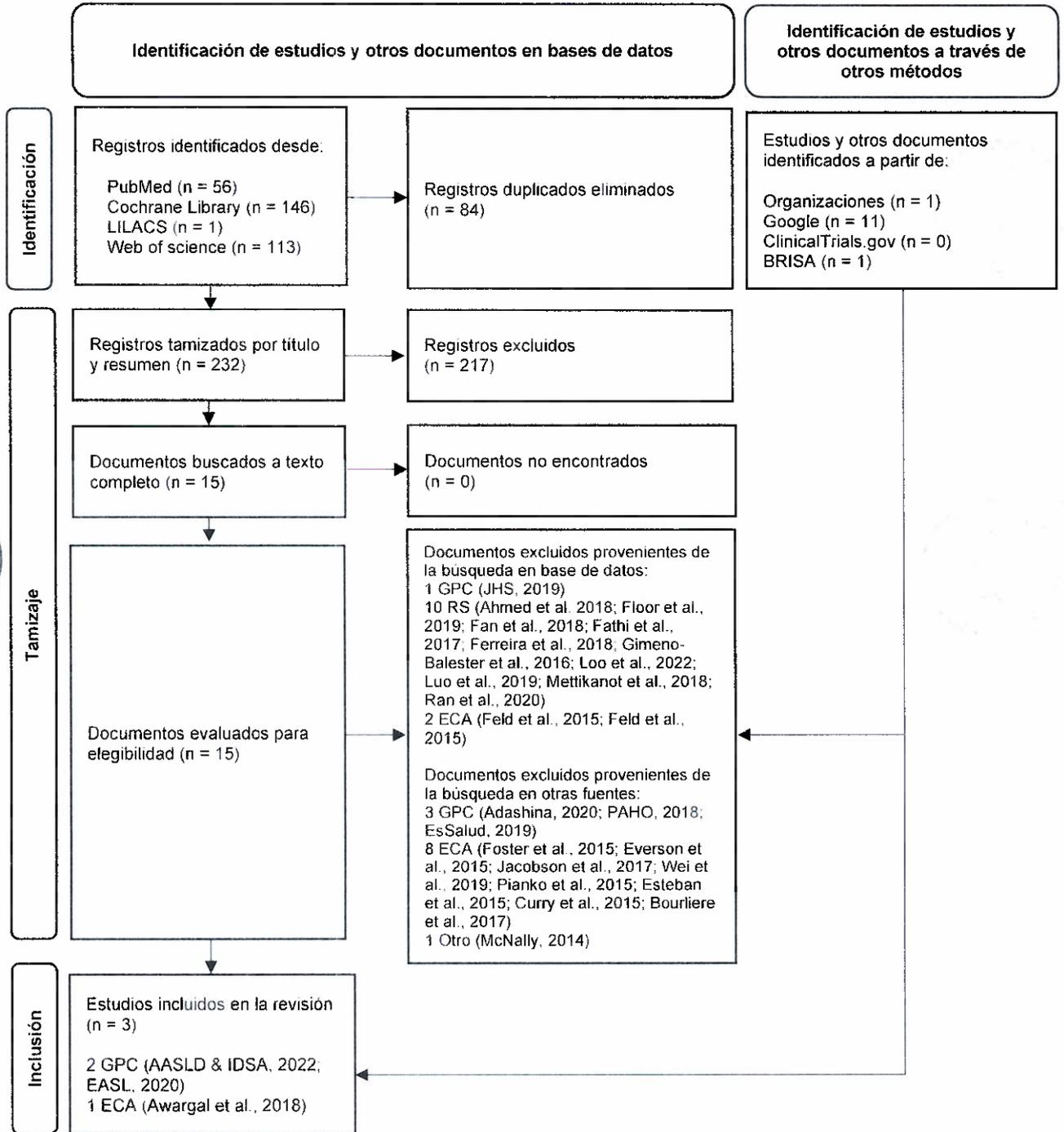
² Término MeSH: Es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

PICO. Al no identificar ninguno de estos tipos de estudio, se optó por ampliar los criterios de selección, incluyendo ECA de fase II sin grupo control que incluyeran a la población objetivo de la presente evaluación. La selección de los estudios se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados. Luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), para la revisión de los títulos y resúmenes por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de manera independiente. En la segunda fase, un único evaluador revisó todos los documentos a texto completo incluidos al término de la primera fase. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección en la sección de resultados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica, ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; 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; JHS: *Japan Society of Hepatology*; PAHO: *Pan American Health Organization*, EsSalud: Seguro Social de Salud; AASLD: *American Association for The Study of Liver Diseases*; IDSA: *Infectious Diseases Society of America*

Flujograma 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 el 16 de agosto de 2022 y la selección de evidencia, se identificaron: dos GPC (AASLD & IDSA, 2022; EASL, 2020) y un ECA (Awargal et al., 2018), los cuales fueron considerados para su inclusión en el presente documento.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se incluyeron dos GPC, una de ellas fue realizada por miembros de un panel voluntario de médicos especialistas en hepatología y enfermedades infecciosas con experiencia en hepatitis C que representan a la AASLD y la IDSA (AASLD & IDSA, 2022), mientras que la otra guía fue elaborada por un panel de expertos australianos de la EASL (EASL, 2020); y fueron publicadas en 2022 y 2020, respectivamente. Ambas guías describen una metodología sistemática para la búsqueda y selección de la evidencia. Además, consideraron los beneficios y riesgos de los pacientes, así como las fortalezas y limitaciones de la evidencia para la formulación de las recomendaciones. Por otro lado, ninguna de las GPC fue revisada por un panel de expertos externos antes de su publicación.



La GPC de AASLD & IDSA (AASLD & IDSA, 2022) recomienda el uso de la combinación SOF/VEL diaria de dosis fija durante 12 semanas sobre los genotipos 1, 4, 5 o 6 del VHC, en pacientes trasplantados de hígado sin tratamiento previo ni evidencia de cirrosis hepática. Esta recomendación fue valorada como Clase I con un nivel evidencia B³. La evidencia que respalda esta recomendación proviene de un análisis de cuatro ECA, donde se observa que el único ECA que considero el contexto de trasplante de hígado fue el estudio realizado por Agarwal et al. (Agarwal et al., 2018) que evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de SOF/VEL durante 12 semanas en receptores de trasplante hepático con genotipo 1, 2 3 o 4, y que será evaluado en el presente documento. Por otro lado, la GPC de EASL (EASL, 2020) recomienda que los pacientes con recurrencia del VHC posterior al trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) deben ser tratados con la combinación de dosis fija de SOF/VEL, sin necesidad de ajustes de dosis de fármacos inmunosupresores. Dicha recomendación fue valorada como fuerte basada en evidencia de moderada calidad⁴. Al igual que la GPC de AASLD & IDSA, la evidencia que respalda esta recomendación se basa en el estudio realizado por Agarwal et al. que incluyó a pacientes trasplantados de hígado con recurrencia del VHC. En este sentido, ambas GPC emiten recomendaciones a favor del uso de SOF/VEL para el tratamiento de la población de la pregunta PICO.

³ Clase I: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general de que una determinada evaluación diagnóstica, procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo; nivel de evidencia B: datos derivados de un único ensayo aleatorizado, estudios no aleatorizados o equivalente

⁴ Recomendación fuerte: los factores que influyeron en la fuerza de la recomendación incluyeron la calidad de la evidencia, los supuestos resultados importantes para el paciente y el costo; nivel de evidencia moderada: es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.

Awargal et al. (Agarwal et al., 2018) realizaron un estudio de fase II de etiqueta abierta, multicéntrico que tuvo como objetivo evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la combinación SOF/VEL en receptores de trasplantes de hígado con infección crónica por el VHC. En base a las características metodológicas del estudio, los participantes no fueron sometidos a un proceso de aleatorización, ya que, solo se utilizó un brazo de tratamiento en el estudio. Este único brazo estaba compuesto por pacientes que se autoadministraron un comprimido de SOF/VEL 400 mg/100 mg una vez al día con o sin alimentos durante 12 semanas. Adicionalmente, los pacientes fueron tratados con agentes inmunosupresores para el cuidado posterior del trasplante o para controlar cualquier episodio de rechazo. Este enfoque terapéutico se realizó en base a GPC institucionales, y se registraron los niveles de los agentes inmunosupresores, ajustes de dosis y cambios de medicación.

Para la realización del estudio, se incluyó a un total de 79 pacientes en el estudio. Los criterios de inclusión fueron: i) hombres y mujeres de 18 años o más; ii) con infección crónica por el VHC de genotipo 1 al 6; iii) recibieron un trasplante de hígado solo o un trasplante combinado de hígado y riñón al menos tres meses antes del inicio del estudio sin signos clínicos de rechazo en los últimos tres meses; y iv) pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada que tuvieran experiencia en el tratamiento o sin experiencia al mismo. Si bien los autores señalaron que un criterio de inclusión sería que los pacientes tuviesen una infección crónica por el VHC de genotipo 1 al 6, los autores reportaron, en las características de la población, que solo se incluyeron pacientes que presentaron los genotipos 1, 2, 3 y 4 del VHC. Esta característica sería esperable en la población debido a que la frecuencia de los genotipos 5 y 6 sería muy baja en comparación con los demás genotipos (Nguyen & Keeffe, 2005; Sanchez et al., 2000).

El desenlace de eficacia primario del estudio fue la proporción de pacientes que lograron una RVS12 después del tratamiento. En general, los resultados reportan que el 96 % (76/79) lograron una RVS12, siendo que el genotipo 1, 2, 3 y 4 lograron una RVS12 en el 95 % (35/37), 100 % (3/3), 97 % (34/35) y 100 % (4/4) de los pacientes, respectivamente. Además, reportaron que dos pacientes no alcanzaron la RVS12 debido a una recaída virológica y a un fracaso no virológico. Adicionalmente, los autores realizaron un análisis por subgrupos, donde se reporta que las características como edad, sexo, estado de cirrosis y tratamiento previo no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la RVS12. Por otro lado, los autores reportaron que solo un paciente con antecedente de diabetes mellitus interrumpió el tratamiento con SOF/VEL debido a un episodio de hiperglicemia. Los eventos adversos serios se observan en el 4 % de los participantes a las 12 semanas de tratamiento, estos eventos fueron hepatocarcinoma, inflamación de las articulaciones y neumonía por klebsiela. De acuerdo con los autores, ninguno de estos eventos adversos serios se relacionó con el tratamiento del estudio. Finalmente, se reporta que ningún paciente experimentó un episodio de rechazo agudo y no se produjo ninguna muerte.



Los resultados de eficacia y seguridad del estudio de Awargal et al. se podrían apoyar en lo hallado en el estudio ASTRAL-1 (Feld et al., 2015). Brevemente, el estudio ASTRAL-1 es un ECA pivotal de fase III, doble ciego, multicéntrico que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de SOF/VEL vs. placebo por 24 semanas. En el estudio ASTRAL-1, los autores reportan que el 99 % de los pacientes que recibieron SOF/VEL alcanzó una RVS12 comparado con ningún paciente en el grupo placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Este porcentaje de RVS12 de casi el 99 % sería similar a lo reportado por Awargal et al. donde se encontró que el 96 % pacientes trasplantados alcanzó una RVS12. Adicionalmente, en el estudio ASTRAL-1 se reporta que no hubo diferencias estadísticamente significativas en eventos adversos serios entre SOF/VEL y placebo. Este escenario también se observó en el estudio de Awargal et al., donde los eventos adversos serios (hepatocarcinoma, neumonía, e inflamación de las articulaciones no estarían relacionadas con el tratamiento de SOF/VEL. En este sentido, los resultados de ambos estudios sugieren que SOF/VEL sería eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con infección por el VHC.

Es menester señalar que, en el contexto de EsSalud, no se dispone de medicamentos antivirales para el tratamiento para la infección por el VHC (EsSalud, 2022). Es necesario señalar que ribavirina e interferón pegilado serían una de las alternativas de tratamiento para la infección por el VHC (IETSI - EsSalud, 2022), no obstante, no se ha establecido la eficacia y seguridad del tratamiento con ambos antivirales en pacientes con trasplante de hígado e incluso en la etiqueta del medicamento, se observa como una advertencia, que el uso de interferón pegilado solo o en combinación con ribavirina ha notificado rechazos de injertos hepáticos y renales (DIGEMID, 2021; FDA, 2011). Asimismo, estudios epidemiológicos reportan que el uso de ribavirina e interferón pegilado tendría una RVS12 baja (baja eficacia) comparado con otras terapias en pacientes con trasplante hepático (en el grupo de ribavirina e interferón pegilado, menos del 41 % alcanza una RVS12), y además, tendría una baja tolerabilidad en los pacientes (Price & Terrault, 2015; Xirouchakis et al., 2008). Así, el tratamiento con estos antivirales no sería adecuado para los pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido debido a al riesgo de fracaso del injerto hepático que se tendría con ribavirina e interferón pegilado.

Debido a las potenciales consecuencias descritas para ribavirina e interferón pegilado, esta terapia antiviral combinada no sería adecuada ni segura para los pacientes adultos, con trasplante de hígado con hepatitis C crónica, con fibrosis grado 0-1, sin tratamiento previo (población objetivo). Si los pacientes reciben ribavirina e interferón pegilado, la población objetivo tendría el riesgo de tener complicaciones hepáticas o incluso un rechazo del injerto hepático (FDA, 2011). Bajo esta premisa, estos pacientes no tendrían una alternativa de tratamiento segura que esté disponible en EsSalud. Por otro lado, los pacientes que no reciben tratamiento antiviral estarían en riesgo de que la infección por el VHC progrese rápidamente conduciendo a la aparición de cirrosis, cáncer hepático u



otras complicaciones (IETSI, 2019). Sumado a ello, la literatura biomédica señala que la ausencia de tratamiento antiviral en pacientes con trasplante de hígado están en un riesgo potencial de la aparición de complicaciones hepáticas e incluso del rechazo del injerto trasplantado (Price & Terrault, 2015). Considerando que el trasplante de un órgano sólido es una alternativa terapéutica difícil de lograr en diferentes contextos, el tratamiento antiviral para la infección por el VHC podría sumar a las oportunidades de éxito del trasplante en estos pacientes.

En relación con la plausibilidad biológica, el principal objetivo del tratamiento antiviral es reducir la carga viral del VHC a niveles indetectables después de las 12 semanas, lo que previene el daño del tejido hepático causado por el VHC (WHO, 2017). En EsSalud, se tiene la experiencia de uso por fuera del petitorio de SOF/VEL en ciertos subgrupos de pacientes con infección por el VHC, tales como: pacientes coinfectados con el VIH (IETSI - EsSalud, 2020a), postrasplante renal (IETSI - EsSalud, 2020b) y postrasplante de médula ósea (IETSI - EsSalud, 2022). Estas condiciones de coinfección o postrasplante de los pacientes aumentarían el riesgo de progresión de la enfermedad o consecuencias hepáticas graves ante la ausencia de una terapia antiviral, lo que podría ser un escenario similar en la población objetivo de la presente evaluación quienes tendrían un mayor riesgo de rechazo del injerto trasplantado, lo que empeoraría la condición clínica del paciente.

Con todo lo expuesto, se tomaron en cuenta los siguientes criterios: i) actualmente, EsSalud no dispone de una alternativa de tratamiento segura para la población objetivo, no obstante la ausencia de tratamiento en estos pacientes podría conllevar al riesgo de complicaciones hepáticas e incluso la pérdida o rechazo del trasplante hepático; ii) la población objetivo posee características bastante particulares por lo que el número de casos sería reducido ii) las GPC recomiendan el uso de SOF/VEL en pacientes con infección crónica por el VHC con trasplante hepático sin evidencia de cirrosis; iii) el estudio de fase II incluido, muestra que SOF/VEL es eficaz (96 % de los pacientes con trasplante alcanzaron una RVS12) y seguro para el tratamiento de infección por el VHC, además, estos resultados se apoyan con lo observado en el estudios pivotal ASTRAL-1, donde el 99 % de los pacientes que recibieron SOF/VEL alcanzaron la RVS12; y iv) en el contexto de EsSalud, se ha aprobado el uso de SOF/VEL para ciertos subgrupos de pacientes con alto de riesgo de que progresen a problemas hepáticos graves (coinfección con VIH, y postrasplante renal y de médula ósea), lo que podría ser similar en la población objetivo.



VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes adultos con trasplante de hígado con hepatitis C crónica, con fibrosis grado 0-1 sin tratamiento previo, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 2 años 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 BIBIOGRÁFICAS

AASLD & IDSA. (2022). *HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C*. https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCVGuidance_October_24_2022.pdf

Agarwal, K., Castells, L., Müllhaupt, B., Rosenberg, W. M. C., McNabb, B., Arterburn, S., Camus, G., McNally, J., Stamm, L. M., Brainard, D. M., Mani Subramanian, G., Mariño, Z., Dufour, J.-F., & Forns, X. (2018). Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*, 69(3), 603–607. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.039>

Asselah, T., Boyer, N., Saadoun, D., Martinot-Peignoux, M., & Marcellin, P. (2016). Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 36 Suppl 1, 47–57. <https://doi.org/10.1111/liv.13027>

Bellido, A., Argumanis, E., Segura, P., & Tagle, M. (2021). Prevalencia del virus de hepatitis C en donantes de sangre en el Perú 2016 - 2017. *Revista de Gastroenterología Del Perú*, 41, 164–168. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292021000300164&nrm=iso

Berenguer, M. (2006). Tratamiento de la hepatitis C antes y después del trasplante hepático. *Gastroenterología y Hepatología*, 29, 190–195. <https://doi.org/https://doi.org/10.1157/13097658>

Busuttil, R. W., Farmer, D. G., Yersiz, H., Hiatt, J. R., McDiarmid, S. V., Goldstein, L. I., Saab, S., Han, S., Durazo, F., Weaver, M., Cao, C., Chen, T., Lipshutz, G. S., Holt, C., Gordon, S., Gornbein, J., Amersi, F., & Ghobrial, R. M. (2005). Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Annals of Surgery*, 241(6), 905–908. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000164077.77912.98>

Charlton, M. (2001). Hepatitis C infection in liver transplantation. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 1(3), 197–203. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2001.001003197.x>



Colichon Yerosh, A., Figueroa, R., Moreno, A., Zumaeta, E., Ferrandiz, J., Busalleu, A., Prado, W., Candella, R., Colichón, A., Rodriguez, W., Espinoza, J., Kianman, W., Amaya, N., García Pérez, S. A., Tello Rodriguez, J., Valdez, J., Paucar Sotomayor, H., & Sanchez, C. (2004). [Serologic prevalence of HCV antibodies in health personnel in Peru]. *Revista de gastroenterología del Perú: organo oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú*, 24(1), 13–20.

Dávalos Moscol, M. (2009). [Epidemiology of hepatitis C virus in Peru and Latin America]. *Revista de gastroenterología del Perú: organo oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú*, 29(4), 347–354.

DIGEMID. (2021). *Pegasys*.
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(☆). In *Journal of hepatology* (Vol. 73, Issue 5, pp. 1170–1218).
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>

EsSalud. (2022). *Petitorio Farmacológico de EsSalud*.
<https://ietsi.essalud.gob.pe/petitorio-farmacologico-essalud/>

Falade-Nwulia, O., Suarez-Cuervo, C., Nelson, D. R., Fried, M. W., Segal, J. B., & Sulkowski, M. S. (2017). Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*, 166(9), 637–648.
<https://doi.org/10.7326/M16-2575>

FDA. (2011). *Pegasys - FDA Approval*. 1–65.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103964s5204lbl.pdf

Feld, J. J., Jacobson, I. M., Hézode, C., Asselah, T., Ruane, P. J., Gruener, N., Abergel, A., Mangia, A., Lai, C.-L., Chan, H. L. Y., Mazzotta, F., Moreno, C., Yoshida, E., Shafran, S. D., Towner, W. J., Tran, T. T., McNally, J., Osinusi, A., Svarovskaia, E., ... Zeuzem, S. (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>

Forman, L. M., Lewis, J. D., Berlin, J. A., Feldman, H. I., & Lucey, M. R. (2002). The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology*, 122(4), 889–896.
<https://doi.org/10.1053/gast.2002.32418>

Hong, Z., Smart, G., Dawood, M., Kaita, K., Wen, S.-W., Gomes, J., & Wu, J. (2008). Hepatitis C infection and survivals of liver transplant patients in Canada, 1997–2003. *Transplantation Proceedings*, 40(5), 1466–1470.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.03.089>

IETSI. (2019). *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE HEPATITIS C: Guía en versión extensa*.

IETSI - EsSalud. (2020a). *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*. Dicta. 1–35.

IETSI - EsSalud. (2020b). *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.* https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2022/02/DICT.-001-DETS-2022_compressed.pdf

IETSI - EsSalud. (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 FO y sin tratamiento previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnolo. 1–18.* https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2022/02/DICT.-001-DETS-2022_compressed.pdf

IMHE. (2021). *Total burden related to hepatitis C — Cause.* 393, 1. https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/total-burden-related-to-hepatitis-b-level-3-cause

Mah'moud, M. A. (2016). Current Management of Hepatitis C Virus Infection. *North Carolina Medical Journal*, 77(3), 188–193. <https://doi.org/10.18043/ncm.77.3.188>

Manns, M. P., Buti, M., Gane, E., Pawlotsky, J.-M., Razavi, H., Terrault, N., & Younossi, Z. (2017). Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17006. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.6>

Nguyen, M. H., & Keeffe, E. B. (2005). Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 3(10 Suppl 2), S97–S101. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(05\)00711-1](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00711-1)



Pelletier, S. J., Schaubel, D. E., Punch, J. D., Wolfe, R. A., Port, F. K., & Merion, R. M. (2005). Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 11(4), 434–440. <https://doi.org/10.1002/lt.20342>



Price, J. C., & Terrault, N. A. (2015). Treatment of hepatitis C in liver transplant patients: interferon out, direct antiviral combos in. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 21(4), 423–434. <https://doi.org/10.1002/lt.24080>



Roche, B., Sebagh, M., Canfora, M. L., Antonini, T., Roque-Afonso, A.-M., Delvart, V., Saliba, F., Duclos-Vallee, J.-C., Castaing, D., & Samuel, D. (2008). Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 14(12), 1766–1777. <https://doi.org/10.1002/lt.21635>

Sánchez Cabús, S., Estalella, L., Pavel, M., Calatayud, D., Molina, V., Ferrer, J., Fondevila, C., Fuster, J., & García-Valdecasas, J. C. (2017). Análisis de los resultados a largo plazo del trasplante hepático de donante vivo en adulto. *Cirugía Española*, 95(6), 313–320. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.03.012>

Sanchez, J. L., Sjogren, M. H., Callahan, J. D., Watts, D. M., Lucas, C., Abdel-Hamid,

M., Constantine, N. T., Hyams, K. C., Hinojosa, S., Figueroa-Barrios, R., & Cuthie, J. C. (2000). Hepatitis C in Peru: risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene Am J Trop Med Hyg Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 63(5), 242–248. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2000.63.242>

Szabo, S. M., Bibby, M., Yuan, Y., Donato, B. M. K., Jiménez-Mendez, R., Castañeda-Hernández, G., Rodríguez-Torres, M., & Levy, A. R. (2012). The epidemiologic burden of hepatitis C virus infection in Latin America. *Annals of Hepatology*, 11(5), 623–635. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31435-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31435-8)

Thuluvath, P. J., Krok, K. L., Segev, D. L., & Yoo, H. Y. (2007). Trends in post-liver transplant survival in patients with hepatitis C between 1991 and 2001 in the United States. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 13(5), 719–724. <https://doi.org/10.1002/lt.21123>

WHO. (2017). Global Hepatitis Report 2017. World Health Organization. *Who*.

WHO. (2022). *Hepatitis C*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

Xirouchakis, E., Triantos, C., Manousou, P., Sigalas, A., Calvaruso, V., Corbani, A., Leandro, G., Patch, D., & Burroughs, A. (2008). Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *Journal of Viral Hepatitis*, 15(10), 699–709. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01019.x>



VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán 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	Pacientes con trasplante de hígado con hepatitis C crónica, con fibrosis grado 0-1 sin tratamiento previo.
Grupo etario	Pacientes 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±	<p>Se deben cumplir con los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haber recibido trasplante de hígado. - Serología positiva para virus de hepatitis C. - Carga viral detectable del VHC. - Estadio de fibrosis hepática: Metavir FO o F1, medido de preferencia mediante las pruebas APRI o FIB-4 o a través de pruebas equivalentes (elastografía hepática por RMN o elastografía transitoria 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± 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 efecto secundario o de reacción adversa registrada en el ESSI (pestaña de notificación de RAM) y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia** del centro asistencial, 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.

VHC: virus de la hepatitis C; RAM: reacción adversa a medicamentos

*Carga viral no detectable.

** Según 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/ietesi/pdfs/farmacoytecono/RS_002-1ETS1-2019.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. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 16 de agosto de 2022	
Estrategia	#1 (Hepatitis C, Chronic[Mesh] OR Chronic Hepatitis-C[tiab] OR Hepacivirus[Mesh] OR Hepacivirus*[tiab] OR Hepatitis-C Virus*[tiab] OR HCV[tiab]) AND (Sofosbuvir-Velpatasvir Drug Combination[Supplementary Concept] OR Sofosbuvir-Velpatasvir[tiab] OR Epclusa[tiab] OR (Sofosbuvir[Mesh] OR Sovaldi[tiab] OR Sofosbuvir[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. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 16 de agosto de 2022	
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees	2009
	#2 (Chronic NEAR/1 Hepatitis-C):ti,ab,kw	4898
	#3 MeSH descriptor: [Hepacivirus] explode all trees	1284
	#4 Hepacivirus*:ti,ab,kw	1294
	#5 (Hepatitis-C NEAR/1 Virus*):ti,ab,kw	3977
	#6 HCV:ti,ab,kw	6505
	#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	8875
	#8 (Sofosbuvir NEAR/3 Velpatasvir):ti,ab,kw	146
	#9 Epclusa.ti,ab,kw	10
	#10 #8 OR #9	147
	#11 MeSH descriptor: [Sofosbuvir] explode all trees	283
	#12 Sovaldi:ti,ab,kw	22
	#13 Sofosbuvir:ti,ab,kw	962
	#14 #11 OR #12 OR #13	962
	#15 Velpatasvir:ti,ab,kw	159
	#16 #14 AND #15	152
	#17 #10 OR #16	152
	#18 #7 AND #17	146

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science		Resultado
	Fecha de búsqueda: 16 de agosto de 2022		
Estrategia	#1	(TS=Hepatitis C, Chronic OR TI=(Chronic NEAR/1 Hepatitis-C) OR AB=(Chronic NEAR/1 Hepatitis-C) OR TS=Hepacivirus OR TI=Hepacivirus* OR AB=Hepacivirus* OR TI=(Hepatitis-C NEAR/1 Virus*) OR AB=(Hepatitis-C NEAR/1 Virus*) OR TI=HCV OR AB=HCV) AND (TS=Sofosbuvir-Velpatasvir OR TI=(Sofosbuvir NEAR/3 Velpatasvir) OR AB=(Sofosbuvir NEAR/3 Velpatasvir) OR TI=Epclusa OR AB= Epclusa OR (TS=Sofosbuvir OR TI=Sovaldi OR AB= Sovaldi OR TI=Sofosbuvir OR AB= Sofosbuvir) AND (TS=Velpatasvir OR TI=Velpatasvir OR AB= Velpatasvir)) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	113

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 16 de agosto de 2022		
Estrategia	#1	((Sofosbuvir AND Velpatasvir) OR Epclusa) OR (MH Sofosbuvir OR Sovaldi OR Sofosbuvir) AND (Velpatasvir[tiab]) [Words]	1



