

**D.- Tratamiento médico**

**4.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, ¿cuál terapia con antivirales de acción directa es la más clínicamente efectiva y segura?**

**Conceptos previos:**

El VHC se caracteriza por producir hepatitis aguda o crónica. Luego de la infección, en los primeros 6 meses entre el 15% al 45% lograrán una curación espontánea del virus; pero aproximadamente entre el 50 y 85% permanecerán con la infección por el resto de la vida, estos pacientes serán catalogados como pacientes con infección crónica por el VHC (46). Los pacientes con infección crónica por VHC desarrollarán un proceso hepático inflamatorio crónico que producirá fibrosis hepática progresiva, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular y finalmente la muerte. Luego de aproximadamente 20 años, entre el 15 – 30% tendrá cirrosis hepática(47); entre el 4 – 5% de cirróticos por año tendrá signos de descompensación y entre el 1 – 3% desarrollará carcinoma hepatocelular(28).

Por muchos años el pilar del tratamiento para la infección crónica por el VHC fueron las terapias basadas en interferón (IFN). En los últimos años las terapias antivirales conocidas como antivirales de acción directa (AAD) contra el VHC, cuyo mecanismo de acción está dirigido contra el ciclo de vida del VHC, han alcanzado una gran eficacia, muy superior a la terapia basada en IFN; por tal motivo actualmente son las terapias de elección frente a la infección crónica por VHC(48). La respuesta virológica sostenida a las 12 semanas y 24 semanas es actualmente considerada el indicador indirecto de curación(49, 50). Durante el tratamiento las poblaciones de virus que son sensibles son rápidamente eliminadas, mientras que las variantes resistentes son seleccionadas. Cuando existe una falla del aclaramiento viral durante el tratamiento, a esto se le conoce como falla virológica; mientras que, si el virus reaparece en sangre luego del tratamiento, a eso se le conoce como recaída. La causa de falla virológica o recaída es la presencia de sustituciones asociadas a resistencia (SAR), que son sustituciones de aminoácidos en el RNA viral que conllevan a resistencia a droga o clase específicas(51).

Según sus mecanismos de acción los AAD se clasifican en tres grupos:

- Inhibidores de proteasa NS3/NS4A:

Son medicamentos que tienen una alta potencia, tienen acción contra múltiples genotipos, pocos efectos adversos e interacciones medicamentosas y además menos susceptibles a mecanismos de resistencia virales. Son muy usados actualmente. Los medicamentos miembros de esta familia se detallan a continuación:

Inhibidor proteasa NS3/NS4A	Siglas
Simeprevir	SMV
Paritaprevir	PTV
Grazoprevir	GZV
Glecaprevir	GLE

Voxilaprevir	VOX
--------------	-----

- Inhibidores de polimerasa NS5B:

Los cuales puede ser análogos nucleósidos (Sofosbuvir) y análogos no nucleósidos (Dasabuvir). El sofosbuvir (SOF) es pangenotípico, alta potencia, pocos efectos adversos e interacciones medicamentosas; pero el dasabuvir tiene baja potencia, y sólo es activo contra el genotipo 1, pero posee pocos efectos adversos e interacciones medicamentosas.

Inhibidor NS5B	
Sofosbuvir (análogo nucleósido)	SOF
Dasabuvir (análogo no nucleósido)	DSV

- Inhibidores de NS5A

Son medicamentos que tienen una alta potencia, pocos efectos adversos e interacciones medicamentosas y activos contra varios genotipos. Son muy usados actualmente. Los medicamentos miembros de esta familia se detallan a continuación:

DAA Inhibidor de NS5A	
Daclastavir	DCV
Ledipasvir	LDV
Ombitasvir	OBV
Velpatasvir	VEL
Elbasvir	EBV
Pibrentasvir	PIB

**Justificación de la pregunta:**

Una vez que los pacientes con infección crónica por el VHC han sido diagnosticados, determinado el estadiaje y las comorbilidades subyacentes; es necesario definir cuál será el tratamiento de primera elección que sea más clínicamente efectivo y seguro

Debido a la alta prevalencia de infección crónica por VHC reportada en el mundo y creciente en nuestro medio(18, 46); debido también a la gran parte de pacientes que evolucionan a infección crónica por VHC y que conlleva al desarrollo de fibrosis hepática, cirrosis hepática y sus complicaciones, carcinoma hepatocelular y las manifestaciones extrahepáticas(52, 53), y dada a la alta tasa de contagio reportada por transfusión sanguínea, exposición percutánea a sangre por procedimientos médicos, uso compartido de jeringas en usuarios de drogas parenterales, transmisión sexual y vertical

de la madre al hijo, uso crónico de hemodiálisis; es necesario usar una terapia contra el VHC que tenga una alta eficacia, que se pueda usar en diferentes condiciones clínicas, con mínima o ninguna falla o recaída virológica y que tenga pocos efectos adversos; todo esto con el fin de disminuir la prevalencia, la morbilidad y mortalidad asociada a la infección crónica por VHC(48).

El GEG-Local consideró que antes de iniciar el tratamiento con algún AAD, se deben de tener en cuenta los siguientes puntos de BPC importantes

#### **Justificación de puntos de BPC**

- Se estableció que todos los pacientes adultos con infección crónica por el VHC deben ser evaluados para determinar las comorbilidades basales y valorar la medicación actual, con el fin de optimizar el tratamiento y evitar interacciones medicamentosas.
- En ese mismo sentido, el GEG-Local estableció que se deberían solicitar pruebas auxiliares para valorar el estado hematológico, hepático, renal y la coinfección con otros virus, para obtener una mejor valoración individual de los pacientes y prever complicaciones y pronóstica de casa caso.
- En cuanto al cálculo de la tasa de filtración glomerular, el GEG decide en consenso que ésta sea calculada en base a la fórmula de CKD-EPI y/o según criterio médico se hará uso de estimación de TFG a través de depuración de creatinina en orina de 24hrs.
- El GEG-Local consideró que sólo era necesario realizar la genotipificación en los pacientes con enfermedad renal severa o en pacientes con diagnóstico de cirrosis (F4), ya que conocer esto podría optimizar el tratamiento y evitar complicaciones.
- El GEG-Local estableció que, para todos los pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas debida a la infección crónica por VHC; deben ser evaluados y tratados según el grado de fibrosis hepática y función renal. El tratamiento en estos pacientes será individualizado y se priorizará según el estado clínico del paciente.

#### **Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

##### **Puntos de Buena Práctica Clínica**

- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, se debe evaluar las comorbilidades y el uso de medicación actual.
- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, se debe solicitar los siguientes exámenes auxiliares antes de iniciar el tratamiento.
  - Hemograma completo
  - Perfil hepático completo
  - Perfil de coagulación completo más INR
  - Pruebas de función renal (creatinina sérica para cálculo de la TFG)
  - Dosaje de alfa-fetoproteína
  - Serología para VHB (HBsAg y anti-HBc)
  - Serología para VIH
  - Prueba de embarazo en mujer en edad fértil
  - Ecografía abdominal

- Endoscopia digestiva alta si el paciente tiene el diagnóstico de cirrosis (F4)
  - Hombres con pareja mujer en edad fértil
- Para determinar la TFG se usará la formula CKD-EPI y/o según criterio médico se hará uso de estimación de TFG a través de depuración de creatinina en orina de 24hrs.
- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, se debe realizar genotipificación en los pacientes con cirrosis hepática y enfermedad renal crónica severa (TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>) o diálisis, con el fin de optimizar el tratamiento, pero esto no debería retrasar el inicio del mismo.
- Los pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas, debida a la infección crónica por VHC; serán evaluados y tratados según el grado de fibrosis hepática y función renal. El tratamiento será individualizado y se priorizará según el estado clínico del paciente.

**PICO 4.1: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), nunca antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?**

**Conceptos previos:**

Por muchos años las terapias basadas IFN han sido el tratamiento de elección de la infección crónica por el VHC. Pero en los últimos años, aparecieron los AAD y cambiaron el tratamiento del VHC. Actualmente los AAD cuentan con una tasa de curación de casi 100% y con efectos adversos menores, de tal forma que se han convertido en la terapia de primera línea para los pacientes con infección crónica por el VHC.

**Justificación de la pregunta:**

Debido a lo antes mencionado, el GEG-Local consideró que, en nuestro medio, la gran mayoría de pacientes nunca han recibido tratamiento para el VHC y aún persisten con la infección crónica. Los pacientes que han progresado a la fase crónica tienen el riesgo de desarrollar cirrosis, hepatocarcinoma y/o tener otras complicaciones y desarrollar otras morbilidades asociadas al VHC. La gran mayoría de pacientes con la infección crónica se encuentran en esta condición. Estos pacientes deberían recibir terapia basadas en AAD que aseguren una eficacia alta y que además sean seguros.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

Para responder a esta pregunta clínica planteó la siguiente pregunta PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.1	Pacientes adultos con infección crónica por el VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child-Pugh A) nunca antes tratados	Sofosbuvir/Velpatasvir Glecaprevir/Pibrentasvir Daclatasvir/Sofosbuvir Elbasvir/Grazoprevir Sofosbuvir/Ledipasvir Paritaprevir + Ombitasvir + Ritonavir + Dasabuvir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta Viral Sostenida a las 12 semanas (RVS12)</li> <li>• Mortalidad</li> <li>• Recaída</li> <li>• Falla virológica</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró la RS de Pisaturo (2019) (54) que evaluó el uso de AAD en pacientes con infección crónica por el VHC sin cirrosis o cirrosis compensada nunca antes tratados, la RS de Wang (2019) (55) que evaluó la eficacia y seguridad de AAD en pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis, con cirrosis, antes tratados y nunca tratados; y la RS de la OMS (2018) (56) que evaluó la eficacia y seguridad de AAD en pacientes con infección crónica por VHC en distintos escenarios.

A continuación, se resumen las características de las RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Pisaturo (2019)	9/16	Enero de 2015 a marzo de 2019	16 estudios (aleatorizados y no aleatorizados)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS12)</li> </ul>
Wang (2019)	8/16	Inicio de los tiempos a agosto de 2018	15 estudios (10 no aleatorizados, 5 aleatorizados)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS12)</li> <li>• Recaída</li> <li>• Falla virológica</li> </ul>
OMS (2018)	12/16	Enero de 2015 a julio de 2017	142 estudios (Trials* y observacionales)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta viral sostenida a las 12 (RVS12)</li> <li>• Mortalidad</li> <li>• Discontinuación de tratamiento por eventos adversos</li> <li>• Eventos adversos graves</li> </ul>
*En la RS de la OMS se refieren a ensayos clínicos como aquellos estudios clínicos que pueden ser aleatorizado, no aleatorizado o estudios clínicos de un solo brazo.				

**Resumen de la evidencia:**

- **Proporción de pacientes con Respuesta Virológica Sostenida a las 12 semanas (RVS12)**
  - Para este desenlace se contó con la RS de Pisaturo et al (2019) (54) para la evaluación de la terapia Sofosbuvir/Velpatasvir, Wang et al (2019) (55) para la evaluación de la terapia Glecaprevir/Pibrentasvir y de la Organización Mundial de la Salud “OMS” (2018) (56) para la evaluación de las terapias Daclatasvir/Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, Elbasvir/Grazoprevir y Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir/Dasabuvir.
  - Se decidió tomar como referencia estas RS debido a que la calidad metodológica de las mismas fue aceptable y los periodos de búsqueda fueron recientes. Motivo por el cual el GEG consideró que no se realice la actualización de la búsqueda de estudios.
  - Resumen de la evidencia:

**Sofosbuvir/Velpatasvir**

- La RS de Pisaturo 2019 (54) evaluó la eficacia de Sofosbuvir (400 mg/día) + Velpatasvir (100 mg/día) sin ribavirina durante un periodo de 12 semanas en pacientes con infección crónica por VHC nunca tratados con AAD. Los autores realizaron un MA de 16 estudios que incluyeron pacientes sin cirrosis (n= 4907) y de 4 estudios que incluyeron pacientes sin fibrosis avanzada (n=1371), en el cual encontraron que la proporción de

pacientes con RVS12 fue 98% (IC95%: 96-99%) y 96% (IC95%: 94-98%), respectivamente.

- La RS de Pisaturo 2019 (54) también realizó subanálisis de la eficacia de Sofosbuvir + Velpatasvir sin Ribavirina según genotipos de VHC en pacientes sin cirrosis nunca antes tratados. La prevalencia de RVS12 en pacientes con VHC genotipo 1, 2, 3 y 6 fue 99% (n=352, IC95%: 97-100%), 95% (n=1940, IC95%: 94-96%), 96% (n=1431, IC95%: 93-99%), y 100% (n=96, IC95%: 94-98%), respectivamente.

#### **Glecaprevir/Pibrentasvir**

- La RS de Wang 2019 (55) evaluó la eficacia de Glecaprevir + Pibrentasvir en pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis o cirrosis compensada. Los autores realizaron un MA para el subgrupo de pacientes nunca tratados con VHC genotipos 1 al 6, en los cuales la prevalencia de RSV12 fue 96.7% (2 estudios aleatorizados y 2 no aleatorizados, n=528, IC95%: 94.7-98.3%).
- La RS de Wang 2019 (55) también realizó un sub-análisis de la eficacia de Glecaprevir + Pibrentasvir según genotipos de VHC. La prevalencia de RVS12 en pacientes con VHC nunca tratados o previamente tratados, sin cirrosis o cirrosis compensada, de genotipo 1, 2, 3, y 4 al 6 fue 99.8% (5 estudios, n=1024, IC95%: 99.1-100%), 99.2% (4 estudios, n=560, IC95%: 98.1-99.9%), 96.1% (5 estudios, n=638, IC95%: 94.2-97.8%), y 100% (3 estudios, n=233, IC95%: 99.3-100%), respectivamente.

#### **Daclatasvir/Sofosbuvir**

- La RS de la OMS 2018 (56) evaluó la eficacia de Daclatasvir + Sofosbuvir en pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis nunca tratados con AAD. Los autores encontraron evidencia disponible para pacientes con VHC genotipos 1 al 5, en los cuales la prevalencia de RVS12 fue 98% (1 trial, n=70, IC95%: 96-100%), 75% (1 estudio observacional, n=1, IC95%: 15-100%), 94% (3 trials, n=242, IC95%: 89-98%), 93% (1 trial, n=60, IC95%: 87-100%), y 83% (1 trial, n=2, IC95%: 41-100%), respectivamente.

#### **Elbasvir/Grazoprevir**

- La RS de la OMS 2018 (56) evaluó la eficacia de Elbasvir + Grazoprevir en pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis nunca tratados con AAD. Los autores encontraron evidencia disponible para pacientes con VHC genotipos 1, 4 y 6, en los cuales la prevalencia de RVS12 fue 96% (6 trials, n=1112, IC95%: 95-97%), 96% (4 trials, n=60, IC95%: 92-100%), y 62% (4 trials, n=52, IC95%: 39-85%), respectivamente.

### Sofosbuvir/Ledipasvir

- La RS de la OMS 2018 (56) evaluó la eficacia de Sofosbuvir + Ledipasvir en pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis nunca tratados con AAD. Los autores encontraron evidencia disponible para pacientes con VHC genotipos 1 y 3 al 6, en los cuales la prevalencia de RVS12 fue 98% (9 trials, n=1263, IC95%: 97-99%), 64% (1 trial, n=25, IC95%: 45-83%), 97% (2 trials, n=108, IC95%: 93-100%), 95% (1 trial, n=21, IC95%: 86-100%), y 97% (2 trials, n=70, IC95%: 93-100%), respectivamente.

### Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir/Dasabuvir

- La RS de la OMS 2018 (56) evaluó la eficacia de Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir en pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis. Los autores reportaron evidencia disponible solo para pacientes con VHC de genotipo 1 nunca tratados con AAD, en los cuales la prevalencia de RVS12 fue 98% (5 trials, n=847, IC95%: 96-100%).

## • **Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos**

- Para este desenlace se contó con la RS de la Organización Mundial de la Salud “OMS” (2018) (56) para la evaluación de las terapias Sofosbuvir/Velpatasir, Glecaprevir/Pibrentasvir, Daclatasvir/Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, Elbasvir/Grazoprevir y Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir/Dasabuvir.
- Se decidió tomar como referencia estas RS debido a que fue la que proporcionó información para todas las terapias.
- Resumen de la evidencia:

### Sofosbuvir/Velpatasvir

- La RS de la OMS 2018 evaluó la seguridad de Sofosbuvir + Velpatasvir en pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis. Los autores no realizan un sub-análisis para el grupo de pacientes nunca tratados ni según el genotipo de VHC. En lugar de ello, proporcionan información de pacientes tratados y nunca tratados. Encontraron que la prevalencia de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos fue 0% (10 trials, n=2445, IC95%: 0-1%).

### Glecaprevir/Pibrentasvir

- La RS de la OMS 2018 evaluó la seguridad de Glecaprevir + Pibrentasvir en pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis. Los autores no realizan un sub-análisis para el grupo de pacientes nunca tratados ni según el genotipo de VHC. En lugar

de ello, proporcionan información de pacientes tratados y nunca tratados. Encontraron que la prevalencia de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos fue 1% (10 trials, n=1333, IC95%: 0-1%).

#### **Daclatasvir/Sofosbuvir**

- La RS de la OMS 2018 evaluó la seguridad de Daclatasvir + Sofosbuvir en pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis. Los autores no realizan un sub-análisis para el grupo de pacientes nunca tratados ni según el genotipo de VHC. En lugar de ello, proporcionan información de pacientes tratados y nunca tratados. Encontraron que la prevalencia de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos fue 1% (5 trials, n=650, IC95%: 0-1%).

#### **Elbasvir/Grazoprevir**

- La RS de la OMS 2018 evaluó la seguridad de Elbasvir + Grazoprevir en pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis. Los autores no realizan un sub-análisis para el grupo de pacientes nunca tratados ni según el genotipo de VHC. En lugar de ello, proporcionan información de pacientes tratados y nunca tratados. Encontraron que la prevalencia de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos fue 1% (11 trials, n=2084, IC95%: 0-1%).

#### **Sofosbuvir/Ledipasvir**

- La RS de la OMS 2018 evaluó la seguridad de Sofosbuvir + Ledipasvir en pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis. Los autores no realizan un sub-análisis para el grupo de pacientes nunca tratados ni según el genotipo de VHC. En lugar de ello, proporcionan información de pacientes tratados y nunca tratados. Encontraron que la prevalencia de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos fue 0% (10 trials, n=2445, IC95%: 0-1%).

#### **Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir/Dasabuvir**

- La RS de la OMS 2018 evaluó la seguridad de Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir en pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis. Los autores no realizan un sub-análisis para el grupo de pacientes nunca tratados ni según el genotipo de VHC. En lugar de ello, proporcionan información de pacientes tratados y nunca tratados. Encontraron que la prevalencia de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos fue 0% (6 trials, n=938, IC95%: 0-1%).

- **Recaída Viroológica**

- Para este desenlace se contó con varias RS que evaluaron este desenlace. Los resultados de falla virológica de los AAD evaluados fueron similares entre las RS.
- No se encontró ninguna RS que comparé directamente la recaída virológica entre las diferentes terapias de AAD. Por tal motivo se decidió tomar como referencia varias RS: Ahmed (2018), Ahmed (2018), Tingting (2017), Pouti (2017), Ahmed (2017), Alavian (2017). Estas RS fueron las que evaluaron la recaída virológica con diferentes regímenes terapéuticos, además tuvieron una calidad aceptable, las búsquedas fueron recientes, y además incluyeron al mayor número de estudios.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS seleccionadas debido a que las búsquedas fueron recientes (2017).
- Resumen de la evidencia:
  - La RS de H. Ahmed et al. (2018) realizó un MA de 8 EC (n=1297) en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 que fueron tratados con GZR/EBR. Ahmed encontró que la recaída virológica general fue 2.1% (IC 95%: 1.2% - 3%);  $I^2=20\%$ ). Además, en los pacientes que recibieron GZR/EBR con RBV (5/136) o sin RBV (5/177) durante 12 semanas la recaída virológica fue semejante. (RR:1.207, IC 95%: 0.341 a 4.277;  $p = 0.33$ ;  $I^2=0\%$ ).
  - En La RS de Tingting Tao et al. (2017) realizó un MA de 7 ECs (n = 2626) en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 y comparó la eficacia del tratamiento de SOF/LDV sin o con RBV. Él encontró que la recaída virológica general fue similar en los pacientes tratados con SOF/LDV sin RBV (30/1396) o con RBV (17/1229) (RR: 1.36, IC 95%: 0.81 a 2.29,  $P=0.24$ ;  $I^2=40\%$ ); pero en el análisis por subgrupos encontró que los pacientes tratados con SOF/LDV sin RBV (12/542) por 12 semanas tuvieron mayor riesgo de recaída virológica que los pacientes que además recibieron RBV (5/562) (RR: 2.32, IC 95%: 1.02 a 5.25,  $P=0.04$ ), pero esta diferencia no se evidenció cuando el tratamiento se alargó por 24 semanas (RR: 3.00, IC 95%: 0.12 a 73.2,  $P=0.50$ ). En los pacientes con infección crónica por VHC nunca antes tratados tampoco se encontraron diferencias en la recaída virológica cuando se adicionó RBV al tratamiento (17/901 vs 9/671) (RR: 0.98; IC 95%: 0.47 a 2.07,  $P=0.97$ ;  $I^2=0\%$ ).
  - La RS de H. Ahmed et. al. (2018) realizó un MA de 6 EC (n=1427) en pacientes con infección crónica por VHC que fueron tratados con sofosbuvir/velpatasvir y con o sin ribavirina. Ahmed encontró sólo un EC que evaluó la recaída virológica, la cual fue similar en los pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 que fueron tratados por 12 semanas ya sea con sofosbuvir/velpatasvir (0/27) y sofosbuvir/ledipasvir más

ribavirina (1/28) (RR: 0.34, IC 95%: 0.15 a 8.12). En el EC de Feld (2015) que fue realizado en pacientes con genotipos 1,2,4,5 y 6; la recaída virológica fue 0.3% (2/624).

- Puoti realizó un análisis integrado del tratamiento de GLE/PIB en los pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis. Este análisis estuvo conformado por 6 ECs (n=2041). Puoti encontró que la recaída virológica en los pacientes tratados con GLE/PIB por 8 semanas fue de 0.7% (7/965) (IC 95%: 0.4% - 1.5%); mientras que los pacientes tratados por 12 semanas fue 0.3% (3/1076) (IC 95%: 0.1% - 0.8%).
- La RS de Hussein Ahmed et. al. realizó un MA de 13 EC (n = 3115) en pacientes con infección crónica por VHC que fueron tratados con OBV/PTV/r/ o con OBV/PTV/r/DSV con o sin ribavirina. Ahmed encontró que con el tratamiento con OBV/PTV/r/DSV por 12 semanas la recaída virológica fue de 1% (IC 95%: 0.4% - 2%); y en los pacientes que fueron tratados con OBV/PTV/r/DSV más RBV por 12 semanas tuvieron recaída virológica de 1.5% (IC 95%: 1% - 2%). Además, sólo 4 ECs compararon de forma directa la terapia con OBV/PTV/r/DSV con RBV o sin RBV por 12 semanas y se encontró mayor riesgo de recaída virológica sin el uso de la RBV (12/575 vs 1/547) (RR: 4.62, IC 95%: 1.00 a 21.3, P=0.05).
- Alavian et. al. realizó una RS de terapias basadas en daclatasvir y encontró 55 estudios, pero de estos sólo 2 ECs y 2 estudios observacionales (n = 267) fueron en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 que fueron tratados con SOF/DCV por 12 semanas; en el MA no pudo realizar un análisis de la recaída virológica debido a la poca población de los estudios y los pocos casos de recaída. En el EC de Sulkowski (2014) la recaída virológica fue de 0% en pacientes nunca tratados con genotipo 1 al 3 sin cirrosis que recibieron SOF/DCV más RBV por 24 semanas; mientras que la recaída fue de 1.69% cuando no se adicionó RBV a la terapia de SOF/DCV. Asimismo, en los pacientes nunca tratados que recibieron por 12 meses SOF/DCV con RBV o sin RBV la recaída virológica fue de 0%. Por otro lado, en los pacientes antes tratados la recaída virológica fue 0% con la terapia de SOF/DCV con o sin RBV por 24 semanas. Ji et. al. en un EC de 41 pacientes no encontró casos de recaída en pacientes con genotipo 1 antes tratados sin cirrosis, que recibieron SOF/DCV por 12 semanas con o sin RBV. En el estudio de En el estudio de Poordad (2016) que se realizó en pacientes nunca y antes tratados que además tenían con cirrosis compensada y descompensada y que recibieron tratamiento con SOF/DCV más RBV por 12 semanas tuvieron una recaída virológica de 15%. En el estudio de Wyles (2015) que se realizó en pacientes con VHC y VIH encontró que en los pacientes

nunca tratados que recibieron SOF/DCV sin RBV por 12 semanas tuvieron una recaída virológica de 0.99%; mientras que los pacientes antes tratados que recibieron el mismo esquema tuvieron una recaída de 1.92%

- **Falla Virológica.**

- Para este desenlace se contó con varias RS que evaluaron este desenlace. Los resultados de falla virológica de los AAD evaluados fueron similares entre las RS.
- No se encontró ninguna RS que comparé directamente la falla virológica entre las diferentes terapias de AAD. Por tal motivo se decidió tomar como referencia varias RS: Ahmed (2018), Ahmed (2018), Tingting (2017), Pouti (2017), Ahmed (2017), Alavian (2017). Estas RS fueron las que evaluaron la falla virológica con diferentes regímenes terapéuticos, además tuvieron una calidad aceptable, las búsquedas fueron recientemente, y además incluyeron al mayor número de estudios.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS seleccionadas debido a que las búsquedas fueron recientes (2017)
- Resumen de la evidencia:
  - La RS de H. Ahmed et al. (2018) realizó un MA de 8 EC (n=1297) en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 que fueron tratados con GZR/EBR. Ahmed encontró que la falla virológica general fue 0.4% (IC 95%: 0% - 0.7%; I<sup>2</sup>=0%). Además, en los pacientes que recibieron GZR/EBR con RBV (2/136) o sin RBV (2/177) la falla virológica fue semejante. (RR:1.207, IC 95%: 0.341 a 4.277; p = 0.33; I<sup>2</sup>=0%).
  - En La RS de Tingting Tao et al. (2017) realizó un MA de 7 ECs (n = 2626) en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 y comparó la eficacia del tratamiento de SOF/LDV sin o con RBV. Él encontró que la falla virológica general fue similar en los pacientes tratados con SOF/LDV sin RBV (1/1396) o con RBV (1/1229) (RR: 1.01 IC 95%: 0.14 a 7.19, P=0.99; I<sup>2</sup>=0%).
  - Ninguna RS evaluó la falla virológica del tratamiento con SOF/VEL. El EC de Feld (2015) fue el único EC que reportó falla virológica, este fue realizado en pacientes con infección por VHC con genotipos 1,2,4,5 y 6; la recaída virológica fue 0.3% (2/624) en los pacientes que recibieron SOF/VEL por 12 semanas.
  - Puoti realizó un análisis integrado del tratamiento de GLE/PIB en los pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis genotipos 1 - 6. Este análisis estuvo conformado por 6 ECs (n=2041). Puoti encontró que la falla virológica en los pacientes tratados con GLE/PIB por 8 semanas fue de 0.2% (2/965); mientras que en los pacientes tratados por 12 semanas la falla virológica fue < 0.1% (1/1076).

- La RS de Hussein Ahmed et. al. realizó un MA de 13 EC (n = 3115) en pacientes con infección crónica por VHC que fueron tratados con OBV/PTV/r/ o con OBV/PTV/r/DSV con o sin ribavirina. Ahmed encontró que con el tratamiento con OBV/PTV/r/DSV por 12 semanas la falla virológica fue de 1% (IC 95%: 0.5% - 2%); y en los pacientes que fueron tratados con OBV/PTV/r/DSV más RBV por 12 semanas tuvieron recaída virológica de 0.8% (IC 95%: 0.4% - 1.2%). Además, sólo 4 ECs compararon de forma directa la terapia con OBV/PTV/r/DSV con RBV o sin RBV por 12 semanas y se encontró similar riesgo de falla virológica (9/588 vs 3/551) (RR: 2.18, IC 95%: 0.62 a 7.71, P=0.22).
  - Alavian et. al. realizó una RS de terapias basadas en daclatasvir y encontró 55 estudios, pero de estos sólo 2 ECs y 2 estudios observacionales (n = 267) fueron en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 que fueron tratados con SOF/DCV por 12 semanas; en el MA encontró una recaída virológica...
- **Efectos Adversos:**
    - Para este desenlace se contó con varias RS, de las cuales se escogieron 2 RS publicadas como artículos científicos. Los resultados de los efectos adversos con las diferentes terapias con AAD fueron en general similares en las RS. Una RS comparó los efectos adversos de la terapia estándar versus.
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Ferreira (2016) y la de Jakobsen (2017), debido a que estas RS compararon los efectos adversos de los AAD contra la terapia estándar o placebo, además compararon los efectos entre las diferentes terapias de los AAD, fueron las de mayor calidad, realizaron su búsqueda más recientemente, y las que incluyeron la mayor cantidad de estudios.
    - El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS seleccionadas, debido a que la búsqueda fue reciente (2017).
    - Resumen de la evidencia:
      - La RS de Jakobsen (2017) realizó un MA de 43 EC (n=15817). Encontró que los pacientes con infección crónica por VHC tratados con AAD tuvieron 1 ó más eventos adversos graves (376/13547=2.77%) en similar medida que los pacientes del grupo control (125/2243=5.57%) durante el periodo de observación (OR: 0.93, IC 95%: 0.75 a 1.15, P=0.52). Además, no se encontraron diferencias entre los distintos tipos de AAD en relación a los efectos adversos graves
      - La RS de Ferreira (2016) realizó un NMA de 51 EC (n=13089). La gran mayoría fueron del genotipo 1. No se encontró diferencias en los efectos adversos graves entre las diferentes terapias de AAD. En relación a los efectos adversos no graves, se encontró

que la terapia de elbasvir con grazoprevir fue la terapia que menos efectos adversos no graves reportó; sobre todo cuando se comparó con SOF/VEL más RBV (OR: 0.19, ICr 95%: 0.03 a 0.98); y SOF más RBV (OR: 0.22, IC 95%: 0.07 a 0.72). Asimismo, la RBV usada con OMB/PAR/r/DCV presentó mayores efectos adversos no graves en comparación con la terapia de OMB/PAR/r/DCV sin RBV (OR: 2.14, ICr 95%: 1.09 a 4.44). Los efectos adversos no graves fueron semejantes entre las terapias de ELV/GRV, SOF/VEL y OMB/PAR/r/DCV. En el rankin de probabilidad relacionada a efectos adversos no graves se evidenció que la terapia con ELV/GRV fue el esquema con menor probabilidad de efectos adversos en comparación con otros AAD.

- **Morbilidad relacionada a hepatitis C**

- Para este desenlace se contó con la RS de Jakobsen (2017), quien la morbilidad relacionada a hepatitis C en pacientes tratados con AAD
- Se decidió tomar como referencia la RS de Jakobsen, debido a que fue de buena calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS de Jakobsen debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2016)
- Resumen de la evidencia:
  - La RS de Jakobsen (2017) realizó un MA de 11 EC (n=2996), el seguimiento fue durante el periodo de observación de cada estudio y varió aproximadamente entre 6 meses a 1 año. No se evaluó este desenlace pues no se encontraron estudios que evaluaran la morbilidad relacionada a hepatitis C en relación a la terapia con AAD.

- **Mortalidad General**

- Para este desenlace se contó con la RS de Jakobsen (2017), quien evaluó la mortalidad relacionada a hepatitis C o mortalidad general en los pacientes tratados con AAD
- Se decidió tomar como referencia la RS de Jakobsen, debido a que fue de buena calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS de Jakobsen debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2016)
- Resumen de la evidencia:
  - La RS de Jakobsen (2017) realizó un MA de 11 EC (n=2996), el seguimiento fue durante el periodo de observación de cada estudio y varió aproximadamente entre 6 meses a 1 año. No se

evaluó este desenlace por tipo de AAD, lo que se comparó fueron los AAD contra el placebo. Se encontró que la mortalidad por todas las causas fue similar en el grupo que recibió el DAA (15/2377=0.63%) en comparación con el grupo control (1/617=0.16%) (OR: 3.72, IC 95%: 0.53 a 26.18; p = 0.19; I<sup>2</sup>=0%). No se llegó a ninguna conclusión debido a que el tiempo de seguimiento fue muy corto para evaluar este desenlace

- **Carcinoma Hepatocelular.**

- Para este desenlace se contó con 2 RS: la RS de Singh et. al. (2018) y la de Waziry et. al. (2018); ambas publicadas como artículos científicos. La RS de Singh evaluó la incidencia o recurrencia del carcinoma hepatocelular en los pacientes que fueron tratados con AAD, mientras que la RS de Waziry comparó el riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular con la terapia basada en interferón versus los AAD.
- Se decidió tomar como referencia ambas RS pues la primera nos informaba de la incidencia de CHC y la otra comparaba el riesgo de desarrollar un CHC según el tipo de terapia que recibió el paciente. Además, ambas RS fueron las de mayor calidad, realizaron su búsqueda más recientemente, y las que incluyeron la mayor cantidad de estudios.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS seleccionadas, debido a que la búsqueda fue reciente (2017).
- Resumen de la evidencia:
  - La RS de Singh et. al. (2018) realizó un MA de 44 estudios, 8 ECs y 36 observacionales, en pacientes con infección crónica por VHC que recibieron AAD. Singh encontró que el pool de la proporción de incidencia de CHC fue 1.5% (IC 95%: 1.00 a 2.1%; I<sup>2</sup>=90%; n = 542/39145) en los estudios observacionales; mientras que en los ECs la proporción de incidencia de CHC fue de 3.3% (IC 95%: 1.2 a 9%; I<sup>2</sup>=96%; n = 109/6909). En relación a la recurrencia de CHC, el pool de proporción fue de 16.7% (IC 95%: 10.2 a 26%; I<sup>2</sup>=84.8%; n = 136/867) en los estudios observacionales; mientras que el pool de proporción de recurrencia de CHC en los ECs fue de 20.1% (IC 95%: 5.5 a 52.1%; I<sup>2</sup>=87.5%; n = 36/225).
  - La RS de Waziry et. al. (2018) realizó un MA de 41 estudios (n=13875). La ocurrencia de CHC fue de 1.14/100 personas año (IC 95%: 0.86 a 1.52%) en pacientes tratados con terapia basada con INF; mientras que la ocurrencia de CHC fue de 2.96/100 personas año (IC 95%: 1.76 a 4.96%) en pacientes tratados con terapia basada con AAD. Debido a que existió diferencias en relación al tiempo de seguimiento y edad; se realizó una metarregresión ajustando por estas variables y se encontró que la terapia con AAD no se asoció a una mayor ocurrencia de CHC en comparación con las terapias basadas con INF (RR: 0.68, IC

95%: 0.18 a 2.55;  $p = 0.55$ ); ni tampoco a un mayor riesgo de recurrencia (RR: 0.62, IC 95%: 0.11 a 3.45;  $p = 0.56$ ).

- **Manifestaciones extrahepáticas asociadas a infección crónica por VHC**

- Para este desenlace se contó con 1 RS: la RS de Cacoub et. al. (2018) que evaluó la relación entre la RVS y la mejoría de las manifestaciones extrahepáticas.
- Se decidió tomar como referencia la RS de Cacoub et. al. (2018) pues fue la única RS que evaluó este desenlace; además fue de una calidad adecuada, la búsqueda fue reciente.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS seleccionadas, debido a que la búsqueda fue reciente (2017).
- Resumen de la evidencia:
  - La RS de Cacoub et. al. (2018) encontró que la RVS redujo la mortalidad extrahepática (OR: 0.44, IC 95%: 0.3 a 0.7); además la RVS se asoció a un beneficio en los diferentes desenlaces extrahepáticos: crioglobulinemia (OR: 21, IC 95%: 6.7 a 64.1); enfermedades linfoproliferativas (OR: 6.5, IC 95%: 2 a 20.9); asimismo a una disminución de los eventos cardiovasculares (OR: 0.37, IC 95%: 0.2 a 0.6), incidencia de novo de diabetes tipo 2 (OR: 0.27, IC 95%: 0.2 a 0.4), depresión (OR: 0.59, IC 95%: 0.1 a 3.1), y fatiga (OR: 0.52, IC 95%: 0.3 a 0.9).

- **Calidad de Vida**

- Para este desenlace se contó con la RS de Jakobsen (2017). En esta RS se evaluó la calidad de vida en general con la terapia de AAD.
- Se decidió tomar como referencia la RS de Jakobsen (2017) debido a que fue la de mayor calidad, la búsqueda fue reciente e incluyó a una gran cantidad de estudios.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS seleccionada, debido a que la búsqueda fue reciente (2017).
- Resumen de la evidencia:
  - La RS de Jakobsen (2017) encontró un estudio que evaluó el efecto de AAD en la calidad de vida a través del SF 36 mental score y SF 36 score físico, y no encontró diferencias entre el AAD y el control. Otro estudio evaluó la eficacia de sofosbuvir, RBV y placebo en la calidad de vida con los mismos instrumentos antes mencionados, pero igualmente no encontró diferencias en la calidad de vida entre los grupos comparados.

### **De la evidencia a la Recomendación**

#### **Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:**

- Se encontró una proporción de RVS12 de mayores a 95% para la mayoría de los AAD, excepto para el uso Daclatasvir/Sofosbuvir en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 2, en los cuales la proporción de RVS12 fue 75%, y para el uso de Sofosbuvir/Ledipasvir en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 3, en los cuales la proporción de RVS12 fue 64%. En contraste, la prevalencia de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos fue baja en todos los AAD.
- **Conclusión:** Las terapias con AAD de primera elección con el mejor perfil de eficacia y seguridad para pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 nunca tratados serían: Glecaprevir/Pibrentasvir y Sofosbuvir/Velpatasvir. Teniendo como segundas opciones la terapia con Sofosbuvir/Ledipasvir. **(Certeza de la evidencia: Baja - Moderada)**

**Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que:

- **Conclusión:** Los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

**Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG consideró que:

- **Conclusión:** Los pacientes/familiares preferirían las AAD evaluadas por ser eficaces y tener pocos efectos adversos, dentro de las cuales, habría mayor preferencia por AAD pangénóticas como Sofosbuvir/Velpatasvir y Grazoprevir/Elbasvir.

**Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que:

- **Conclusión:** Los médicos especialistas aceptarían con facilidad el uso del esquema de las terapias con AAD debido a su alta eficacia y seguridad.

**Factibilidad:** El GEG consideró que:

- **Conclusión:** La factibilidad del uso de los AAD estaría en relación la facilidad de la compra, lo cual involucra el precio del medicamento y que dicha terapia cuente con registro sanitario en nuestro país.

**Uso de recursos:**

- El GEG consideró necesario estimar el costo de la terapia con los diferentes esquemas de AAD y realizar un estudio del impacto presupuestal de las terapias con AAD. Las tablas de los costos unitarios, poblaciones y el impacto presupuestal se explican en los anexos (Anexo N° 3). Como resultado del estudio se encontró que en los pacientes con infección crónica por VHC genotipo del 1 al 6 antes tratados, la terapia con Sofosbuvir/Velpatasvir resultó ser la menos costosa por un amplio margen, la terapia con Sofosbuvir/Ledipasvir y Grazoprevir/Elbasvir fueron las terapias medianamente costosas y las terapias con OMB/PAR/r/DCV y Glecaprevir/Pibrentasvir resultaron ser las más costosas por un amplio margen.
- **Conclusión:** En los pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1 al 6 nunca tratados, la terapia con Sofosbuvir/Velpatasvir resultó ser la menos costosa por un amplio margen.

**Dirección y fuerza de la recomendación:**

- **Dirección de la recomendación:** El GEG consideró que el balance entre el beneficio y riesgo de los AAD evaluados favoreció al uso de los AAD ya que todos ellos presentaron prevalencias de RVS12 altas y poca frecuencia de eventos adversos en pacientes con infección crónica por VHC genotipos del 1 al 6, sin cirrosis o cirrosis compensada, nunca antes tratados. En adición, si bien los AAD evaluados tuvieron similar eficacia y seguridad entre sí, se consideró que la terapia con Sofosbuvir/Velpatasvir fue la menos costosa en la evaluación de uso de recursos. Debido a ello se decidió formular una recomendación **a favor del uso de Sofosbuvir/Velpatasvir**.
- **Fuerza de la recomendación:** Si bien la certeza de evidencia fue de muy baja a moderada entre las diferentes terapias con AAD, la certeza de evidencia para la eficacia del uso de Sofosbuvir/Velpatasvir fue moderada. En adición, el GEG consideró que el beneficio de conseguir RVS12 tendría un gran impacto en la detención de la progresión de la enfermedad a condiciones potencialmente mortales o que requieran uso de recursos importantes como por ejemplo la necesidad de trasplante hepático. Además, se consideró que es una terapia aceptable por pacientes y especialistas, y factible de implementar. Por tales motivos se decidió emitir una recomendación con fuerza **fuerte**.

**Justificación de los BPC:**

- El GEG considero que se han propuesto alternativas de tratamiento en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 3, sin cirrosis o cirrosis compensada nunca antes tratados, pero debido a que actualmente no hay un consenso sobre la elección de alguno de estos regímenes, se consideró que el manejo de este subgrupo de pacientes se realice de forma individualizada tomando en cuenta la condición clínica del paciente, el criterio del médico tratante y la disponibilidad de recursos (57, 58).

**Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

**Recomendación:**

- En pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1 al 6, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), y nunca antes tratados; recomendamos usar Sofosbuvir/Velpatasvir durante 12 semanas.

**Recomendación a favor fuerte**

**Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)**

**Puntos de buena práctica clínica:**

- En pacientes con infección crónica por VHC genotipo 3, con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), y nunca antes tratado; se debe realizar el manejo de manera individualizada.

**PICO 4.2: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?**

Anteriormente, el tratamiento base para la infección crónica por el VHC fueron las terapias basadas en interferón (IFN) que han tenido un porcentaje de curación aproximadamente del 50% y con una serie de efectos adversos serios relativamente frecuentes. Sin embargo, en los últimos años los AAD han tomado un papel de mayor importancia, debido a su mejor eficacia comparada con la terapia basada en IFN. Muchos de los pacientes que fueron tratados con las terapias basadas en IFN nunca alcanzaron la RVS12 o RVS24, estos pacientes han sido reconocidos como una población especial y al parecer con una menor probabilidad de respuesta que los pacientes sin tratamiento previo. Por tal motivo, es pertinente analizar a este subgrupo de pacientes y determinar cuál podría ser la mejor alternativa de AAD para tratarlos.

**Justificación de la pregunta:**

Debido a lo antes mencionado, el GEG-Local consideró que existe en nuestro medio un buen grupo de pacientes que tendrían indicación para recibir AAD, pero que habían estado previamente tratados con IFN. Estos pacientes deberían recibir una terapia con AAD eficaz y segura.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

Para responder a esta pregunta clínica planteó la siguiente pregunta PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.2	Pacientes adultos con infección crónica por el VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child-Pugh A) antes tratados	Sofosbuvir/Velpatasvir Glecaprevir/Pibrentasvir Daclatasvir/Sofosbuvir Elbasvir/Grazoprevir Sofosbuvir/Ledipasvir Paritaprevir + Ombitasvir + Ritonavir + Dasabuvir	• Respuesta Viral Sostenida a las 12 semanas (RVS12) • Mortalidad • Recaída • Falla virológica • Eventos adversos

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontraron 3 RS que podrían responder la pregunta PICO. La RS de Pisaturo (2019) (54) evaluó el uso de AAD en pacientes con infección crónica por el VHC sin cirrosis o cirrosis compensada nunca antes tratados, la RS de Wang (2019) (55) que evaluó la eficacia y seguridad de AAD en pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis o con cirrosis, antes y nunca tratados; y la RS de la OMS (2018) (56) que evaluó la eficacia y seguridad de AAD en pacientes con infección crónica por VHC en distintos escenarios.

A continuación, se resumen las características de las RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Pisaturo (2019)	9/16	Enero de 2015 a marzo de 2019	16 estudios (aleatorizados y no aleatorizados)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS12)</li> </ul>
Wang (2019)	8/16	Inicio de los tiempos a agosto de 2018	15 estudios (10 no aleatorizados, 5 aleatorizados)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS12)</li> <li>• Recaída</li> <li>• Falla virológica</li> </ul>
OMS (2018)	12/16	Enero de 2015 a julio de 2017	142 estudios (Trials* y observacionales)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta viral sostenida a las 12 (RVS12)</li> <li>• Mortalidad</li> <li>• Discontinuación de tratamiento por eventos adversos</li> <li>• Eventos adversos graves</li> </ul>
*En la RS de la OMS se refieren a trials como aquellos estudios clínicos que pueden ser aleatorizados, no aleatorizados o estudios clínicos de un solo brazo.				

- **Proporción de pacientes con Respuesta Virológica Sostenida a las 12 semanas (RVS12)**

Para la evaluación de este desenlace se tomó en cuenta RS publicadas como artículos científicos para las intervenciones de Sofosbuvir/Velpatasvir y Glecaprevir/ Pibrentasvir, seleccionándose la RS de Pisaturo (59) y Wang (60). Debido a que las RS seleccionadas incluyeron búsquedas sistemáticas o mayor de 2 años, el GEG consideró que no era necesario su actualización.

Así mismo, para la evaluación de este desenlace en las terapias Daclatasvir/Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, Elbasvir/Grazoprevi, y Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir, se tomó en cuenta la revisión sistemática de la OMS del año 2018 (61).

Sofosbuvir/Velpatasvir

- Resumen de la evidencia:

La RS de Pisaturo et. al (2019) realizó un MA de 9 ensayos clínicos (ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados) en pacientes con infección por VHC (todos los genotipos) sin cirrosis que no habían recibido tratamiento previo, y que fueron tratados con sofosbuvir/velpatasvir, encontrándose que en los pacientes que no presentaban cirrosis la prevalencia de RVS12 fue 0.98 (IC95% 0.96 – 0.99).

Glecaprevir/ Pibrentasvir

- Resumen de la evidencia:

La RS de Wang et. al (2019) realizó un MA con 7 ensayos clínicos (aleatorizados y no aleatorizados), que incluyó 574 pacientes infectados por VHC de todos los tipos de genotipos (1 al 6) con antecedente de ser previamente tratados. Se encontró que la prevalencia de RVS a las 12 semanas fue de 0.98 (IC95% 0.95 – 0.1).

#### Daclatasvir/Sofosbuvir

- Resumen de la evidencia:

La RS realizada por la OMS (2018) reportó 2 estudios (ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados) que evaluaron la efectividad de Daclatasvir/Sofosbuvir en pacientes con experiencia previa de haber recibido tratamiento. Se encontró que la proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas fue de 0.98 (IC95% 0.92 - 1.00) 0.86 (IC95% 0.77 – 0.96) para los genotipos 1 y 3, respectivamente

#### Ledipasvir/Sofosbuvir

- Resumen de la evidencia:

En la RS de la OMS (2018) se recolectó 27 ensayos clínicos (aleatorizados y no aleatorizados), de los cuales 9 estudios fueron realizados en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, 2 estudio de genotipo 4, 1 estudio de genotipo 5, 1 estudios de genotipo 6. Encontrándose que la proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas posterior al uso de Ledipasvir/Sofosbuvir fue de 0.97 (IC95% 0.94 - 0.99), 0.94 (IC95% 0.87 - 1.00), 0.95 (IC95% 0.85 - 1.00), 0.87 (IC95% 0.70 - 1.00) para genotipo 1, 4, 5, y 6.

#### Elbasvir/Grazoprevir

- Resumen de la evidencia:

La RS realizada por la OMS (2018) reportó sólo un EC que evaluó la eficacia de Elbasvir/Grazoprevir en pacientes con infección por VHC genotipo 1 que habían recibido previamente tratamiento. Se reportó que, en una población total de 65 pacientes, la proporción de participantes que tuvieron RVS a las 12 semanas fue de 0.95 (IC95% 0.90 – 100)

#### Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir

- Resumen de la evidencia:

En la RS realizada por la OMS (2018) reportó sólo dos ensayos clínicos que evaluaron la eficacia del Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir en pacientes con hepatitis C genotipo 1, reportándose una proporción de RVS a las 12 semanas de 1.00 (IC95% 0.99 - 1.00).

- **Descontinuación de tratamiento por eventos adversos**

Para la evaluación de este desenlace se tomó en cuenta la revisión sistemática realizada en la GPC de la OMS del año 2018 (61).

#### Sofosbuvir/Velpatasvir

- Resumen de la evidencia:

La RS realizada por la OMS (2018) evidenció con un MA de 10 ensayos clínicos, con una población total de 2445 pacientes con infección por VHC de genotipos del 1 al 6, con cirrosis o sin cirrosis, y antes tratados o no antes tratados, una proporción de discontinuaron su tratamiento por eventos adversos por el uso de Sofosbuvir/Velpatasvir de 0.00 (IC95% 0.00 - 0.01).

#### Glecaprevir/ Pibrentasvir

- Resumen de la evidencia:

Se realizó un MA de 10 ensayos clínicos con una población total de 1333 pacientes con infección por VHC de genotipos del 1 al 6, que incluyó a pacientes con cirrosis o sin cirrosis, y antes tratados o no antes tratados. Se encontró que la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento de Glecaprevir/ Pibrentasvir por presentar eventos adversos fue de 0.01 (IC95% 0.00 - 0.01).

#### Daclatasvir/Sofosbuvir

- Resumen de la evidencia:

Se realizó un MA con 5 ensayos clínicos que abordó una población total de 650 pacientes con infección por VHC, donde se incluyó a pacientes con todos los genotipos de VHC, con o sin cirrosis, y que fueron antes tratados o no antes tratados. Se reportó que la proporción de participantes que discontinuaron su tratamiento con Daclatasvir/Sofosbuvir por presentar algún evento adverso por la droga fue de 0.01 (IC95% 0.00 - 0.01).

#### Ledipasvir/Sofosbuvir

- Resumen de la evidencia:

La RS de la OMS (2018) realizó un MA de 20 ensayos clínicos que abordó una población total de 3102 pacientes con infección por VHC. Se encontró que la proporción de pacientes que discontinuaron su tratamiento de Ledipasvir/Sofosbuvir por presentar eventos adversos fue de 0.00 (IC95% 0.00 - 0.01).

#### Elbasvir/Grazoprevir

- Resumen de la evidencia:

En la RS de la OMS (2018) se reporta un MA de 11 estudios con 2084 pacientes con hepatitis C de todos los genotipos, y donde se encuentra una proporción de pacientes que discontinuaron su terapia con

Elbasvir/Grazoprevir por presentar eventos adversos de 0.01 (IC95% 0.00 - 0.01).

#### Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir

- Resumen de la evidencia:

Por último, un MA de 6 ensayos clínicos que abordó una población de 938, con todos los genotipos de VHC, con o sin cirrosis, y que habían recibido o no tratamiento previamente, encontró una proporción de pacientes que descontinuaron tratamiento de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir por presentar eventos adversos de 0.00 (IC95% 0.00 - 0.01)

- **Recaída Viroológica**

- Para este desenlace se contó con varias RS publicadas como artículos científicos. Los resultados de falla virológica de los AAD evaluados fueron similares entre las RS.
- No se encontró ninguna RS que comparé directamente la recaída virológica entre las diferentes terapias de AAD. Por tal motivo se decidió tomar como referencia varias RS que evaluaron por separado la recaída virológica de cada terapia de AAD: Ahmed (2018), Ahmed (2018), Tingting (2017), Pouti (2017), Ahmed (2017), Alavian (2017). Estas RS fueron las seleccionadas porque tuvieron una calidad aceptable, las búsquedas fueron recientes, y además incluyeron al mayor número de estudios.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS seleccionadas debido a que las búsquedas fueron recientes (2017).
- Resumen de la evidencia:
  - La RS de H. Ahmed et al. (2018) realizó un MA de 8 EC (n=1297) en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 que fueron tratados con GZR/EBR. Ahmed encontró que la recaída virológica general fue 2.1% (IC 95%: 1.2% - 3%);  $I^2=20%$ ) tanto en pacientes nunca tratados como pacientes antes tratados. Además, en el análisis por subgrupos, no se evidenció que tener el antecedente de tratamiento previo con terapia basada en interferón aumentara el riesgo de recaída virológica.
  - En La RS de Tingting Tao et al. (2017) realizó un MA de 7 ECs (n = 2626) en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 y comparó la eficacia del tratamiento de SOF/LDV sin o con RBV. Él encontró que la recaída virológica general fue similar en los pacientes tratados con SOF/LDV sin RBV (30/1396) o con RBV (17/1229) (RR: 1.36, IC 95%: 0.81 a 2.29, P=0.24;  $I^2=40%$ ); pero en el análisis por subgrupos encontró que los pacientes tratados con SOF/LDV sin RBV (12/542) por 12 semanas tuvieron mayor riesgo de recaída virológica que los pacientes

que además recibieron RBV (5/562) (RR: 2.32, IC 95%: 1.02 a 5.25, P=0.04), pero esta diferencia no se evidenció cuando el tratamiento se alargó por 24 semanas (RR: 3.00, IC 95%: 0.12 a 73.2, P=0.50). En los pacientes con infección crónica por VHC antes tratados tampoco se encontraron diferencias en la recaída virológica cuando se adicionó RBV al tratamiento (17/901 vs 9/671) (RR: 1.93.; IC 95%: 0.84 a 4.42, P=0.12; I<sup>2</sup>=3%).

- La RS de H. Ahmed et. al. (2018) realizó un MA de 6 EC (n=1427) en pacientes con infección crónica por VHC que fueron tratados con sofosbuvir/velpatasvir y con o sin ribavirina. Ahmed encontró sólo un EC que evaluó la recaída virológica, la cual fue similar en los pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 que fueron tratados por 12 semanas ya sea con sofosbuvir/velpatasvir (0/27) y sofosbuvir/ledipasvir más ribavirina (1/28) (RR: 0.34, IC 95%: 0.15 a 8.12). En el EC de Feld (2015) que fue realizado en pacientes con genotipos 1,2,4,5 y 6; la recaída virológica general fue 0.3% (2/624). No se cuenta con datos claros de la recaída virológica en pacientes antes tratados.
- Puoti realizó un análisis integrado del tratamiento de GLE/PIB en los pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis. Este análisis estuvo conformado por 6 ECs (n=2041). Puoti encontró que la recaída virológica en los pacientes tratados con GLE/PIB por 8 semanas fue de 0.7% (7/965) (IC 95%: 0.4% - 1.5%); mientras que los pacientes tratados por 12 semanas fue 0.3% (3/1076) (IC 95%: 0.1% - 0.8%). Puoti no pudo realizar un análisis por subgrupos en relación a la recaída virológica debido a los pocos casos de recaída reportados en los estudios.
- La RS de Hussein Ahmed et. al. realizó un MA de 13 EC (n = 3115) en pacientes con infección crónica por VHC que fueron tratados con OBV/PTV/r/ o con OBV/PTV/r/DSV con o sin ribavirina. Ahmed encontró que con el tratamiento con OBV/PTV/r/DSV por 12 semanas la recaída virológica fue de 1% (IC 95%: 0.4% - 2%); y en los pacientes que fueron tratados con OBV/PTV/r/DSV más RBV por 12 semanas tuvieron recaída virológica de 1.5% (IC 95%: 1% - 2%). Además, sólo 4 ECs compararon de forma directa la terapia con OBV/PTV/r/DSV con RBV o sin RBV por 12 semanas y se encontró mayor riesgo de recaída virológica sin el uso de la RBV (12/575 vs 1/547) (RR: 4.62, IC 95%: 1.00 a 21.3, P=0.05). No se logró comparar la recaída virológica entre pacientes nunca tratados y antes tratados.
- Alavian et. al. realizó una RS de terapias basadas en daclatasvir y encontró 55 estudios, pero de estos sólo 2 ECs y 2 estudios observacionales (n = 267) fueron en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 que fueron tratados con SOF/DCV

por 12 semanas; en el MA no pudo realizar un análisis de la recaída virológica debido a la poca población de los estudios y los pocos casos de recaída. En el EC de Sulkowski (2014) la recaída virológica fue de 0% en pacientes nunca tratados con genotipo 1 al 3 sin cirrosis que recibieron SOF/DCV más RBV por 24 semanas; mientras que la recaída fue de 1.69% cuando no se adicionó RBV a la terapia de SOF/DCV. Asimismo, en los pacientes nunca tratados que recibieron por 12 meses SOF/DCV con RBV o sin RBV la recaída virológica fue de 0%. Por otro lado, en los pacientes antes tratados la recaída virológica fue 0% con la terapia de SOF/DCV con o sin RBV por 24 semanas. Ji et. al. en un EC de 41 pacientes no encontró casos de recaída en pacientes con genotipo 1 antes tratados sin cirrosis, que recibieron SOF/DCV por 12 semanas con o sin RBV. En el estudio de En el estudio de Poordad (2016) que se realizó en pacientes nunca y antes tratados que además tenían con cirrosis compensada y descompensada y que recibieron tratamiento con SOF/DCV más RBV por 12 semanas tuvieron una recaída virológica de 15%. En el estudio de Wyles (2015) que se realizó en pacientes con VHC y VIH encontró que en los pacientes nunca tratados que recibieron SOF/DCV sin RBV por 12 semanas tuvieron una recaída virológica de 0.99%; mientras que los pacientes antes tratados que recibieron el mismo esquema tuvieron una recaída de 1.92%.

- **Falla Viroológica.**

- Para este desenlace se contó con varias RS. Los resultados de falla virológica de los AAD evaluados fueron similares entre las RS.
- No se encontró ninguna RS que comparé directamente la falla virológica entre las diferentes terapias de AAD. Por tal motivo se decidió tomar como referencia varias RS: Ahmed (2018), Ahmed (2018), Tingting (2017), Pouti (2017), Ahmed (2017), Alavian (2017). Estas RS fueron las que evaluaron la falla virológica con diferentes regímenes terapéuticos, además tuvieron una calidad aceptable, las búsquedas fueron recientemente, y además incluyeron al mayor número de estudios.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS seleccionadas debido a que las búsquedas fueron recientes (2017)
- Resumen de la evidencia:
  - La RS de H. Ahmed et al. (2018) realizó un MA de 8 EC (n=1297) en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 que fueron tratados con GZR/EBR. Ahmed encontró que la falla virológica general fue 0.4% (IC 95%: 0% - 0.7%; I<sup>2</sup>=0%). Además, en los pacientes que recibieron GZR/EBR con RBV (2/136) o sin RBV (2/177) la falla virológica fue semejante. (RR:1.207, IC 95%: 0.341 a 4.277; p = 0.33; I<sup>2</sup>=0%). No se realizó en análisis por

subgrupo entre pacientes nunca tratados o antes tratados por el poco número de casos de falla virológica.

- En La RS de Tingting Tao et al. (2017) realizó un MA de 7 ECs (n = 2626) en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 y comparó la eficacia del tratamiento de SOF/LDV sin o con RBV. Él encontró que la falla virológica general fue similar en los pacientes tratados con SOF/LDV sin RBV (1/1396) o con RBV (1/1229) (RR: 1.01 IC 95%: 0.14 a 7.19, P=0.99; I<sup>2</sup>=0%).
  - Ninguna RS evaluó la falla virológica del tratamiento con SOF/VEL. El EC de Feld (2015) fue el único EC que reportó falla virológica, este fue realizado en pacientes con infección por VHC con genotipos 1,2,4,5 y 6; la recaída virológica fue 0.3% (2/624) en los pacientes que recibieron SOF/VEL por 12 semanas.
  - Puoti realizó un análisis integrado del tratamiento de GLE/PIB en los pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis genotipos 1 - 6. Este análisis estuvo conformado por 6 ECs (n=2041). Puoti encontró que la falla virológica en los pacientes tratados con GLE/PIB por 8 semanas fue de 0.2% (2/965); mientras que en los pacientes tratados por 12 semanas la falla virológica fue < 0.1% (1/1076).
  - La RS de Hussein Ahmed et. al. realizó un MA de 13 EC (n = 3115) en pacientes con infección crónica por VHC que fueron tratados con OBV/PTV/r/ o con OBV/PTV/r/DSV con o sin ribavirina. Ahmed encontró que con el tratamiento con OBV/PTV/r/DSV por 12 semanas la falla virológica fue de 1% (IC 95%: 0.5% - 2%); y en los pacientes que fueron tratados con OBV/PTV/r/DSV más RBV por 12 semanas tuvieron recaída virológica de 0.8% (IC 95%: 0.4% - 1.2%). Además, sólo 4 ECs compararon de forma directa la terapia con OBV/PTV/r/DSV con RBV o sin RBV por 12 semanas y se encontró similar riesgo de falla virológica (9/588 vs 3/551) (RR: 2.18, IC 95%: 0.62 a 7.71, P=0.22).
  - Alavian et. al. realizó una RS de terapias basadas en daclatasvir y encontró 55 estudios, pero de estos sólo 2 ECs y 2 estudios observacionales (n = 267) fueron en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 que fueron tratados con SOF/DCV por 12 semanas; en el MA no realizó un análisis de la falla virológica pues no existían datos suficientes, pues los ECs no habían reportado datos de falla virológica
- **Efectos Adversos:**
    - Para este desenlace se contó con varias RS, de las cuales se escogieron 2 RS publicadas como artículos científicos. Los resultados de los efectos adversos con las diferentes terapias con AAD fueron en general similares en las RS. Una RS comparó los efectos adversos de la terapia estándar versus.

- Se decidió tomar como referencia la RS de Ferreira (2016) y la de Jakobsen (2017), debido a que estas RS compararon los efectos adversos de los AAD contra la terapia estándar o placebo, además compararon los efectos entre las diferentes terapias de los AAD, fueron las de mayor calidad, realizaron su búsqueda más recientemente, y las que incluyeron la mayor cantidad de estudios.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS seleccionadas, debido a que la búsqueda fue reciente (2017).
- Resumen de la evidencia:
  - La RS de Jakobsen (2017) realizó un MA de 43 ECs (n=15817). Encontró que los pacientes con infección crónica por VHC tratados con AAD tuvieron 1 ó más eventos adversos graves ( $376/13547=2.77\%$ ) en similar medida que los pacientes del grupo control ( $125/2243=5.57\%$ ) durante el periodo de observación (OR: 0.93, IC 95%: 0.75 a 1.15, P=0.52). Además, no se encontraron diferencias entre los distintos tipos de AAD en relación a los efectos adversos graves
  - La RS de Ferreira (2016) realizó un NMA de 51 EC (n=13089). La gran mayoría fueron del genotipo 1. No se encontró diferencias en los efectos adversos graves entre las diferentes terapias de AAD. En relación a los efectos adversos no graves, se encontró que la terapia de elbasvir con grazoprevir fue la terapia que menos efectos adversos no graves reportó; sobre todo cuando se comparó con SOF/VEL más RBV (OR: 0.19, ICr 95%: 0.03 a 0.98); y SOF más RBV (OR: 0.22, IC 95%: 0.07 a 0.72). Asimismo, la RBV usada con OMB/PAR/r/DCV presentó mayores efectos adversos no graves en comparación con la terapia de OMB/PAR/r/DCV sin RBV (OR: 2.14, ICr 95%: 1.09 a 4.44). Los efectos adversos no graves fueron semejantes entre las terapias de ELV/GRV, SOF/VEL y OMB/PAR/r/DCV. En el rankin de probabilidad relacionada a efectos adversos no graves se evidenció que la terapia con ELV/GRV fue el esquema con menor probabilidad de efectos adversos en comparación con otros AAD.
- **Morbilidad relacionada a hepatitis C**
  - Para este desenlace se contó con la RS de Jakobsen (2017), quien la morbilidad relacionada a hepatitis C en pacientes tratados con AAD
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Jakobsen, debido a que fue de buena calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios.
  - El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS de Jakobsen debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2016)
  - Resumen de la evidencia:

- La RS de Jakobsen (2017) realizó un MA de 11 EC (n=2996), el seguimiento fue durante el periodo de observación de cada estudio y varió aproximadamente entre 6 meses a 1 año. No se evaluó este desenlace pues no se encontraron estudios que evaluaran la morbilidad relacionada a hepatitis C en relación a la terapia con AAD.

- **Mortalidad General**

- Para este desenlace se contó con la RS de Jakobsen (2017), quien evaluó la mortalidad relacionada a hepatitis C o mortalidad general en los pacientes tratados con AAD
- Se decidió tomar como referencia la RS de Jakobsen, debido a que fue de buena calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS de Jakobsen debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2016)
- Resumen de la evidencia:
  - La RS de Jakobsen (2017) realizó un MA de 11 EC (n=2996), el seguimiento fue durante el periodo de observación de cada estudio y varió aproximadamente entre 6 meses a 1 año. No se evaluó este desenlace por tipo de AAD, lo que se comparó fueron los AAD contra el placebo. Se encontró que la mortalidad por todas las causas fue similar en el grupo que recibió el DAA (15/2377=0.63%) en comparación con el grupo control (1/617=0.16%) (OR: 3.72, IC 95%: 0.53 a 26.18; p = 0.19; I<sup>2</sup>=0%). No se llegó a ninguna conclusión debido a que el tiempo de seguimiento fue muy corto para evaluar este desenlace

- **Carcinoma Hepatocelular.**

- Para este desenlace se contó con 2 RS: la RS de Singh et. al. (2018) y la de Waziry et. al. (2018); ambas publicadas como artículos científicos. La RS de Singh evaluó la incidencia o recurrencia del carcinoma hepatocelular en los pacientes que fueron tratados con AAD, mientras que la RS de Waziry comparó el riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular con la terapia basada en interferón versus los AAD.
- Se decidió tomar como referencia ambas RS pues la primera nos informaba de la incidencia de CHC y la otra comparaba el riesgo de desarrollar un CHC según el tipo de terapia que recibió el paciente. Además, ambas RS fueron las de mayor calidad, realizaron su búsqueda más recientemente, y las que incluyeron la mayor cantidad de estudios.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS seleccionadas, debido a que la búsqueda fue reciente (2017).
- Resumen de la evidencia:

- La RS de Singh et. al. (2018) realizó un MA de 44 estudios, 8 ECs y 36 observacionales, en pacientes con infección crónica por VHC que recibieron AAD. Singh encontró que el pool de la proporción de incidencia de CHC fue 1.5% (IC 95%: 1.00 a 2.1%;  $I^2=90%$ ;  $n = 542/39145$ ) en los estudios observacionales; mientras que en los ECs la proporción de incidencia de CHC fue de 3.3% (IC 95%: 1.2 a 9%;  $I^2=96%$ ;  $n = 109/6909$ ). En relación a la recurrencia de CHC, el pool de proporción fue de 16.7% (IC 95%: 10.2 a 26%;  $I^2=84.8%$ ;  $n = 136/867$ ) en los estudios observacionales; mientras que el pool de proporción de recurrencia de CHC en los ECs fue de 20.1% (IC 95%: 5.5 a 52.1%;  $I^2=87.5%$ ;  $n = 36/225$ ).
  - La RS de Waziry et. al. (2018) realizó un MA de 41 estudios ( $n=13875$ ). La ocurrencia de CHC fue de 1.14/100 personas año (IC 95%: 0.86 a 1.52%) en pacientes tratados con terapia basada con INF; mientras que la ocurrencia de CHC fue de 2.96/100 personas año (IC 95%: 1.76 a 4.96%) en pacientes tratados con terapia basada con AAD. Debido a que existió diferencias en relación al tiempo de seguimiento y edad; se realizó una metarregresión ajustando por estas variables y se encontró que la terapia con AAD no se asoció a una mayor ocurrencia de CHC en comparación con las terapias basadas con INF (RR: 0.68, IC 95%: 0.18 a 2.55;  $p = 0.55$ ); ni tampoco a un mayor riesgo de recurrencia (RR: 0.62, IC 95%: 0.11 a 3.45;  $p = 0.56$ ).
- **Manifestaciones extrahepáticas asociadas a infección crónica por VHC**
    - Para este desenlace se contó con 1 RS: la RS de Cacoub et. al. (2018) que evaluó la relación entre la RVS y la mejoría de las manifestaciones extrahepáticas.
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Cacoub et. al. (2018) pues fue la única RS que evaluó este desenlace; además fue de una calidad adecuada, la búsqueda fue reciente.
    - El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS seleccionadas, debido a que la búsqueda fue reciente (2017).
    - Resumen de la evidencia:
      - La RS de Cacoub et. al. (2018) encontró que la RVS redujo la mortalidad extrahepática (OR: 0.44, IC 95%: 0.3 a 0.7); además la RVS se asoció a un beneficio en los diferentes desenlaces extrahepáticos: crioglobulinemia (OR: 21, IC 95%: 6.7 a 64.1); enfermedades linfoproliferativas (OR: 6.5, IC 95%: 2 a 20.9); asimismo a una disminución de los eventos cardiovasculares (OR: 0.37, IC 95%: 0.2 a 0.6), incidencia de novo de diabetes tipo 2 (OR: 0.27, IC 95%: 0.2 a 0.4), depresión (OR: 0.59, IC 95%: 0.1 a 3.1), y fatiga (OR: 0.52, IC 95%: 0.3 a 0.9).

- **Calidad de Vida**
  - Para este desenlace se contó con la RS de Jakobsen (2017). En esta RS se evaluó la calidad de vida en general con la terapia de AAD.
  - Se decidió tomar como referencia la RS de Jakobsen (2017) debido a que fue la de mayor calidad, la búsqueda fue reciente e incluyó a una gran cantidad de estudios.
  - El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS seleccionada, debido a que la búsqueda fue reciente (2017).
  - Resumen de la evidencia:
    - La RS de Jakobsen (2017) encontró un estudio que evaluó el efecto de AAD en la calidad de vida a través del SF 36 mental score y SF 36 score físico, y no encontró diferencias entre el AAD y el control. Otro estudio evaluó la eficacia de sofosbuvir, RBV y placebo en la calidad de vida con los mismos instrumentos antes mencionados, pero igualmente no encontró diferencias en la calidad de vida entre los grupos comparados

#### De la evidencia a la Recomendación

##### Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En pacientes con hepatitis C sin cirrosis que recibieron sofosbuvir/ velpatasbir tuvieron una prevalencia de RVS12 de 0.98 (IC95% 0.96 – 0.99) (certeza de la evidencia: **baja**, ver **Anexo N° 4**).
- En pacientes con hepatitis C con o sin cirrosis, con antecedente de ser previamente tratados, y que recibieron glecaprevir/ pibrentasvir tuvieron una prevalencia de RVS12 de 0.98 (IC95% 0.95 – 0.1) (certeza de la evidencia: **moderada**, ver **Anexo N° 4**).
- En pacientes con hepatitis C con o sin cirrosis, con antecedente de ser previamente tratados, y que recibieron daclatasvir/sofosbuvir la prevalencia de RVS12 fue de 0.98 (IC95% 0.92 - 1.00) para genotipo 1 (certeza de la evidencia: **baja**), y 0.86 (IC95% 0.77 – 0.96) para genotipo 3 (certeza de la evidencia: **moderada**, ver **Anexo N° 4**).
- En pacientes con hepatitis C con o sin cirrosis, con antecedente de ser previamente tratados, y que recibieron ledipasvir/ sofosbuvir, la prevalencia de RVS12 fue de 0.97 (IC95% 0.94 - 0.99), 0.94 (IC95% 0.87 - 1.00), 0.95 (IC95% 0.85 - 1.00), 0.87 (IC95% 0.70 - 1.00) para genotipo 1 (certeza de la evidencia: **moderada**), 4 (certeza de la evidencia: **muy baja**), 5 (certeza de la evidencia: **muy baja**), y 6 (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).
- En pacientes con hepatitis C con o sin cirrosis, con antecedente de ser previamente tratados, y que recibieron elbasvir/grazoprevir, la prevalencia de RVS12 fue de 0.95 (IC95% 0.90 – 1.00) para genotipo 1 (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).

- En pacientes con hepatitis C con o sin cirrosis, con antecedente de ser antes tratados, y que recibieron Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir, la prevalencia de RVS12 fue de 1.00 (IC95% 0.99 - 1.00) para genotipo 1 (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).
- En pacientes con hepatitis C con o sin cirrosis, con o sin antecedente de haber recibido tratamiento previo, que presentaban cualquiera de los genotipos del VHC, la proporción de discontinuación de terapia por eventos adversos fue muy baja en todas las intervenciones terapéuticas, sin evidenciarse diferencias en las proporciones entre las terapias (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).

**Conclusión:** Sólo dos estudios evaluaron la eficacia de las terapias en todos los genotipos de VHC, correspondientes a las terapias de Sofosbuvir/Velpatasvir y Grazoprevir/Elbasvir. Así mismo, no se evidenció diferencias en las proporciones de pacientes que discontinuaron tratamiento por eventos adversos en todas las terapias.

#### **Valoración de los desenlaces por los pacientes:**

- El GEG-Local consideró que el desenlace priorizado para esta pregunta sería relevante para los pacientes. Así mismo, el GEG considera que no se evaluaron ciertos desenlaces que podrían ser útiles como la toxicidad, eventos adversos, recaída virológica, y falla virológica.

#### **Preferencias de los pacientes/familiares:**

- El GEG-Local consideró que los pacientes/familiares preferirían las terapias con AAD que haya evidenciado eficacia en todos los genotipos de VHC. Frente a este contexto se decidió preferir la Sofosbuvir/Velpatasvir y Grazoprevir/Elbasvir.

#### **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:**

- El GEG-Local consideró que los médicos especialistas aceptarían con facilidad el uso del esquema de las terapias con AAD debido a su alta eficacia y seguridad. En esa misma línea, las terapias para los pacientes con infección de VHC de genotipos del 1 al 6 con mejor aceptabilidad por los médicos serían Sofosbuvir/Velpatasvir, Grazoprevir/Elbasvir, y Daclatasvir/Sofosbuvir, por ser consideradas drogas pangénóticas.

#### **Factibilidad:**

- Debido a que se cuenta con las diferentes terapias dentro del petitorio farmacológico de la institución, el GEG consideró que el uso de cualquiera de las terapias de AAD es factible.

#### **Uso de recursos:**

- El GEG consideró que, en relación al uso de recursos, se realizó un estudio donde se estimó el costo de la terapia con los diferentes esquemas de AAD; asimismo se realizó un estudio del impacto presupuestal de las terapias con AAD. Las tablas de los costos unitarios, poblaciones y el impacto presupuestal se explican en los anexos (Anexo N° 3). En los pacientes con infección crónica por VHC

genotipo del 1 al 6 antes tratados, la terapia con Sofosbuvir/Velpatasvir resultó ser la menos costosa por un amplio margen, asimismo la terapia con Sofosbuvir/Ledipasvir, Grazoprevir/Elbasvir fueron las terapias medianamente costosas y siendo las más costosas y por un amplio margen la terapia con OMB/PAR/r/DCV y Glecaprevir/Pibrentasvir.

**Dirección y fuerza de la recomendación:**

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el uso de Sofosbuvir/Velpatasvir presenta una alta proporción de pacientes con respuesta viral sostenida a las 12 semanas, es una de las terapias que ha evidenciado su efectividad en todos los genotipos de VHC, y que se considera más costo efectivo frente a las demás terapias; se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de terapias con el AAD Sofosbuvir/Velpatasvir.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la calidad de la evidencia fue de entre baja, sin embargo, es considerada una intervención aceptable por pacientes y especialistas y se cuenta disponible dentro de la institución, se decidió emitir una recomendación **fuerte**

**Justificación de la BPC**

- El VHC genotipo 3 es la cepa que causa progresión más rápida a daño hepático, carcinoma hepatocelular, y tiene características únicas que lo hace más difícil de tratar con los AAD, principalmente cuando el paciente tiene daño hepático (62). Por estos motivos, el GEG consideró que en los pacientes con VHC genotipo 3, con cirrosis compensada (F4 y Child A), antes tratados, el manejo debe ser individualizado.

**Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

**Recomendación:**

- En pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1 al 6, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), antes tratados; recomendamos usar Sofosbuvir/Velpatasvir por 12 semanas.

**Recomendación fuerte a favor**

**Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)**

**Punto de buena práctica clínica**

- En pacientes con infección crónica por VHC genotipo 3, con cirrosis compensada (F4 y Child A), y antes tratados; se debe realizar el manejo de manera individualizada.

**PICO: 4.3.- Pacientes con Enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>) o diálisis, con infección crónica por VHC con fibrosis F2 a F4, y genotipo 1 y/o 4, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?**

**Conceptos previos:**

La enfermedad renal crónica severa está definida por la tasa de filtración glomerular menor a 30ml/min por 1.73m<sup>2</sup> de superficie corporal. En este estadio de enfermedad renal la capacidad de aclaramiento esta tan disminuida que se necesita terapias de reemplazo renal como la hemodiálisis o diálisis peritoneal. Además, la fisiopatología de la enfermedad condiciona el uso de diversos fármacos debido que el metabolismo y eliminación depende del adecuado funcionamiento renal, incrementando el riesgo de eventos adversos e interacciones farmacológicas (63).

**Justificación de la pregunta:**

En el manejo de la infección crónica por VHC en pacientes con ERC severa, la alteración de la depuración de los antivirales de acción directa y la posible interacción de estos con los medicamentos usados por este grupo de pacientes, genera un gran desafío en el tratamiento. Debido a ello, no se tiene un consenso general sobre el esquema terapéutico a usarse en este grupo de pacientes. Por ese motivo se incluyó esta sub pregunta en la presente GPC, para seleccionar la opción terapéutica más eficaz y segura en estos pacientes.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.3	Pacientes con ERC severa (TFG < 30 ml/min por 1.73m <sup>2</sup> ), con infección crónica por el VHC genotipo 1 o 4.	AAD vs AAD GLE/PIB vs. GZV/EBV vs. OMB/PAR/r/DCV.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS12 y RVS24</li> <li>• Morbilidad o mortalidad relacionada a cirrosis o VHC.</li> <li>• Efectos adversos</li> <li>• Falla virológica</li> <li>• Recaída</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

- Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.
- Se encontró una RS que respondían a la PICO. La RS de Wang et al 2019 (60) hizo un metaanálisis de estudios clínicos de pacientes con TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup> que recibieron Glecaprevir/Pibrentasvir.
- Debido que la RS ofrecía evidencia solo para el esquema Glecaprevir/Pibrentasvir, el grupo metodológico decidió realizar una búsqueda de estudios clínicos de novo

que abordaran la PICO (**Anexo N°2**), se hallaron 5 estudios adicionales. Dos de ellos, Gane et al 2017 (64) y Kumada et al 2017 (65), ya estaban incluidos en la RS de Wang et al 2019 (60); dos de los restantes, Bruchfeld et al 2017 (66) y de Roth et al 2015 (67) reportaban diferentes desenlaces del mismo estudio C-SUFFER que evaluó el esquema Grazoprevir / Elbasvir, y el último era el estudio RUBY-I de Pockros et al 2016 (68) que evaluó el esquema Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir.

- Se excluyeron los estudios que comparaban intervenciones que incluyeron sofosbuvir porque su seguridad en pacientes con falla renal severa (TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>) no ha sido verificada. La FDA señala que ninguna dosis de sofosbuvir debe ser indicada en esta población dado que su excreción es principalmente renal (69).

#### **Resumen de la evidencia:**

##### **Glecaprevir / Pibrentasvir:**

- La RS de Wang et al 2019 (60) incluyó 2 estudios clínicos con 116 pacientes con daño renal severo definido como TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>, infección de VHC genotipos 1, 2, 3, 4, 5, y 6, sin cirrosis o con cirrosis compensada, en promedio 66.5% de pacientes no tenían tratamiento previo. El tiempo de tratamiento fue de 12 semanas.
- La tasa de respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS12) fue de 99.4%; 95% IC 96% – 100%.
- La tasa de evento adversos severos relacionados a la droga fue de 0%.

##### **Grazoprevir / Elbasvir:**

- El EC C-SUFFER usó un diseño cruzado grupo tratado al inicio (n=111) versus placebo o grupo tratado de manera diferida (n=102) donde incluyó pacientes con ERC estadio 4 y 5, infección de VHC genotipo 1a, y 1b, sin cirrosis o con cirrosis compensada y donde 82.7% no tenían tratamiento previo. El tiempo de tratamiento fue de 12 semanas. Reportó sus resultados en dos artículos Roth 2015 y Bruchfeld 2017
- Roth et al 2015 (67) analizó el grupo tratado al inicio más una población de evaluación farmacocinética intensiva de (n=11). De ellos, la tasa de RVS12 fue de 94.3% (115/122).
- Bruchfeld et al 2017 (66) analizó el grupo tratado de manera diferida (n=102). De ellos, la tasa de RVS12 fue de 95.1% (97/102).
- Roth et al 2015 (67) analizó el grupo tratado al inicio contra el grupo tratado de manera diferida (placebo). La tasa de evento adverso fue de 75.7% y 84.1% (grupo tratado al inicio y grupo placebo respectivamente). La tasa de eventos adversos serios fue de 14.4% y 16.8% (grupo tratado al inicio y grupo placebo respectivamente) y la tasa de eventos adversos serios relacionados a la droga fue de 0% y 1% (grupo tratado al inicio y grupo placebo respectivamente).

##### **Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir (OMB/PAR/r/DCV):**

- El RUBY I de Pockros et al 2016 (68) es un estudio clínico de un solo brazo en el que incluyó 20 pacientes con ERC estadio 4 y 5 o en hemodiálisis, infección de VHC genotipo 1a, y 1b, sin cirrosis (F0 a F3) y nunca antes tratados. El tiempo de tratamiento fue de 12 semanas.
- La RVS12 del 90% IC 95% 69.9% - 97.2%.
- La tasa de cualquier evento adverso fue de 95% (19/20), la tasa de eventos adversos relacionados con la droga fue de 50% (10/20), y la tasa de eventos adversos serios fue de 20% (4/20).

## De la evidencia a la Recomendación

### Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- La evidencia presentada señala que, en términos de eficacia, los esquemas Glecaprevir/Pibrentasvir y Grazoprevir/Elbasvir presentan similar eficacia mientras que el esquema Viekira una menor eficacia. Así mismo, los efectos adversos se aprecian comparables entre los esquemas de Glecaprevir / Pibrentasvir y Grazoprevir/Elbasvir, mientras que en el esquema Viekira se aprecia una ligera tendencia a mayores eventos adversos. Ninguno de los esquemas presentó eventos adversos serios relacionados con la droga. Así el GEG consideró que los esquemas Glecaprevir/Pibrentasvir y Grazoprevir/Elbasvir presentan buen balance de riesgo/beneficio.
- Eficacia y seguridad de Glecaprevir/Pibrentasvir (**Nivel de Certeza: Muy Baja**)
- Eficacia y seguridad de Grazoprevir/Elbasvir (**Nivel de Certeza: Muy Baja**)
- Eficacia y seguridad de Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir (Viekira) (**Nivel de Certeza: Muy Baja**)

### Valoración de los desenlaces por los pacientes:

- El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

### Preferencias de los pacientes/familiares:

- El GEG consideró que los pacientes/familiares preferirían un tratamiento que requiera menor cantidad de tabletas, debido a que los pacientes con ERC en estadios avanzados son polimedicados.

### Aceptabilidad de los profesionales de la salud:

- El GEG consideró que los profesionales de salud aceptarían la intervención que asegure eficacia y seguridad a sus pacientes.

### Factibilidad:

- El GEG consideró que, de tener la disponibilidad de los medicamentos, la factibilidad de la intervención no sería un problema.

### Uso de recursos:

- El GEG tomó el análisis presupuestal realizado por IETSI 2018 (70) en los que se aprecia los costos totales (compra local) de los tratamientos de 12 semanas de duración con Glecaprevir/Pibrentasvir, Grazoprevir/Elbasvir, y OMB/PAR/r/DCV. El esquema Glecaprevir/Pibrentasvir tiene un costo de 101 814. 32 soles, el esquema Grazoprevir/Elbasvir tiene un costo de 36 072.57 soles, y el esquema OMB/PAR/r/DCV tiene un costo de 63 100.31 soles. Tomando en cuenta esta evidencia, el GEG consideró que la alternativa con menor uso de recursos sería el esquema Grazoprevir/Elbasvir.

#### **Dirección y fuerza de la recomendación:**

- **Dirección de la recomendación:** El GEG tomó en cuenta la eficacia y seguridad de los dos esquemas y consideró que los esquemas Glecaprevir/Pibrentasvir y Grazoprevir/Elbasvir ofrecen el mejor balance riesgo/beneficio; sin embargo, el esquema Grazoprevir/Elbasvir solo está indicado en pacientes con VHC genotipo 1 y 4, mientras que el esquema Glecaprevir/Pibrentasvir es pangotípico. Ambos esquemas se ofrecen en una sola tableta por lo que sería aceptado por los pacientes, pero los costos de ambos tratamientos difieren en 65 741.75 soles por tratamiento, siendo el esquema Glecaprevir/Pibrentasvir el más económico. De esta manera, el GEG consideró realizar una recomendación **a favor** de Grazoprevir/Elbasvir en pacientes con ERC (TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>) y VHC genotipo 1 o 4.
- **Fuerza de la recomendación:** A pesar de la muy baja certeza de la evidencia, el GEG toma en cuenta los otros factores como la eficacia, seguridad y los bajos costos del esquema Grazoprevir/Elbasvir en pacientes con ERC (TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>) y VHC genotipo 1 o 4 y decide emitir una **recomendación fuerte**.

#### **Planteamiento de puntos de buenas prácticas clínicas**

El GEG considera importante establecer las dosis de cada esquema.

- En base al dictamen promulgado por la dirección de evaluación de tecnología sanitaria de IETSI 2019 (71), y tomando en cuenta la discreta evidencia del estudio de Serfaty et al 2018 (72) (análisis post hoc de 11 ensayos clínicos fase 2 y 3) en el que se evidencia que en pacientes con carga viral superior a 800 000 IU/mL la eficacia del régimen de Grazoprevir/Elbasvir de 12 semanas se ve reducida (98.5% en el grupo de carga viral ≤ 800 000 IU/mL vs 93.9% en el grupo de carga viral > 800 000 IU/mL), el GEG decide emitir un BPC haciendo una diferenciación en el tiempo de duración del tratamiento para pacientes con carga viral > 800 000 IU/mL y con genotipo 1a o 4, en los que el tiempo de tratamiento se deberá ampliar a 16 semanas para evitar recaída.
- Por otro lado, en los pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1a o 4, y carga viral < 800 000 IU/mL, el GEG consideró administrar el tratamiento por 12 semanas.

**Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

**Recomendación:**

- En pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1 o 4, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), y con enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>) o diálisis; recomendamos usar el esquema Grazoprevir/Elbasvir por 12 semanas.

**Recomendación fuerte a favor**

**Calidad de evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)**

**Puntos de buena práctica clínica:**

- En pacientes adultos con infección crónica por VHC genotipo 1a o 4, con carga viral > 800 000 UI/ml, y con enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>) o diálisis; se debe usar el esquema Grazoprevir/Elbasvir por 16 semanas.
- En pacientes adultos con infección crónica por VHC genotipo 1a o 4 pero con carga viral ≤ 800 000 UI/ml, y con enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>) o diálisis; se debe usar el esquema Grazoprevir/Elbasvir por 12 semanas.

**PICO 4.4. En pacientes adultos con infección crónica por VHC y cirrosis descompensada (F4 y Child-Pugh B o C), ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?**

**Conceptos previos:**

La descompensación de la cirrosis se produce cuando la función hepática se deteriora y la enfermedad se presenta con ictericia, coagulopatía (por la disminución de la función hepática), y ascitis, hemorragia varicosa (hipertensión portal) y encefalopatía hepática (por la derivación portosistémica y la insuficiencia hepática) (73). Tradicionalmente, se evalúa con la escala de función hepática de Child-Pugh, que evalúa criterios clínicos y de laboratorio. Se considera una cirrosis descompensada cuando se clasifica al paciente como Child-Pugh clase B o C (74).

**Justificación de la pregunta:**

El manejo de la infección crónica por VHC en pacientes con cirrosis descompensada presenta grandes desafíos relacionados a la alteración en el metabolismo de los diferentes antivirales de acción directa (ADD), por lo que la posibilidad de eventos adversos incrementa. Debido a ello, no se tiene un consenso general sobre el esquema terapéutico a usarse en este grupo de pacientes. Por ese motivo se incluyó esta sub pregunta en la presente GPC, para seleccionar la opción terapéutica más eficaz y segura en estos pacientes.

**Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.4	Pacientes con Cirrosis descompensada, con infección crónica por el VHC genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6	AAD (GP, SOF-LED, ELV-GR, SOF-DAC, SOF-VEL, VIEKIRA) / otro esquema de AAD u otra terapia o placebo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS12 y RVS24</li> <li>• Morbilidad o mortalidad relacionada a cirrosis o VHC.</li> <li>• Efectos adversos</li> <li>• Falla virológica</li> <li>• Recaída</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Guarino (2017)	10	Octubre 2013	10 ECs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS 12)</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora en la escala MELD</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>
Falade-Nwulia (2017)	O 11	Noviembre 2016	12 ECs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas</li> <li>• Efectos adversos</li> </ul>

**Resumen de evidencia:**

• **Respuesta viral sostenida a las 12 semanas:**

- Para este desenlace se contó con la RS de Guarino (2017)(75) y la RS de Falade-Nwulia (2017) (76), se realizó la búsqueda de ECs a partir de la fecha de búsqueda de la RS hasta agosto del 2019, no se encontró algún EC adicional que respondan a la pregunta, por lo cual se tomó las dos RS para resolver la pregunta.

○ **Resumen de la evidencia:**

- La RS de Guarino (2017) realizó una revisión sistemática de ECs publicados y no publicados, resumiendo 10 ECs (n=228) sobre el uso de AAD en pacientes con cirrosis descompensada e infección crónica por VHC. Se halló una tasa de respuesta viral sostenida de 74.9 % (IC 95% 65.6 – 82.4). Sin embargo, la mayoría de los datos extraídos provenían de datos de subgrupo de estudios diseñados para la población de cirróticos en general y mezclaban la eficacia de todos los esquemas terapéuticos.

- Según esquema terapéutico evaluado, se encontró:

- Daclastavir/Sofosbuvir ± ribavirina: esquema evaluado en 5 estudios (n=96), hallándose un RVS12 del 76.0% (IC95% 54.4 – 89.3).
- Ledipasvir/Sofosbuvir ± ribavirina: esquema evaluado en 2 estudios (77, 78) (n=99), hallándose un RVS12 del 83.0% (IC95% 73.4 – 89.6).

- La RS de Falade-Nwulia (2017) realizó una revisión sistemática de ECs publicados, resumiendo 24 ECs (n=4828) sobre el uso de AAD en pacientes con cirrosis descompensada e infección crónica por VHC de los genotipos 1,2,3,4 y 6. Resumen la tasa de respuesta viral sostenida por genotipo y régimen terapéutico.

- Según esquema terapéutico evaluado:

- Velpatasvir/ Sofosbuvir ± ribavirina: Genotipo 1: Evaluado en 2 estudios (n=73), hallando un RVS12 con RBV de 94%. Genotipo 2: Evaluado en 3 estudios (n=144), hallando un RVS12 de 100%. Genotipo 3: Evaluado en 2 estudios (n=163), encontraron que la RVS12 varía según el uso o no de RBV, es decir, con RBV un

RVS12 de 85%; sin RBV, un RVS12 de 50%. Genotipo 4: Evaluado en 2 estudios (n=27), encontraron un RVS12 de 100%. Genotipo 5: No se encontró estudios que evaluaron pacientes con cirrosis descompensada. Genotipo 6: Evaluado en 2 estudios (n=6), encontraron un RVS12 de 100%.

- Daclatasvir/Sofosbuvir ± ribavirina: Genotipo 1: Evaluado en 2 estudios (n=238), hallando un RVS12 de 82%. Genotipo 2: Evaluado en 2 estudios (n=5), hallando un RVS12 de 80%. Genotipo 3,4,5 y 6: No se encontró estudios que evaluaron pacientes con cirrosis descompensada
- Ledipasvir/Sofosbuvir ± ribavirina: Genotipo 1: Evaluado en 7 estudios (n=2718), hallando un RVS12 con RBV entre 85% a 87%. Genotipo 2,3,5,6: No se encontró estudios que evaluaron pacientes con cirrosis descompensada. Genotipo 4: Evaluado en 2 estudios (n=41), encontraron un RVS12 con RBV en pacientes con cirrosis descompensada antes y después de trasplante hepático de 0-100% respectivamente.

- **Mejora en el score MELD**

- La RS de Guarino (2017) realizó una revisión sistemática de ECs publicados y no publicados, resumiendo 5 ECs (n=103) sobre el uso de AAD en pacientes con cirrosis descompensada e infección crónica por VHC. Se halló una disminución de más de 2 puntos del Score de MELD (cambio en la escala clínicamente significativa relacionada con mejora en la calidad de vida (79)) de 61.1 %

- Según el esquema evaluado:

Daclatasvir/Sofosbuvir ± ribavirina: Evaluado en 3 estudios (n=28), encontraron disminución de más de 2 puntos del score MELD en 17 pacientes.

Ledipasvir/Sofosbuvir ± ribavirina: Evaluado en 3 estudios (n=83), encontraron disminución de más de 2 puntos del score MELD en 45 pacientes.

- **Efectos adversos:**

- La RS de Guarino (2017) no reporta datos resumen de eventos adversos. Presenta un rango del 10 % al 34.5%. Mencionando como los más comunes a los desórdenes gastrointestinales e infecciones no severas.
- La RS de Falade-Nwulia (2017) encontró que, en todos los estudios, las tasas de eventos adversos graves fueron más altas en pacientes con cirrosis descompensada (10% a 52%) que en las poblaciones generales de pacientes con VHC (<10%). Los efectos más comunes estaban relacionados con alteraciones

gastrointestinales y anemia. Sofosbuvir/Velpatasvir presentó menos efectos adversos frente a sofosbuvir + ribavirina.

## De la evidencia a la Recomendación

### Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- **Conclusión:** El uso de los ADD en pacientes con cirrosis descompensada e infección crónica de VHC genera una adecuada respuesta viral sostenida a las 12 semanas y una mejoría de más de dos puntos en la escala MELD, con un perfil de seguridad esperado debido al estadio de la enfermedad hepática. (calidad de la evidencia: **muy baja, Anexo N° 4**).

### Valoración de los desenlaces por los pacientes:

- El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

### Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** los pacientes/familiares preferirían el uso de Velpatasvir/Sofosbuvir debido a que se administra en una sola dosis al día.

### Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** Los médicos especialistas aceptarían con facilidad el uso del esquema de Velpatasvir/ Sofosbuvir, debido a la evidencia que respalda esta decisión, de igual forma este esquema es usado cuando se lo tiene disponible.

### Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** El uso del esquema es factible si se asegura la disponibilidad en el petitorio de medicamentos de la institución. Los insumos necesarios para su administración y el personal capacitado para seguimiento están presentes en los hospitales de tercer nivel de la institución.

### Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** El esquema es necesario, aunque inicialmente podría incrementar los costos, al final resultaría ser costo beneficioso

### Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el uso de Velpatasvir/Sofosbuvir por 24 semanas o más ribavirina por 12 semanas, presentan una alta tasa de respuesta viral sostenida a las 12 semanas y una tasa de eventos adversos aceptable y esperada según el estadio de enfermedad hepática, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de Velpatasvir/Sofosbuvir por 24 semanas o Velpatasvir/Sofosbuvir más ribavirina por 12 semanas.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la calidad de la evidencia fue baja, pero que es una intervención aceptable por pacientes y especialistas, factible, y con costos elevados; se decidió emitir una recomendación **fuerte** para el uso de Velpatasvir/Sofosbuvir; pero debido a que en nuestro medio es difícil encontrar

ribavirina, la factibilidad podría verse seriamente afectada, se decidió emitir una recomendación **condicional** para el uso de Velpatasvir/Sofosbuvir más ribavirina

**Justificación de puntos de buena práctica clínica:**

- El GEG-Local considero en base a la literatura estudiada y la GPC Europea de estudio del Hígado(80) indica que la dosis inicial de ribavirina puede ser 600 mg al día, e ir aumentando según tolerancia.
- El GEG-Local considero en base a la literatura estudiada y la GPC Europea de estudio del Hígado(80) indica que en pacientes candidatos a ribavirina, la dosis de ribavirina debe ser basada en el peso del paciente: en los pacientes con peso <75 kg la dosis debe ser de 1000 mg al día; y si el peso es ≥75 kg la dosis debe ser 1200 mg al día
- El GEG-Local considero en base a la literatura estudiada y la GPC Europea de estudio del Hígado(80), indican que los tratamientos que comprenden un inhibidor de la proteasa no debe usarse en pacientes con Child-Pugh B o C (cirrosis descompensada) o en pacientes con antecedentes de descompensación.
- En pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) y una indicación de trasplante de hígado con un puntaje MELD ≥18–20 se debe trasplantar primero y tratado después del trasplante; si el tiempo de lista de espera es mayor a 6 meses, los pacientes pueden ser tratados antes del trasplante.

**Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

**Recomendación:**

- En pacientes con infección crónica por VHC con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), genotipos 1 al 6; recomendamos usar tratamiento con Velpatasvir/Sofosbuvir por 24 semanas.

**Recomendación fuerte a favor**

**Calidad de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)**

- En pacientes con infección crónica por VHC con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), genotipos 1 al 6; sugerimos usar tratamiento con Velpatasvir/Sofosbuvir más ribavirina por 12 semanas.

**Recomendación condicional a favor**

**Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)**

**Puntos de buena práctica clínica:**

- En pacientes candidatos a ribavirina, la dosis inicial de ribavirina puede ser 600 mg al día, e ir aumentando según tolerancia.
- La dosis de ribavirina debe ser basada en el peso del paciente: en los pacientes con peso <75 kg la dosis debe ser de 1000 mg al día; y si el peso es ≥75 kg la dosis debe ser 1200 mg al día.
- En pacientes con cirrosis descompensada o en pacientes con antecedentes de descompensación no se debe indicar tratamientos que contengan un inhibidor de proteasa.
- En los pacientes con cirrosis descompensada con indicación de trasplante de hígado y con un puntaje MELD ≥ 18, se debe trasplantar primero y tratar después

del trasplante; pero si el tiempo de lista de espera estimado será mayor a 6 meses, se puede tratar antes del transplante.

- Estos pacientes deben ser manejados en hospitales nivel III o IV.

**PICO 4.5.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y post-trasplante hepático, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?**

**Conceptos previos:**

El trasplante hepático es una intervención quirúrgica en la cual se reemplaza el tejido hepático dañado por un tejido viable de un donante, para ello se necesita una compatibilidad inmunológica entre donante y receptor, con el objetivo de evitar el rechazo al órgano trasplantando. Por otro lado, es necesaria la administración de medicamentos inmunosupresores para prevenir la reacción inmune desmedida en contra del tejido recibido durante la intervención. Todos estos componentes convierten a la persona post trasplantada en una persona frágil y vulnerable a múltiples noxas requiriendo un seguimiento muy cuidadoso (81).

**Justificación de la pregunta:**

El manejo de la infección crónica por VHC en pacientes post trasplantados, presenta dificultades relacionadas al uso de medicamentos inmunosupresores y debido al deterioro funcional inicial en este grupo de pacientes. Debido a ello, no se tiene un consenso general sobre el esquema terapéutico a usarse. Por ese motivo se incluyó esta sub pregunta en la presente GPC, para seleccionar la opción terapéutica más eficaz y segura en estos pacientes.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.5	Pacientes adultos postrasplante hepático con infección crónica por el VHC genotipos 1 al 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• glecaprevir/pibrentasvir</li> <li>• sofosbuvir/velpatasvir</li> <li>• ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina</li> <li>• daclatasvir/sofosbuvir + ribavirina</li> <li style="text-align: center;">/</li> <li>• Cualquiera de los fármacos considerado como intervención</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS12</li> <li>• RVS24</li> <li>• Mortalidad</li> <li>• Recaída</li> <li>• Falla virológica</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

- Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.
- No se encontró RS que respondieran la pregunta, por lo que se decidió realizar una búsqueda de estudios primarios: ECA, ensayos clínicos no aleatorizados

(ECNA) o estudios observacionales. A continuación, se resumen las características de los estudios primarios encontrados:

Autor / Año	Tipo de estudio	MINORS	Tamaño de muestra	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados	Intervención	Genotipos
Reau et al. (2018)	ECNA	14/16	80	• RVS12	GLE/PIB	1, 2, 3, 4, 6
Agarwal et al. (2018)	ECNA	14/16	79	• RVS12	SOF/VEL	1, 2, 3, 4
Charlton et al. (2015)	ECNA	13/16	112	• RVS12	LED/SOF + RIB	1, 4
Manns et al. (2016)	ECNA	14/16	111	• RVS12	LED/SOF + RIB	1, 4
Poordad et al. (2016)	ECNA	14/16	53	• RVS12	DAC/SOF + RIB	1, 3, 6

#### Resumen de la evidencia:

##### Glecaprevir/pibrentasvir para genotipos 1, 2, 3, 4, 6

- **RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento**

Se decidió tomar como referenciar el ECNA de Reau et al. (2018) (82), debido a que fue el único encontrado y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el MINORS.

El ECNA de Reau et al. (2018) (82), incluyó 80 pacientes receptores de trasplantes hepático sin cirrosis con genotipos 1, 2, 3, 4 y 6. Se encontró que la RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento fue de 98% (IC 95%: 95.3% a 100%). Además, se reportó que 1 paciente (1.2%) discontinuó en tratamiento antiviral debido a que presentó un evento cerebrovascular como evento adverso serio no relacionado al tratamiento.

##### Sofosbuvir/velpatasvir para genotipos 1, 2, 3, 4

- **RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento**

Se decidió tomar como referenciar el ECNA de Agarwal et al. (2018) (83), debido a que fue el único encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el MINORS.

El ECNA de Agarwal et al. (2018) (83), incluyo 79 pacientes receptores de trasplantes hepático sin cirrosis (82%=65/79) y con cirrosis (18%=14/79) con genotipos 1 (47%=37/79), 2 (4%=3/79), 3 (44%=35/79) y 4 (5%=4/79).

Se encontró que la RVS a las 12 de finalizar el tratamiento en pacientes sin cirrosis fue de 96% (76/79) (IC 95%: no se reporta) y en el análisis por subgrupo: 97% (63/65) (IC 95%: 89% a 100%) y en pacientes con cirrosis fue de 93% (13/14) (IC 95%: 66% a 100%). Además, se reportó que 1 paciente (1.3%) con antecedente de diabetes discontinuó el tratamiento antiviral debido a que presentó hiperglicemia como evento adverso no relacionado al tratamiento.

#### **Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina para genotipos 1, 4**

- **RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento**

Se decidió tomar como referenciar los ECNA de Charlton et al. (SOLAR 1) (2015) (78) y Manns et al. (SOLAR-2) (2016) (77), debido a que fueron los únicos encontrados y contaron con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el MINORS. Ambos estudios evaluaron la eficacia y seguridad de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, siendo realizado el ECNA de Charlton et al. (2015) (78) en población estadounidense y el ECNA de Manns et al. (2016) (77) en población de Europa, Canadá, Australia y Nueva Zelanda.

El ECNA de Charlton et al. (2015) (78), incluyó 112 pacientes receptores de trasplantes hepático sin cirrosis (49%=55/112) y con cirrosis (51%=57/111), con genotipos 1 (99%=111/112) y 4 (1%=1/112). Se encontró que la RVS a las 12 de finalizar el tratamiento en pacientes sin cirrosis fue de 96% (53/55) (IC 95%: 89% a 99%) y en pacientes con cirrosis según severidad con escala Child-Turcotte-Pugh (CTP): 96% (25/26) (IC 95%: 83% a 100%) para CTP A; 85% (22/26) (IC 95%: 68% a 95%) para CTP B y 60% (3/5) (IC 95%: 19% a 92%) para CTP C. Además, se reportó que 8 pacientes (7.1%) discontinuaron el tratamiento antiviral debido a que presentaron sepsis (2/13), falla renal aguda (2/13), disnea (2/13) y hemorragia gastrointestinal (2/13) como eventos adversos.

El ECNA de Manns et al. (2016) (77), incluyó 111 pacientes receptores de trasplantes hepático sin cirrosis (47%=52/111) y con cirrosis (53%=59/111), con genotipo 1 (87%=97/111) y 4 (13%=14/111). Se encontró que la RVS a las 12 de finalizar el tratamiento en pacientes sin cirrosis y con genotipo 1 fue de 93% (42/45) (IC 95%: 84% a 98%) y en pacientes con cirrosis con genotipo 1 según severidad con escala Child-Turcotte-Pugh (CTP): 100% (30/30) (IC 95%: 91% a 100%) para CTP A; 95% (19/20) (IC 95%: 78% a 100%) para CTP B y 50% (1/2) (IC 95%: 3% a 98%) para CTP C.

Así mismo, en pacientes la RVS a las 12 de finalizar el tratamiento en pacientes sin cirrosis y con genotipo 4 fue de 100% (7/7) (IC 95%: 65% a 100%) y en pacientes con cirrosis con genotipo 4 según severidad con escala Child-Turcotte-Pugh (CTP): 75% (3/4) (IC 95%: 25% a 99%) para CTP A; 100% (2/2) (IC 95%: 22% a 100%) para CTP B y 0% (0/1) (IC 95%: 0% a 95%) para CTP C. Además, se reportó que 3 pacientes (2.7%) discontinuaron el

tratamiento antiviral debido a que presentaron deshidratación (1/3), diabetes mellitus (1/3), falla hepática (1/3) como eventos adversos.

### **Daclatasvir/sofosbuvir + ribavirina para genotipos 1, 3, 6**

- **RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento**

Se decidió tomar como referenciar el ECNA de Poordad et al. (2016) (84), debido a que fue el único encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el MINORS.

El ECNA de Poordad et al. (2016) (84), incluyo 53 pacientes receptores de trasplantes hepático sin cirrosis con genotipos 1 (77%=41/53), 3 (21%=11/53) y 6 (2%=1/53). Se encontró que la RVS a las 12 de finalizar el tratamiento fue de 94% (50/53) (IC 95%: 84.3% a 98.8%) y en el análisis por subgrupos según genotipo: 95% (39/41) (IC 95%: 84% a 99%) para los pacientes con genotipo 1, 91% (10/11) (IC 95%: no se reporta) para los pacientes con genotipo 3 y 100% (1/1) (IC 95%: no se reporta) para pacientes con genotipo 6. Además, se reportó que 1 paciente (1.9%) discontinuó el tratamiento antiviral debido a que presentó cefalea como evento adverso relacionado al tratamiento.

### **De la evidencia a la Recomendación**

#### **Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:**

- Se evaluó la tasa de respuesta viral a las 12 semanas y discontinuación del tratamiento antiviral por eventos adversos de las diferentes combinaciones de antivirales de acción directa, resumiéndose la calidad evidencia correspondiente para cada esquema de tratamiento a continuación:
  - Glecaprevir/pibrentasvir para genotipos 1, 2, 3, 4, 6 (calidad de la evidencia: **Muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
  - Sofosbuvir/velpatasvir para genotipos 1, 2, 3, 4 (calidad de la evidencia: **Muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
  - Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina para genotipos 1, 4 (calidad de la evidencia: **Muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
  - Daclatasvir/sofosbuvir + ribavirina para genotipos 1, 3, 6 (calidad de la evidencia: **Muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- **Conclusión:** El GEG consideró que los esquemas de tratamiento basados en antivirales de acción directa evaluados, presentan un adecuado balance de riesgo/beneficio (calidad de la evidencia: **Muy baja**) Además, el GEG señalo que si bien la evidencia de eficacia y seguridad para todos los genotipos en población

postrasplante hepático es limitada, consideró que es probable que los regímenes basados en glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir y ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina sean efectivos para todos los genotipos, tal como se evidencia en otras poblaciones de pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C.

**Valoración de los desenlaces por los pacientes:**

- El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

**Preferencias de los pacientes/familiares:**

- El GEG consideró que los pacientes/familiares preferirían el tratamiento con combinaciones de antivirales que requieran una menor cantidad de tabletas al día, dado a que se reciben además tratamientos concomitantes por su estado postrasplante.

**Aceptabilidad de los profesionales de la salud:**

- El GEG consideró que los médicos especialistas aceptarían con facilidad los regímenes de tratamientos basados en antivirales de acción directa con actividad pangénotípica, dado la similar eficacia entre las diferentes combinaciones.

**Factibilidad:**

- El GEG consideró que los regímenes de tratamiento antiviral de acción directa evaluados serían factibles de recomendar, dado que se encuentran disponibles en la institución.

**Uso de recursos:**

- El GEG tomo como referencia el análisis de impacto presupuestal sobre los diferentes esquemas combinados de antivirales de acción directa para el de la infección crónica por virus de la hepatitis C realizado por IETSI 2018 (70), con lo que se determinó que el esquema basado en sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas sería la alternativa con menor uso de recursos.

**Dirección y fuerza de la recomendación:**

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el uso sofosbuvir/velpatasvir presenta un adecuado balance de beneficios y daños, es aceptado por los profesionales y es factible, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de sofosbuvir/velpatasvir.
- **Fuerza de la recomendación:** Aunque la calidad de la evidencia fue muy baja, se consideró que el esquema basado en sofosbuvir/velpatasvir sería la alternativa con menor uso de recursos, por lo que se decidió emitir una recomendación **condicional**.

**Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:**

- El GEG consideró importante mencionar que dado las tasas de respuesta viral sostenida disminuyen en pacientes con enfermedad hepática avanzada, se debe iniciar la terapia antiviral tempranamente teniendo como referencia un intervalo de 3 meses postrasplante, tiempo en el que se espera que el paciente ya se encuentre estable luego de la cirugía. Esto es consistente con lo recomendado por la *European Association for The Study of The Liver (EASL)* (85)

**Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

**Recomendación:**

- En pacientes adultos postrasplante hepático con infección crónica por el VHC genotipos 1 al 6 sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A); sugerimos administrar sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas o manejo individualizado de cada caso.

**Recomendación condicional a favor**

**Calidad de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)**

**Punto de buena práctica clínica:**

- En pacientes adultos postrasplante hepático con infección crónica por el VHC, el momento óptimo de tratamiento debe ser individualizado según condición clínica y considerando un intervalo de 3 meses posterior al trasplante hepático.

**PICO 4.6.- En pacientes adultos con infección crónica por VHC y post-trasplante renal, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?**

**Conceptos previos:**

El trasplante Renal es un procedimiento quirúrgico que tiene como objetivo restablecer la función renal en pacientes con ERC severa. A pesar de que se busca una compatibilidad inmunológica con el donante para poder realizarse el trasplante, es necesario usar tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo hacia el tejido trasplantado. El uso de inmunosupresores puede reactivar infecciones latentes o incrementar el riesgo de contagio de enfermedades infecciosas. Por ello, es necesario un cuidado especializado, multidisciplinario de este tipo de pacientes (86).

**Justificación de la pregunta:**

En el manejo de la infección crónica por VHC en pacientes post trasplante renal, presenta un gran desafío debido al uso concomitante de fármacos inmunosupresores y a la progresiva recuperación de la función renal. Debido a ello, no se tiene un consenso general sobre el esquema terapéutico a usarse en este grupo de pacientes. Por ese motivo se incluyó esta sub pregunta en la presente GPC, para seleccionar la opción terapéutica más eficaz y segura en estos pacientes.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.6	Pacientes post trasplante renal, con infección crónica por el VHC genotipo 1	AAD vs AAD (GLE/PIB, GZV/EBV, OMB/PAR/r/DCV).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS12</li> <li>• Morbilidad o mortalidad relacionada a cirrosis o VHC.</li> <li>• Efectos adversos</li> <li>• Falla virológica</li> <li>• Recaída</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

No se encontró ninguna RS de ECA que evaluó el uso de AAD en pacientes post trasplante renal. Se encontró una RS de reportes de series de casos y cohorte retrospectivas donde la evidencia no se reporta claramente, sin embargo se evidencia mayor uso del esquema SOF/LVD con mayores tasas de RVS12 (93.5 a 100%)(87). Por lo que se realizó una búsqueda sistemática de EC.

Se encontró tres EC, los cuales, se decidieron tomar como el cuerpo de evidencia para responder esta pregunta.

#### **Resumen de la evidencia:**

##### **Sofosbuvir / Ledipasvir:**

- Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS 12):
  - El EC de Colombo et al. (2017)(88), usó un diseño *open label* para comparar el uso de SOF/LVD durante 12 semanas (n=57) versus SOF/LVD durante 24 semanas (n=57), en pacientes post trasplante renal con infección crónica de VHC genotipo 1 y 4. El desenlace principal fue RVS12. Se halló una RVS12 del 100% (IC 95% 94 a 100) en el grupo de 12 semanas y de 100% (IC 95% 94 a 100) en el grupo de 24 semanas.
- Efectos adversos:
  - El EC de Colombo et al. (2017)(88), presentó una tasa de eventos adversos serios (dolor abdominal, transaminasas elevadas, infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular y lipasas elevadas) relacionados a la intervención, de 2% (1 caso) en el grupo de 12 semanas y de 4% (2 caso) en el de 24 semanas.

##### **Glecaprevir / Pibrentasvir:**

- Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS 12):
  - El EC de Reau et al. (2018)(89), usó un diseño *open label* para comparar el uso de Glecaprevir/Pibrentasvir durante 12 semanas (n=100) en pacientes post trasplante renal (n=20) y trasplante hepático (n=80) con infección crónica de VHC. El desenlace principal fue RVS12. El 98% de los 100 pacientes (20 trasplante renal, 80 trasplante hepático) tratados con glecaprevir/pibrentasvir lograron RVS12 (98/100; IC 95%, 95.3% -100%).
- Efectos adversos:
  - El EC de Reau et al. (2018)(89), para esta intervención los eventos adversos más comúnmente experimentados fueron la fatiga (22%), dolor de cabeza (22%), náuseas (12%), prurito (12%), y diarrea (10%). Los eventos adversos para la mayoría de los pacientes (56%) fueron leves.

##### **Daclatasvir/Sofosbuvir:**

- Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS 12):
  - El EC de Duerr et al. (2019)(90), usó un diseño *open label* para comparar el uso de DCV/SOF durante 12 semanas (n=16) en pacientes post trasplante renal con infección crónica de. El desenlace principal fue RVS12. 15 de 16 (94%) pacientes

postrasplantados de riñón lograron RSV12 después de completar el protocolo primario.

- Efectos adversos:
  - El EC de Duerr et al. (2019)(90), reportó que en general, la terapia DCV/SOF fue bien tolerada en los 16 pacientes postrasplante renal durante el período de estudio. Cinco eventos adversos se clasificaron como sospechosos de estar relacionados los fármacos del estudio (náuseas, reflujo y fatiga).

## De la evidencia a la Recomendación

### Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- El uso de los esquemas evaluados, presentaron:
  - Alta tasa de RVS12.
  - Similar tasa de eventos adversos.
- **Conclusión:** Los esquemas de tratamiento valorados por la evidencia presentada son eficaces y tienen una tasa similar de eventos adversos para la población seleccionada; sin embargo, la certeza de evidencia no es suficiente como para emitir una recomendación.

### Valoración de los desenlaces por los pacientes:

- El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes; sin embargo, la evidencia es escasa como para guiar las decisiones y emitir una recomendación sobre la base de esta.

### Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** los pacientes/familiares podrían no preferir los esquemas de tratamiento debido a su costo, lo cual, limitaría su adherencia y utilización.

### Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** Los médicos especialistas tendrían una limitada posibilidad de prescribir los esquemas de tratamiento debido a que no estarán disponibles para su uso masivo, por tal motivo, el tratamiento deberá ser individualizado según las características de cada paciente y es tentativa la utilización de Sofosbuvir y Velpatasvir.

### Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** Los esquemas de tratamiento valorados por la evidencia son poco factibles para su uso masivo, por lo cual, el tratamiento deberá ser individualizado.

### Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** El uso del esquema implica un costo elevado para el sistema de salud y para los pacientes por lo que se deberá considerar su prescripción individualizada. En términos generales, se considerará el uso del esquema SOF/VEL por ser la opción más costo-efectiva.

**Dirección y fuerza de la recomendación:**

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el uso sofosbuvir/velpatasvir presenta un adecuado balance de beneficios y daños, es aceptado por los profesionales y es factible, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de sofosbuvir/velpatasvir.
- **Fuerza de la recomendación:** Aunque la certeza de la evidencia fue muy baja, dado que los estudios son escasos y tienen limitaciones metodológicas marcadas; se consideró que el esquema basado en sofosbuvir/velpatasvir sería la alternativa con menor uso de recursos, por lo que se decidió emitir una recomendación **condicional**.
- Además de ello se considerará el análisis de costo/efectividad realizado en EsSalud que encontró que el tratamiento con Sofosbuvir/Velpatasvir de todos los tratamientos pangenotípicos es el menos costoso, con una efectividad similar a los otros esquemas de tratamiento(91). Por tal motivo, se sugiere utilizar dicho esquema y/o la evaluación individualizada de cada caso.

**Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

**Recomendación:**

- En pacientes adultos postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 y 4, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A); sugerimos administrar sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas o manejo individualizado de cada caso.

**Recomendación condicional a favor**

**Calidad de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)**

**PICO 4.7.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC (F2 a F4) con coinfección por el VIH ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?**

**Conceptos Previos**

Los pacientes coinfectados con el VIH, en comparación con los pacientes mono-infectados por el VHC, tienden a presentar mayores cargas virales séricas de VHC, una progresión más rápida de la fibrosis hepática y mayores riesgos de descompensación hepática. Las complicaciones relacionadas con el hígado se han convertido en la principal causa de morbilidad y mortalidad en ellos. Por otro lado, la tasa de supervivencia mejora si los pacientes logran una respuesta virológica sostenida por agentes anti-VHC (92, 93).

Sobre la base eficacia y seguridad, se emplean los antivirales de acción directa (AAD); sin embargo, el manejo de la infección crónica por VHC en pacientes con coinfección de VIH, presenta un gran desafío debido al uso concomitante de fármacos antirretrovirales incrementando el riesgo de interacciones farmacológicas. Además, para elegir un régimen apropiado puede ser complejo, los médicos deben tener en cuenta el genotipo del VHC, el historial previo de tratamiento del VHC, el estado de la cirrosis y el régimen antirretroviral (ARV) del VIH al seleccionar el mejor régimen farmacológico(94, 95).

**Justificación de la pregunta:**

Debido a ello, no se tiene un consenso general sobre el esquema terapéutico seguro, simple, efectivo y pangnotípico a usarse en este grupo de pacientes. Por ese motivo se incluyó esta sub pregunta en la presente GPC, para seleccionar la opción terapéutica más eficaz y segura en estos pacientes.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.7	Pacientes con coinfección de VIH e infección crónica por el VHC	AAD vs AAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS12 y RVS24</li> <li>• Morbilidad o mortalidad relacionada a cirrosis o VHC.</li> <li>• Efectos adversos</li> <li>• Falla virológica</li> <li>• Recaída</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

No se encontró ninguna RS de ECAs que evaluó el uso de AAD en pacientes coinfectados con VIH y VHC. Por lo que se realizó una búsqueda sistemática de ECs.

Se encontró 6 ECs, los cuales se decidieron tomar en cuenta como el cuerpo de evidencia para responder esta pregunta.

#### **Resumen de la evidencia:**

#### **Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS 12):**

##### **Sofosbuvir/Velpatasvir:**

- Se seleccionó el EC de Wyles (2017)(96), quién realizó un estudio de fase 3 con diseño *open label* y de un solo brazo que evaluó la eficacia del sofosbuvir y velpatasvir durante 12 semanas en pacientes coinfectados con VIH e infección crónica de VHC de cualquier genotipo. La población no se especifica el estadio de la fibrosis hepática, solo menciona los pacientes que tienen cirrosis (n=19/106), se consideró que un paciente con VIH y VHC ya presentan algún grado de fibrosis hepática.
- El desenlace principal fue la respuesta virológica sostenida a las 12 semanas (RVS12), se encontró una RVS12 general fue del 95% (IC 95% 89 a 99). En la evaluación según el tipo de genotipo, para el genotipo 1a, la RVS12 fue 95% (IC 95% 87 a 99), para el genotipo 1b, la RVS12 fue 92% (IC 95% 62 a 100), para el genotipo 2, la RVS12 fue 100% (IC 95% 72 a 100), para el genotipo 3, la RVS12 fue 92% (IC 95% 62 a 100) y para el genotipo 4, la RVS12 fue 100% (IC 95% 48 a 100). Además, la RVS12 se logró en todos los pacientes con cirrosis (n=19; 100%).

##### **Glecaprevir/Pibrentasvir:**

- Se seleccionó el EC de Rockstroh (2018)(97), quien realizó un estudio multicéntrico con diseño *open label*, en pacientes que tenían infección crónica de VHC genotipo 1 al 6 y coinfección con VIH, comparó el uso de Glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis compensada (n=137) [(F0 a F1= 120; 88%), (F2=2; 1%), (F3=15; 11%)] versus Glecaprevir/pibrentasvir durante 12 semanas (n=16) en pacientes con cirrosis compensada (F4 =16; 100%).
- El desenlace principal fue RV12. Se encontró que la RVS12 fue del 98% (IC95% 95,8 a 100), en la evaluación por grupos, los pacientes sin cirrosis tratados durante 8 semanas tuvieron una RVS12 del 100% (IC95% 97,3 a 100) y los pacientes con cirrosis compensada tratados durante 12 semanas fue del 93% (IC95% 70,2 a 98,8). Según el estadio de fibrosis hepática, los pacientes con estadio F3 tuvieron una RVS12 de 93% (70,2 a 98,8) y en pacientes con estadio F4, RV12 de 88% (IC95% 64 a 96,5).

##### **Daclastavir /Sofosbuvir:**

- Se seleccionó el EC de Wyles (2015)(93), quién realizó un estudio con diseño *open label* para evaluar el uso de Daclastavir y Sofosbuvir durante 12 semanas (n=101) y 8 semanas (n=50) en pacientes con VIH e infección crónica de VHC de genotipo 1 a 4.
- En los pacientes con estadio F2, la RVS12 con un tratamiento de 12 semanas fue 100% (IC 95% 69,2 a 100) y a las 8 semanas fue 50% (IC 95%

1,3 a 98,7), en los pacientes con estadio F3, la RVS12 a las 12 semanas fue 100% (IC 95% 82,4 a 100) y a las 8 semanas fue 75% (IC 95% 34,9 a 96,8); y en los pacientes con estadio F4, la RVS12 a las 12 semanas fue 95,5% (IC 95% 77,2 a 99,9) y a las 8 semanas fue 73,3% (IC 95% 44,9 a 92,2).

- En los pacientes con genotipo 1a, la RVS12 a las 12 semanas fue 95,8% (IC 95% 88,1 a 99,1) y a las 8 semanas fue 80% (IC 95% 63,1 a 91,6); en los pacientes con genotipo 1b, la RVS12 a las 12 semanas fue 100% (IC 95% 73,5 a 100) y a las 8 semanas fue 50% (IC 95% 11,8 a 88,2); pacientes con genotipo 2, la RVS12 a las 12 semanas fue 100% (IC 95% 71,5 a 100) y a las 8 semanas fue 83,3% (IC 95% 35,9 a 99,6); pacientes con genotipo 3, la RVS12 a las 12 semanas fue 100% (IC 95% 54,1 a 100) y a las 8 semanas fue 66,7% (IC 95% 9,4 a 99,2); y pacientes con genotipo 4, la RVS12 a las 12 semanas fue 100% (IC 95% 71,5 a 100).
- En resumen, los pacientes con cirrosis la RVS12 fue del 92% (n=22/24) y en pacientes sin cirrosis fue del 98% (n=122/124).

#### **Elbasvir/Grazoprevir:**

- Se seleccionó el EC de Rockstroh (2015)(98), quién realizó un estudio de fase 3 con diseño *open label* y de un solo brazo que evaluó el efecto de Elbasvir con Grazoprevir durante 12 semanas (n=218) en pacientes con infección de VIH e infección crónica de VHC genotipo 1 al 6 con y sin cirrosis.
- El desenlace principal fue RVS12. Se encontró que la RVS12 fue 96,3% (IC 95% 92,9 a 98,4). En los pacientes con cirrosis, la RVS12 fue 100% (IC95% 90 a 100) y sin cirrosis; 95,6% (IC95% 91,6 a 98,1).
- Según el tipo de genotipo, para el genotipo 1a, la RV12 fue 94,4% (IC95% 84,5 a 99,4); para el genotipo 1b, la RV12 fue 95,5% (IC95% 84,5 a 99,4); para el genotipo 4, la RV12 fue 96,4% (IC95% 81,7 a 99,9).

#### **Sofosbuvir/Ledipasvir:**

- Se encontró el EC de Naggie (2015)(99), quien realizó un estudio multicéntrico, *open label* de un solo brazo que evaluó la eficacia de sofosbuvir y ledipasvir durante 12 semanas en pacientes con infección de VIH e infección crónica de VHC genotipo 1 y 4; con y sin cirrosis. La población no se especifica el estadio de la fibrosis hepática, solo menciona los pacientes que tienen cirrosis (n=67/335), se consideró que un paciente con VIH y VHC ya presentan algún grado de fibrosis hepática.
- El desenlace principal fue RVS12. Se encontró que la RVS12 fue 96% (IC 95% 93 a 98) en el grupo de intervención. Según el tipo de genotipo, para el genotipo 1a la RVS12 fue 96% (IC 95% 92,8 a 98,1), para el genotipo 1b la RVS12 fue 96,1% (IC95% 89 a 99,2), para el genotipo 4, la RVS12 fue 100% (IC 95% 63,1 a 100). Además, los pacientes con cirrosis

tuvieron una RVS12 94% (IC95% 85,4 a 98,3) y los que no tuvieron cirrosis la RVS12 fue 96,6% (IC95% 93,7 a 98,5).

**Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir:**

- El EC de Sulkowski (2015)(100) usó un diseño *open label* de un solo brazo para evaluar el uso de Viekira durante 12 semanas (n=31), versus el mismo esquema durante 24 semanas (n=32), en pacientes con infección VIH e infección crónica de VHC genotipo 1 con y sin cirrosis. El desenlace principal fue RVS12. Se encontró que la RVS12 fue del 94% (IC 95% 79 a 98) en el grupo tratado durante 12 semanas y de 91% (IC 95% 76 a 97) en el grupo de 24 semanas.

**Efectos adversos:**

**Sofosbuvir/Velpatasvir:**

- El EC de Wyles (2017)(96), reportó que 71% (n=75) de los pacientes presentaron al menos un efecto adverso leve, los más comunes fueron fatiga (n=23; 25%), dolor de cabeza(n=14; 13%), infección del tracto respiratorio superior (n=9; 8%), artralgia (n=8; 8%), diarrea(n=8; 8%), insomnio (n=7; 7%) y náuseas (n=7; 7%).
- Solo dos pacientes (2%) reportaron un efecto adverso grave (parálisis del nervio radial y sepsis e infección del tracto urinario)). Dos pacientes suspendieron el tratamiento, el primero que presentó sepsis e infección del tracto urinario y otro paciente (hombre no cirrótico de VHC genotipo 3a) debido a un episodio de vómitos en el día 4 de tratamiento. Sin embargo, esto no estuvo asociado al tratamiento administrado.

**Glecaprevir/Pibrentasvir:**

- El EC de Rockstroh (2018)(97), presentó una tasa de eventos adversos serios (dolor abdominal, fibrilación auricular, infarto agudo al miocardio, transaminasas elevadas y lipasas elevadas) relacionados a la intervención, presentándose en 3 pacientes (2%) del grupo de 8 semanas y un paciente (6%) del grupo de 12 semanas. No se reportó ningún paciente que haya discontinuado el tratamiento.

**Daclastavir /Sofosbuvir:**

- El EC de Wyles (2015)(93), presentó una tasa de eventos adversos serios (dolor abdominal, transaminasas elevadas, infarto agudo de miocardio, presíncope, síncope más crisis hipertensiva, fibrilación auricular y lipasas elevadas) relacionados a la intervención, 0% (0 casos) en el grupo de 8 semanas y de 1% (1 caso) en el de 12 semanas. No se reportó ningún paciente que haya discontinuado el tratamiento.

**Elbasvir/Grazoprevir:**

- El EC de Rockstroh (2015)(98), reportó eventos adversos serios presentó una tasa de eventos adversos serios (dolor abdominal, transaminasas elevadas y lipasas elevadas) relacionados a la intervención, de 1% (2

caso) en el grupo de intervención. No se reportó ningún paciente que haya descontinuado el tratamiento.

**Sofosbuvir/Ledipasvir:**

- El EC de Naggie (2015)(99), presentó una tasa de eventos adversos serios (diarreas, trombosis de vena portal, artralgia, infecciones del tracto respiratorio, sepsis, transaminasas elevadas y lipasas elevadas) relacionados a la intervención, de 2% (8 casos). No se reportó ningún paciente que haya descontinuado el tratamiento.

**Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir:**

- El EC de Sulkowski (2015)(100), presentó una tasa de eventos adversos leves a moderados (dolor abdominal, transaminasas elevadas y lipasas elevadas) relacionados a la intervención, de 3% (1 caso) en el grupo de 12 semanas y de 3% (1 caso) en el de 24 semanas. No se reportó ningún paciente que haya descontinuado el tratamiento.

**De la evidencia a la Recomendación**

**Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:**

- En base a la evidencia, los diferentes tratamientos demostraron que, en pacientes con VHC/VIH que presentaron algún estadio de fibrosis hepática (F2, F3) y cirrosis (F4), las RVS12 fueron altas; sin embargo, algunos de los tratamientos no especificaron la RVS12 según el tipo de estadio de fibrosis hepática, y en los que, si se realizó, el número de pacientes con cirrosis fue bajo. Además, se evidenció que los tratamientos pangenotípicos evidenciaron una alta respuesta virológica sostenida a las 12 semanas.
- El tratamiento de Sofosbuvir (400 mg) y Velpatasvir (100mg) durante 12 semanas presentan:
- Alta tasa de RVS12 (calidad de la evidencia: muy baja, ver anexo N°4).
- Similar tasa de eventos adversos (calidad de la evidencia: muy baja).
- **Conclusión:**
- Sofosbuvir/Velpatasvir presenta el mejor balance de riesgo/beneficio (calidad de la evidencia: **muy baja**).
- Se evidenció que el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas proporciona un tratamiento simple, seguro y efectivo para estos pacientes.

**Valoración de los desenlaces por los pacientes:**

- El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

**Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** los pacientes/familiares preferirían el uso de Sofosbuvir/Velpatasvir por 12 semanas debido a que se administra en una sola

dosis al día permitiendo una mejor adherencia al tratamiento. Además, considerar que este grupo de pacientes se encuentra polimedicado por la terapia antirretroviral.

**Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** Los médicos especialistas aceptarían con facilidad el uso del esquema de Sofosbuvir/Velpatasvir por 12 semanas, debido a la evidencia que respalda esta decisión.

**Factibilidad:** El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** El uso del esquema Sofosbuvir/Velpatasvir es factible si se asegura la disponibilidad en el petitorio de medicamentos de la institución. Los insumos necesarios para su administración y un personal capacitado para seguimiento están presentes en los hospitales de tercer nivel de la institución.

**Uso de recursos:** El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** Según el análisis de costo/efectividad el tratamiento con Sofosbuvir/Velpatasvir de todos los tratamientos pangénóticos es que el que evidencia un mejor aprovechamiento de los recursos económicos(91).

**Dirección y fuerza de la recomendación:**

**Dirección de la recomendación:** Según el análisis realizado y considerando que la prescripción de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas presenta una alta tasa de respuesta viral sostenida a las 12 semanas y similar tasa de eventos adversos a los otros medicamentos; se decidió formular una recomendación **a favor del uso** de sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas.

**Fuerza de la recomendación:** Considerando que a pesar de la certeza de la evidencia es muy baja, el tratamiento de sofosbuvir/velpatasvir es una intervención aceptable por pacientes y especialistas. Además, permite un mejor aprovechamiento de los recursos económicos debido a reduce los costos presupuestales a largo plazo y su implementación es moderadamente factible. Por este motivo, el GEG decidió emitir una recomendación **fuerte**.

**Justificación de los puntos de buena práctica clínica**

- El GEG-Local consideró importante mencionar que el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir puede prescribirse con la mayoría de los antirretrovirales. Sin embargo, está contraindicado con los siguientes antirretrovirales: efavirenz, nevirapina, etravirina; debido a que estos fármacos son inductores enzimáticos, lo que produce una disminución de la fracción libre plasmática de velpatasvir en un 50% (101-103).
- En pacientes que tienen enfermedad renal el tratamiento de Grazoprevir/Elbasvir es el más indicado; sin embargo, el tratamiento con Grazoprevir/Elbasvir no debe ser prescrito con antirretrovirales como efavirenz, etravirina y nevirapina, debido a que éstos son inductores enzimáticos (proteínas CYP3A y P-gp), produciendo una disminución marcada de la concentración plasmática de ambos AAD. Además,

Grazoprevir/Elbasvir están contraindicados cuando se combinan con fármacos que son inhibidores potentes de la enzima CYP3A (inhibidores de la proteasa) ni con inhibidores de OATP1B1 (cobicistat), debido a que aumentan las concentraciones plasmáticas de los AAD(102).

- En los pacientes que tienen cirrosis compensada y que están prescritos con ribavirina en su tratamiento, la administración de ribavirina con didanosina no debe prescribirse, debido a que producen toxicidad mitocondrial con hepatomegalia y esteatosis; así también, pancreatitis y acidosis láctica. Además, el uso combinado de ribavirina y zidovudina disminuye los niveles de hemoglobina, aumentando las tasas de anemia. Por último, la ribavirina no debe emplearse con la estavudina debido a que incrementa el riesgo de toxicidad mitocondrial(101-103).
- Los pacientes que están prescritos con un tratamiento combinado con AAD (sofosbuvir/velpatasvir) y tratamiento antirretroviral (tenofovir disoproxil fumarato) con un potenciador farmacocinético (cobicistat o ritonavir), el velpatasvir aumenta los niveles de tenofovir; esta combinación requiere de una monitorización de la función renal y debe evitarse en aquellos pacientes con un TFGe <60 ml/min. El tratamiento con tenofovir alafenamida puede ser una alternativa al tenofovir disoproxil fumarato durante el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir para pacientes que toman cobicistat o ritonavir como parte de su tratamiento antirretroviral(101, 103).

**Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

**Recomendación:**

- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC (F2 a F4) y con coinfección por VIH; se recomienda tratar de la misma manera que los pacientes sin VIH, siguiendo las recomendaciones antes mencionadas según antecedente de tratamiento previo, enfermedad renal crónica y estatus de cirrosis.

**Recomendación fuerte a favor**

**Calidad de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)**

**Puntos de buena práctica clínica:**

- El tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir puede prescribirse con la mayoría de los antirretrovirales. Sin embargo, está contraindicado con los siguientes antirretrovirales: efavirenz, nevirapina, etravirina.
- El Tratamiento con Grazoprevir/Elbasvir no debe ser prescrito con cobicistat, efavirenz, etravirina, nevirapina, ni con algún inhibidor de proteasa.
- La Ribavirina no debe ser empleado con los siguientes fármacos: didanosina, estavudina, ni zidovudina.  
Debido a que la terapia de sofosbuvir/velpatasvir aumenta los niveles de tenofovir. Esto significa que los pacientes con un régimen farmacológico que contenga fumarato de tenofovir disoproxil deben ser monitoreados por los eventos adversos renales.

**PICO 4.8.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y coinfección VHB, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?**

**Conceptos previos**

La infección crónica por VHC comparte prácticamente las mismas vías de transmisión que el VHB, salvo algunas diferencias. Además, ambos tipos de infección comparten factores de riesgo de infección y de progresión a la cronicidad. Es por ello, que la coinfección de VHB y VHC no es para nada inusual. Se ha evidenciado además que la coinfección podría acelerar la progresión hacia cirrosis, hepatocarcinoma y las complicaciones asociadas a la infección crónica. Por otra parte, se ha reportado que el inicio de la terapia con antivirales de acción directa para VHC tiene un efecto sobre la reactivación del VHB(104).

**Justificación de la pregunta:**

En el manejo de la infección crónica por VHC, los pacientes con coinfección de VHB, presenta un gran desafío en el manejo debido a la posibilidad de activación de la infección por VHB, e incrementando del riesgo de una hepatitis fulminante. Debido a ello, no se tiene un consenso general sobre el esquema terapéutico a usarse en este grupo de pacientes. Por ese motivo se incluyó esta sub pregunta en la presente GPC, para seleccionar la opción terapéutica más eficaz y segura en estos pacientes.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.8	Pacientes con coinfección de VHB e infección crónica por el VHC.	Sofosbuvir/Velpatasvir Glecaprevir/Pibrentasvir Daclatasvir/Sofosbuvir Elbasvir/Grazoprevir Sofosbuvir/Ledipasvir Paritaprevir + Ombitasvir + Ritonavir + Dasabuvir	<ul style="list-style-type: none"> <li>● RVS12 y RVS24</li> <li>● Morbilidad o mortalidad relacionada a cirrosis o VHC.</li> <li>● Efectos adversos</li> <li>● Falla virológica</li> <li>● Recaída</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

No se encontró ninguna RS de ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la terapia con DAA en pacientes con coinfección VHB y VHC. Por tal motivo el GEG-Local decidió ampliar la búsqueda incluyendo RS que evalúen la seguridad del uso de esta terapia en dichos pacientes en estudios observacionales.

Se encontró la RS de Chen (2017)(105) que evaluó la tasa de reactivación del VHB en pacientes con la coinfección VHB y VHC.

A continuación, se resumen las características de las RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Chen (2017)	12	21 septiembre 2016	17 estudios observacionales	• Tasa de reactivación de VHB.

### Resumen de la evidencia:

#### Tasa de reactivación de VHB:

- Para este desenlace se contó con una RS: Chen (2017) la cual se tomó como referencia para resolver la pregunta.
- Resumen de la evidencia:
  - La RS de Chen (2017) realizó una revisión sistemática de estudios observacionales (n=1621) sobre la tasa de reactivación del VHB. Se halló una tasa de reactivación de 24% (IC 95% 19 a 30) en pacientes con infección crónica de VHB. Asimismo, una tasa de 1.4% (IC 95% 0.8 a 2.4) en pacientes con infección resuelta.

### De la evidencia a la Recomendación

#### **Balace beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:**

- El uso de AAD en pacientes con coinfección de VHB y VHC:
  - Los estudios reportan que la coinfección no altera la eficacia de los AAD.
  - En pacientes portadores crónicos del VHB, puede provocar la reactivación del VHB, sin embargo es algo poco frecuente. Tasa alta de recurrencia de reactivación del VHB.
- **Conclusión:** Con la evidencia actual, el balance riesgo beneficio favorece el uso de los AAD. Sin embargo, la información disponible indica la posibilidad de reactivación del VHB (calidad de la evidencia: **muy baja**).

#### **Valoración de los desenlaces por los pacientes:**

- El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

#### **Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** los pacientes/familiares preferirían el uso de Sofosbuvir/Velpatasvir por 12 semanas debido a que se administra en una sola dosis al día permitiendo una mejor adherencia al tratamiento y además porque la RVS12 es similar que en las otras condiciones clínicas.

#### **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** Los médicos especialistas aceptarían con facilidad el uso del esquema de Sofosbuvir/Velpatasvir por 12 semanas, debido a la evidencia que respalda esta decisión en este tipo de subpoblación.

**Factibilidad:** El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** El uso del esquema Sofosbuvir/Velpatasvir es factible si se asegura la disponibilidad en el petitorio de medicamentos de la institución. Los insumos necesarios para su administración y un personal capacitado para seguimiento están presentes en los hospitales de tercer nivel de la institución.

**Uso de recursos:** El GEG-Local consideró que:

**Conclusión:** Según el análisis de costo/efectividad el tratamiento con Sofosbuvir/Velpatasvir de todos los tratamientos pangenotípicos es que el que evidencia un mejor aprovechamiento de los recursos económicos.

**Dirección y fuerza de la recomendación:**

**Dirección de la recomendación:** Según el análisis realizado y considerando que la prescripción de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas presenta una alta tasa de respuesta viral sostenida a las 12 semanas y similar tasa de eventos adversos a los otros medicamentos; se decidió formular una recomendación **a favor del uso** de sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas.

**Fuerza de la recomendación:** Considerando que a pesar de la certeza de la evidencia es muy baja, el tratamiento de sofosbuvir/velpatasvir es una intervención aceptable por pacientes y especialistas. Además, permite un mejor aprovechamiento de los recursos económicos debido a reduce los costos presupuestales a largo plazo y su implementación es moderadamente factible. Por este motivo, el GEG decidió emitir una recomendación **fuerte**.

**Justificación de punto de buena práctica clínica**

- El GEG-Local consideró que todos los pacientes deben someterse a pruebas de coinfección por VHB antes del inicio de la terapia debido a que se ha informado sobre la reactivación de la infección por VHB, en algunos casos con hepatitis fulminante, en pacientes que reciben terapia antiviral de acción directa. Ello fue reportado por la RS realizada por Chen et al. (105) donde se describe que la reactivación del VHB ocurre antes y es clínicamente más significativa en pacientes con VHC coinfectados con VHB oculto que son tratados con antivirales de acción directa pangenotípicos orales. Se desconoce el mecanismo detrás de la reactivación del VHB con el tratamiento del VHC. Una teoría descrita por Balagopal et al.(106) es que la infección por el VHC produce una respuesta inmune innata del huésped que afecta el control de la replicación del VHB y este se interrumpe con la terapia.
- El GEG-Local consideró importante mencionar que en pacientes con co-infección de VHB/VHC que tengan cirrosis con ADN de VHC detectable, se debe iniciar tratamiento para VHB antes o en simultáneo al tratamiento de VHC. Ello sobre la base de la Guía Americana de Enfermedades Infecciosas (*IDSA* por sus siglas en inglés)(107). Los esquemas de elección para la infección por VHB serán entecavir con tenofovir alafenamida o entecavir con tenofovir disoproxil fumarato. Estos tratamientos han dado evidencia de eficacia y seguridad similares en poblaciones

con coinfección VHC/VHB y cirrosis, aunque la evidencia existente solo brinda información de estudios observacionales(108).

- De igual forma, el GEG-Local consideró que en pacientes con co-infección de VHB/VHC sin cirrosis con HBsAg positivo se debe tomar un ADN basal de VHB y se debe dar tratamiento cuando haya evidencia de reactivación. Según la RS de Paul et al.(104) la reactivación del VHB en pacientes con HBsAg positivo, anti-HBc positivo se define con uno de los siguientes criterios: (i) un aumento  $\geq 2$  log (100 veces) en el ADN del VHB en comparación con el nivel basal, (ii) ADN del VHB  $\geq 3$  log (1,000) UI/mL en un paciente con un nivel previamente indetectable (ya que los niveles de ADN del VHB fluctúan), o (iii) ADN del VHB  $\geq 4$  log (10,000) UI/ml si el nivel de referencia no está disponible.
- Por otra parte, el GEG-local consideró que en pacientes con coinfección VHB/VHC sin cirrosis con HBsAg negativo y anti-VHBc positivo se debe considerar la monitorización de transaminasas cada 4 semanas y se debe solicitar ADN viral en caso de elevación de estas en dos veces su valor normal considerando las recomendaciones de los expertos en la guía IDSA para VHC 2018(107). Según la RS de Paul et al.(104), para los pacientes con HBsAg negativo y anti-HBc positivo se considerará como reactivación a por lo menos a uno de los siguientes criterios: (i) el ADN del VHB es detectable o (ii) se produce una seroconversión inversa del HBsAg (reactivación del HBsAg).

#### Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

##### Recomendación:

- En pacientes con coinfección de VHB/VHC, se recomienda usar los esquemas antes mencionados según antecedente de tratamiento previo, enfermedad renal crónica y estatus de cirrosis.

##### Recomendación Fuerte a favor

**Certeza de la evidencia: Muy Baja ( $\oplus\ominus\ominus\ominus$ )**

##### Puntos de buena práctica clínica:

- En todos los pacientes con infección de VHC, se debe realizar pruebas de VHB por riesgo de activación de este último, ante el uso de antivirales de acción directa para VHC.
- En pacientes con coinfección de VHB/VHC con cirrosis, administrar terapia dual para VHB en caso tenga ADN de VHB detectable.
- En pacientes con coinfección de VHB/VHC sin cirrosis con HBsAg positivo, monitorizar ADN de VHB cada 4 a 8 semanas, y dar tratamiento para VHB en caso de reactivación.
- En pacientes con coinfección de VHB/VHC sin cirrosis con anti-VHBc positivo, monitorizar transaminasas cada cuatro semanas y solicitar ADN viral en caso de elevación dos veces del valor normal y antígeno de superficie positivo.