



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

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



### DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 008-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020 EFICACIA Y SEGURIDAD DE SOFOSBUVIR/VELPATASVIR EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO, CON GRADO DE FIBROSIS HEPÁTICA F0 Y F1, Y CON COINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

*Febrero, 2020*



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

## EQUIPO REDACTOR:

1. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (e) - IETSI-EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
3. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.



## REVISOR CLÍNICO:

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

## CONFLICTO DE INTERÉS

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

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

## CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C sin tratamiento sistémico previo, con grado de fibrosis hepática F0 y F1, y con coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AAD	Antivirales de Acción Directa
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
CP	Child-Pugh
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IDSA	Infectious Diseases Society of America
MA	Meta-análisis
MTS	Mejor terapia de soporte
OMS	Organización Mundial de la Salud
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RVS	Respuesta virológica sostenida
SOF/VEL	Sofosbuvir/Velpatasvir
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
TARV	Terapia antirretroviral



## CONTENIDO

<b>I.</b>	<b>RESUMEN EJECUTIVO</b> .....	<b>5</b>
<b>II.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
	A. ANTECEDENTES .....	10
	B. ASPECTOS GENERALES .....	11
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SOFOSBUVIR/VELPATASVIR.....	13
<b>III.</b>	<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>15</b>
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	15
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	16
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>17</b>
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	18
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	19
	i. Guías de práctica clínica.....	19
	ii. Ensayos clínicos .....	21
<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>30</b>
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>36</b>
<b>VII.</b>	<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>39</b>
<b>VIII.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>40</b>
<b>IX.</b>	<b>ANEXO</b> .....	<b>43</b>
	ANEXO N. ° 1: CONDICIONES DE USO .....	43
<b>X.</b>	<b>MATERIAL SUPLEMENTARIO</b> .....	<b>44</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- En el Perú, los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) con coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (coinfección VIH/VHC) representan alrededor del 1 % al 4 % de la población total de los pacientes seropositivos para el VIH. Los pacientes con la coinfección VIH/VHC presentan una progresión más rápida de daño hepático (i. e. fibrosis hepática o cirrosis) que aquellos con infección única con el VHC, por lo cual, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sugerido la priorización de los tratamientos antivirales en el primer grupo de pacientes.
- Para el tratamiento de pacientes con la coinfección VIH/VHC, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con diversos medicamentos de terapia antiretroviral (TARV) para el VIH. Además, el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 aprobó el uso de los agentes antivirales de acción directa (AAD) de segunda generación, tal como el régimen de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), para el tratamiento de los pacientes con infección crónica por el VHC asociado a fibrosis hepática igual o mayor a F2<sup>1</sup>, la cual incluye a los pacientes con coinfección con el VIH (según la Guía de Práctica Clínica N.º 31-2019-IETSI). Mientras tanto, para el manejo de los pacientes adultos con la coinfección VIH/VHC en etapas tempranas de fibrosis hepática (F0 y F1) sólo se les ofrece la mejor terapia de soporte (MTS) de manera adicional a la TARV. Así, los especialistas solicitaron la aprobación del uso de SOF/VEL, como alternativa a la MTS, para el tratamiento de los pacientes con infección crónica del VHC sin tratamiento sistémico previo, con grado de fibrosis hepática F0 y F1, más coinfección por el VIH (denominados pacientes con la coinfección VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico previo), bajo la hipótesis de que dicho grupo se beneficiaría de la misma manera que aquellos pacientes con fibrosis hepática igual o mayor a F2.
- En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo la evaluación del uso de SOF/VEL, en comparación con la MTS, en los pacientes con la coinfección VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico previo.

<sup>1</sup> La medición de la cantidad de fibrosis se clasifica en cinco estadios: (i) F0: ninguna cicatrización (ninguna fibrosis); (ii) F1: cicatrización mínima; (iii) F2: ha ocurrido cicatrización y se extiende fuera del área del hígado (fibrosis significativa); (iv) F3: la fibrosis se propaga y forma puentes con otras áreas hepáticas fibróticas (fibrosis grave); (v) F4: cirrosis o cicatrización avanzada (Pavlov et al., 2015).

- Luego de una búsqueda sistemática de la literatura hasta enero del 2020, se incluyó una guía de práctica clínica (GPC) elaborada por *American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America (AASLD-IDSA)* de Estados Unidos y el ensayo clínico de fase III de un solo brazo de Wyles et al., 2017. No obstante, no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que ayuden a responder directamente a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen. Considerando que la evidencia disponible a la fecha sugiere que los pacientes con la coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo presentan una respuesta similar a SOF/VEL, en términos de la respuesta viral sostenida (RVS) y de eventos adversos, que los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH y sin tratamiento sistémico previo (Liu et al., 2018), para el presente dictamen se incluyó como evidencia indirecta el ECA *pivotal* de fase III denominado ASTRAL-1, que evaluó la eficacia y seguridad de SOF/VEL vs. placebo en los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH.
- En general, el panel de la GPC de AASLD-IDSA recomienda el uso de SOF/VEL como alternativa de tratamiento para los pacientes comprendidos en la pregunta PICO. En específico, dicha GPC recomienda priorizar el tratamiento antiviral en todos los pacientes con la coinfección VIH/VHC de manera independiente del grado de fibrosis hepática, y no recomienda el uso de la MTS como tratamiento alternativo. La GPC de AASLD-IDSA basó sus recomendaciones en los resultados del estudio de Wyles et al., 2017, el cual se pasará a discutir a continuación.
- El estudio de Wyles et al., 2017 es un ensayo clínico no controlado, no aleatorizado, de fase III, de un solo brazo, llevado a cabo en 17 centros en Estados Unidos, que fue financiado por el laboratorio que manufactura SOF/VEL (*Gilead Sciences*). Dicho estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de un esquema de 12 semanas de SOF/VEL 400/100 mg (Eplclusa®) en un grupo de pacientes adultos con la coinfección VIH/VHC. No agruparon a los pacientes según el grado de fibrosis hepática ni según el antecedente de tratamiento sistémico previo. El estudio de Wyles et al., 2017 mostró que, de la población total del estudio, el 95 % alcanzó una respuesta viral sostenida (RVS, estado por el cual no se detecta carga viral del VHC en el suero) luego de 12 semanas de seguimiento (RVS12), y el 2 % presentó recaída virológica (estado por el cual, luego de haber culminado el tratamiento y de tener una carga viral de VHC indetectable, se vuelve detectable). Asimismo, sólo se presentaron eventos adversos (EA) serios y discontinuación del tratamiento por EA en el 2 % de la población total del estudio, respectivamente. No obstante, dado que el estudio de Wyles et al., 2017 contó con un diseño no comparativo, dichos resultados tienen una naturaleza exploratoria y preliminar, que debe servir para



generar hipótesis para futuras investigaciones, porque existirían una serie de factores de confusión no controlados (e. g. la mayoría de pacientes incluidos presentaba una buena función hepática y un subgrupo de pacientes usó previamente esquemas antivirales) que limitan su interpretación. En consecuencia, con la evidencia procedente del estudio de Wyles et al., 2017 no es posible establecer con solidez la eficacia y seguridad comparativa entre SOF/VEL y la MTS en la población de interés del presente dictamen preliminar.

- El ECA de fase III ASTRAL-1 es un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, y financiado por el laboratorio que manufactura SOF/VEL (*Gilead Sciences*), que se aproxima indirectamente a lo planteado en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Este estudio comparó el uso de un esquema de 12 semanas de SOF/VEL 400/100 mg vs. placebo en 740 pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH. La aleatorización a los grupos de tratamiento se desarrolló en una proporción de 5:1 y de manera estratificada según el genotipo viral y la presencia de cirrosis. El desenlace principal fue la RVS12 (RVS a la semana 12), los desenlaces secundarios fueron la falla virológica y la evaluación de los principales desenlaces de seguridad. Cabe indicar que, de la población total del estudio, el 68 % no había presentado tratamiento sistémico previo, mientras que no se detallaron la proporción de pacientes con los grados F0 y F1 de fibrosis hepática.
- El ECA ASTRAL-1 ha mostrado un beneficio neto con SOF/VEL, respecto a placebo en los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH. En vista que, sus resultados mostraron notables diferencias de SOF/VEL respecto a placebo en cuanto a la RVS12 (99 % vs. 0 %) y falla virológica (1 % vs. 100 %), mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los EA totales (77 % vs. 78 %), EA serios (2 % vs. 0 %) y discontinuación del tratamiento por EA (<1 % vs. 2 %), en la población total del estudio. Si bien hubo amenazas a la validez interna del estudio, como el hecho de que el total de pacientes infectados con el genotipo 5 del VHC (n=35) fueron incluidos directamente al grupo SOF/VEL sin aleatorización, se tiene que el desenlace RVS12 es un desenlace objetivo, lo que le confiere más confiabilidad a la interpretación de los resultados. Además, se tiene que la mayoría de la población no había usado algún tratamiento sistémico previo contra el VHC. En consecuencia, se cuenta con evidencia de calidad que muestra un beneficio neto con SOF/VEL respecto al placebo (MTS) en los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH y sin tratamiento sistémico previo. Dado que la evidencia muestra que los pacientes con infección crónica por el VHC con VIH tienen una respuesta similar al tratamiento con SOF/VEL que los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH, podemos concluir que SOF/VEL también



produciría un beneficio neto respecto al placebo (MTS) en los pacientes con la coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo.

- En cuanto a la evidencia respecto al tratamiento de pacientes con un grado de fibrosis hepática F0-F1, cabe resaltar que los estudios evaluados no realizaron análisis por subgrupos preestablecidos que permitan extrapolar los resultados para la población específica de la PICO del presente dictamen (grado de fibrosis hepática F0 y F1). Asimismo, es importante destacar que la OMS ha dejado de recomendar la priorización del tratamiento en aquellos pacientes con infección crónica por el VHC con fibrosis hepática F2 a F4 en el 2014, para incluir a todos los pacientes con infección crónica por el VHC, independiente del grado de fibrosis hepática, en el 2018. En ese sentido, para este dictamen, los resultados de los estudios incluidos se pueden extrapolar a toda la población de pacientes con infección crónica por el VHC, sin tratamiento sistémico previo, independiente del grado de fibrosis hepática.
- Respecto a la relevancia clínica del desenlace RVS12 para la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, si bien este desenlace subrogado no ha mostrado predecir un desenlace clínicamente relevante en el tratamiento de los pacientes con infección crónica por el VHC como la sobrevida global, la calidad de vida y la progresión a hepatocarcinoma o cirrosis, el IETSI comparte la posición de la OMS y de diversas agencias internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias, las cuales aceptan a la RVS como desenlace final para evaluar la eficacia de los tratamientos antivirales contra el VHC, basados en la plausibilidad biológica<sup>2</sup> (el hecho de reducir la carga viral hasta hacerla indetectable conllevaría a impedir el daño del tejido hepático) y en la existencia de evidencia que sugiere que el inicio del uso de medicamentos antivirales se ha correlacionado con cambios en la epidemiología del cáncer hepático y del trasplante hepático, los cuales son desenlaces de largo plazo.
- En resumen, se cuenta con los siguientes argumentos técnicos para aprobar el uso de SOF/VEL en la población de interés del presente dictamen preliminar: 1) la evidencia indirecta procedente del ECA ASTRAL-1 sugiere un balance riesgo beneficio favorable para SOF/VEL en comparación con la MTS en los pacientes con coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo. 2) Los documentos revisados en este dictamen no generan recomendaciones para la población de interés de manera diferenciada según el grado de fibrosis; además dentro de las recomendaciones de OMS 2018 se sugiere priorizar el inicio de tratamiento para



<sup>2</sup> Plausibilidad biológica, se refiere a la existencia de un modelo biológico (leyes o procesos) que explique la asociación de dos variables determinadas. Tal plausibilidad esta sujeta al nivel de conocimiento de cada época.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 008-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SOFOSBUVIR/VELPATASVIR EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C SIN  
TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO, CON GRADO DE FIBROSIS HEPÁTICA F0 Y F1, Y CON COINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA

pacientes con la coinfección VIH/VHC, independientemente del grado de fibrosis hepática. 3) Actualmente los pacientes con coinfección VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico solo tienen disponible la MTS, pero no se cuenta un tratamiento específico para la condición clínica descrita (vacío terapéutico).

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de SOF/VEL para los pacientes adultos con infección crónica por el VHC sin tratamiento sistémico previo, con grado de fibrosis hepática F0 y F1 y con coinfección por el VIH, según lo establecido en el Anexo N° 1.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), comparado con la mejor terapia de soporte (MTS) en pacientes con la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), sin tratamiento sistémico previo, con grado de fibrosis hepática F0 y F1 y con coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Así, el Dr. Ronald Guzmán Ramos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, en concordancia con la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico SOF/VEL no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial:

**Tabla 1. Pregunta PICO presentada por la Red Prestacional Sabogal:**

<b>P</b>	Paciente con infección crónica por el virus de la hepatitis C con nivel de fibrosis F0, F1, coinfectado con VIH, sin tratamiento previo.
<b>I</b>	Sofosbuvir/velpatasvir
<b>C</b>	Sin comparador
<b>O</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cura clínica</li> <li>2. Mejorar la sobrevida</li> <li>3. Evitar progresión a hepatocarcinoma</li> <li>4. Evitar progresión a cirrosis</li> </ol>

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con el médico gastroenterólogo Dr. César Alberto García Delgado del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo técnico del IETSI-EsSalud. Esta reunión ayudó en la formulación de la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad de la paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente, para disminuir el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

**Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista:**

<b>P</b>	Paciente adulto con infección crónica por el virus de la hepatitis C sin tratamiento sistémico previo, con grado de fibrosis hepática F0 y F1, y con coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana.
<b>I</b>	Sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg
<b>C</b>	Mejor terapia de soporte
<b>O</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas<sup>a</sup></li> <li>2. Falla virológica<sup>b</sup></li> <li>3. Recaída virológica<sup>c</sup></li> <li>4. Mortalidad</li> <li>5. Calidad de vida</li> <li>6. Eventos adversos</li> </ol>

<sup>a</sup> Estado indetectable de la carga viral del VHC en suero (e. g. < 15 UI/mL) durante un período de tiempo de seguimiento de 12 semanas luego del tratamiento antiviral.

<sup>b</sup> Falla del aclaramiento viral (incapacidad de volverse indetectable) durante el tratamiento antiviral.

<sup>c</sup> Estado por el cual, luego de haber terminar el tratamiento y de tener carga viral de VHC indetectable, se vuelve detectable luego de un periodo de seguimiento, entre los que más frecuentemente se usa a las 12 semanas.

## B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales sobre la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se detallan a profundidad en los Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 y N° 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, respectivamente. Brevemente, es conocido que a nivel mundial existen alrededor de 37 millones de personas seropositivas para el VIH, de las cuales, el 2.4 % (rango intercuartil [RIQ] 0.8 a 5.8) presentan adicionalmente infección crónica por el VHC (coinfección VIH/VHC) (Platt et al., 2016). En Latinoamérica, la prevalencia de coinfección de VIH/VHC varía entre 0.8 % a 58.5 % (media 17.37 %, mediana 10.91 %) en las personas seropositivas para el VIH, con las cifras más altas reportadas en Argentina y Brasil, y las más bajas reportadas en Venezuela y Colombia (Tengan et al., 2016). En el Perú, los estudios epidemiológicos han reportado prevalencias de coinfección VIH/VHC entre el 1.11 % (Cardenas Bustamante &

Balbuena Torres, 2019) al 4.3 % (Hyams et al., 1992) de las personas seropositivas para el VIH, en las zonas de la costa y de la selva, respectivamente.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los pacientes que presentan la coinfección VIH/VHC deberían iniciar tratamiento antiviral contra el VHC de manera prioritaria<sup>3</sup>. Esto porque, los pacientes que presentan la coinfección VIH/VHC presentan una mayor prevalencia de cirrosis (19.5 % vs. 11.0 %), una progresión más rápida (alrededor de 9.2 años de diferencia) a fibrosis hepática<sup>4</sup> y una mayor mortalidad (*hazard ratio* [HR] ajustado de 1.46, intervalo de confianza [IC] 95 % 1.25 – 1.70) que los pacientes seropositivos para el VIH sin la infección crónica por el VHC (Kirk et al., 2013; Zhang et al., 2014).

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con diversos medicamentos de terapia antiretroviral (TARV) para el manejo de los pacientes seropositivos para el VIH. Asimismo, el Instituto de Evaluación de Tecnología Sanitaria de EsSalud – IETSI recientemente aprobó el uso de los agentes antivirales de acción directa (AAD) de segunda generación, tales como el régimen de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), para el tratamiento de los pacientes con infección crónica por el VHC asociado a fibrosis hepática igual o mayor a F2<sup>5</sup> sin tratamiento sistémico previo (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019). Específicamente respecto a la población de pacientes con la coinfección VIH/VHC, la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Infección Crónica por el Virus de la Hepatitis del IETSI 2019 recomendó el uso de SOF/VEL para los pacientes con la coinfección VIH/VHC con grado de fibrosis hepática igual o mayor a F2 (IETSI-EsSalud, 2019).

Es así que, en EsSalud, se ofrece la mejor terapia de soporte (MTS; que consiste en evitar condiciones que podrían exacerbar la progresión de fibrosis hepática y evaluación periódica según criterio clínico<sup>6</sup>) en los pacientes adultos con la coinfección VIH/VHC sin tratamiento

<sup>3</sup> Según el documento "Guías para el tamizaje, cuidado y tratamiento de las personas con la infección por el virus de la hepatitis C", publicada en el 2018. Disponible en la página web <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/es/>. Accedido el 13 de enero del 2020.

<sup>4</sup> La fibrosis hepática es un cambio en la estructura anatómica del hígado debido a procesos crónicos de inflamación, por el cual aumenta la cicatrización de dicho órgano, disminuyendo así su función. La fibrosis hepática progresivamente puede conllevar a la cirrosis.

<sup>5</sup> La medición de la cantidad de fibrosis se clasifica en cinco estadios: (i) F0: ninguna cicatrización (ninguna fibrosis); (ii) F1: cicatrización mínima; (iii) F2: ha ocurrido cicatrización y se extiende fuera del área del hígado (fibrosis significativa); (iv) F3: la fibrosis se propaga y forma puentes con otras áreas hepáticas fibróticas (fibrosis grave); (v) F4: cirrosis o cicatrización avanzada (Pavlov et al., 2015).

<sup>6</sup> Según la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Infección Crónica por el Virus de la Hepatitis del IETSI 2019 (IETSI-EsSalud, 2019), disponible en [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias\\_sanitarias/GPC\\_HVC\\_Flujiograma.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/GPC_HVC_Flujiograma.pdf). Ingresado el 06 de febrero del 2020.

sistémico previo, con grado de fibrosis hepática F0 y F1. En ese sentido, los especialistas de la institución han presentado al IETSI la solicitud de uso de SOF/VEL para el tratamiento de los pacientes adultos con la coinfección VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico previo, que se encuentran en TARV, bajo la hipótesis de que el esquema de tratamiento de primera línea con SOF/VEL ofrecería un beneficio adicional a la MTS en términos de una mayor sobrevida global y una mejor calidad de vida en este grupo de pacientes.

Así, el objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia respecto a la eficacia y seguridad de SOF/VEL, respecto a la MTS, en los pacientes adultos con la coinfección VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico previo.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SOFOSBUVIR/VELPATASVIR

Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico<sup>7</sup> de la polimerasa NS5B del VHC, la cual es esencial para la replicación de genoma viral. De forma similar, velpatasvir es un antagonista de la proteína NS5A del VHC, la cual es esencial tanto para la replicación del genoma viral, así como para el ensamblaje de las partículas virales (FDA, 2016).

En junio y julio del 2016 la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) aprobaron la combinación de sofosbuvir 400 mg y velpatasvir 100 mg (SOF/VEL, Eplclusa®, Compañía *Gilead Sciences, Inc.*) para el tratamiento de los pacientes adultos con infección crónica por VHC (EMA, 2016; FDA, 2016). Adicionalmente, la FDA especifica que dicha aprobación está dirigida para los pacientes infectados con genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID), SOF/VEL tiene registro sanitario EE06649 aprobado el 30 de noviembre del 2018 y está vigente hasta el 28 de noviembre del 2023, bajo el nombre comercial Eplclusa®, comprimido recubierto que contiene sofosbuvir 400 mg y velpatasvir 100 mg (SOF/VEL 400/100 mg). La dosis recomendada de SOF/VEL para los pacientes con coinfección VIH/VHC es de un comprimido de 400/100 mg vía oral, una vez al día, por 12 semanas en los pacientes adultos que no tengan cirrosis o que presentan cirrosis compensada o puntaje Child-Pugh<sup>8</sup> (CP) A.

<sup>7</sup> Pangenotípico se refiere al medicamento antiviral que tiene acción sobre todos los genotipos o todas las cepas del VHC.

<sup>8</sup> El puntaje y clasificación de Child-Pugh (CP) es un sistema que define el grado de disfunción hepática, la cual puede ser leve, moderada y severa. Así, la clasificación de CP se utiliza para el pronóstico de pacientes con enfermedad hepática y cirrosis. La clasificación de CP asigna un puntaje con base a las características clínicas como encefalopatía hepática y ascitis; y de laboratorio, tales como bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina. De esta forma, un puntaje CP de 5 a 6 define un CP A o una DH (disfunción hepática) leve, de 7 a 9 puntos define un CP B o DH moderada, y un puntaje mayor a 10 define un CP C o DH severa.

Asimismo, en los pacientes con cirrosis descompensada (CP B o C) se asocia SOF/VEL de 500 mg con ribavirina por 12 semanas. Ambos esquemas de tratamiento están indicados para aquellos pacientes sin tratamiento sistémico previo contra el VHC o para aquellos que ya hayan fracasado a otros esquemas de terapias antivirales.

El uso de SOF/VEL está contraindicado en las gestantes o en los varones con parejas gestantes, en los pacientes con enfermedades de la hemoglobina (hemoglobinopatías) o si ocurre coadministración con didanosina. Asimismo, se ha reportado aumento del riesgo de reactivación del VHB en aquellos pacientes que presentan la coinfección VHB/VHC, por lo que se recomienda excluir dicha coinfección antes del inicio del tratamiento con SOF/VEL. Además, se ha reportado el riesgo de bradicardia en pacientes usuarios de amiodarona. Por último, entre los eventos adversos (EA) más frecuentes (reportados en más del 10 % de pacientes) se incluyen a la cefalea y la fatiga (FDA, 2016).

Según el Análisis de Impacto Presupuestal “Esquemas combinados de antivirales de acción directa para el tratamiento de infección crónica por el virus de hepatitis C” publicada en octubre del 2018 por el IETSI<sup>9</sup>, el costo anual de adquisición de un esquema completo de 12 semanas de SOF/VEL (de la denominación de marca Eplclusa®, manufacturado por *Gilead Sciences*) para el tratamiento de un paciente con infección crónica por el virus de la hepatitis C sin cirrosis hepática es de S/ 23,844.20.



<sup>9</sup> Publicado en la página web [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/hepatitis\\_c.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/hepatitis_c.pdf). Accedido el 13 de enero del 2020.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica con respecto a la eficacia y seguridad de SOF/VEL, comparado con la MTS, para el tratamiento de pacientes con la coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía PubMed, Cochrane Library y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*, la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en infectología, tales como *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)* y la *European AIDS Clinical Society (EACS)*. Adicionalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada, y así disminuir el sesgo de publicación. Finalmente, se consideró extraer información con una estrategia de “bola de nieve” mediante la revisión de las listas de referencias de las revisiones sistemáticas, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas que sean relevantes para responder a la pregunta PICO.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda sistemática de la literatura se utilizaron estrategias de búsqueda que contenían términos relacionados a la población de interés, la intervención y los tipos de



estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH<sup>10</sup>, términos generales y términos de lenguaje libre. Dichos términos se conjugaron con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal como se presenta en el flujograma en la sección IV (Figura N° 1). Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas 1 a 3 del material suplementario.

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La selección de los estudios se llevó a cabo por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de forma ciega y por separado. Específicamente, los registros obtenidos luego de la búsqueda en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importados al programa de gestión de referencias *EndNote™ X9* (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) donde se fusionaron, para luego eliminar los duplicados. Después se generó un archivo con la extensión «*Refman RIS*», el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). En dicho aplicativo, se realizó la evaluación de los títulos y resúmenes de los registros y se seleccionó aquellos que guardaban relación con la pregunta PICO validada para su evaluación a texto completo.

En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO validada. En el caso de las GPC, se priorizaron aquellas que tuvieron un sistema de gradación de la evidencia y que fueron publicadas en el último año.

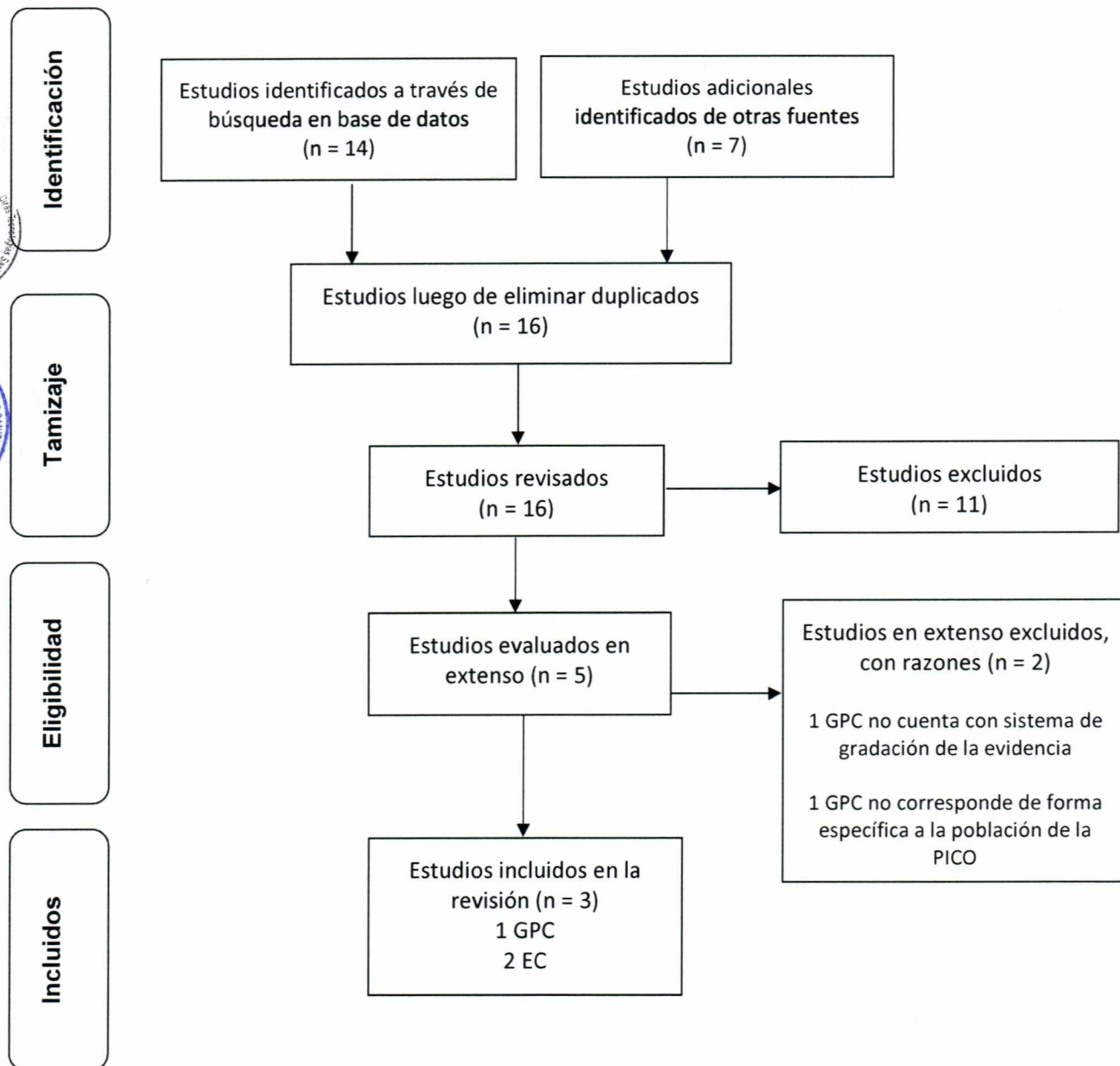
Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 16 de enero del 2020.

<sup>10</sup> Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.



#### IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



Abreviaturas: n: número; GPC: guías de práctica clínica; EC: ensayos clínicos.

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de SOF/VEL como tratamiento de los pacientes con infección crónica por el VHC sin tratamiento sistémico previo, con grado de fibrosis hepática F0 y F1, y con coinfección por el VIH (denominada coinfección VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico previo); comparado con la MTS. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA, ECA fase III).

En vista que no se recabaron ECA de fase III que hayan realizado una comparación directa entre SOF/VEL y la MTS en la población de interés del presente dictamen, se amplió la búsqueda para incluir ensayos clínicos que permitan responder a la pregunta PICO planteada.

### Guías de práctica clínica (GPC)

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America (AASLD-IDSA), 2019 - *"HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C"* (AASLD/IDSA, 2019).

#### Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), 2019. *Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Infección Crónica por el Virus de la Hepatitis* (IETSI-EsSalud, 2019).

La GPC del IETSI no brinda recomendaciones específicas bajo un sistema de gradación para la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Ello porque, dicha GPC tuvo como objetivo de estudio a la población de pacientes con coinfección por el VIH/VHC con un grado de fibrosis igual o mayor a F2.

### Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS)

No se identificaron ETS que hayan evaluado a SOF/VEL en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

## Revisiones sistemáticas (RS)

No se identificaron RS que hayan evaluado a SOFVEL en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

## Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Wyles et al., 2017. *Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study.*(Wyles et al., 2017)
- Feld et al., 2015. *Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection.*(Feld et al., 2015)

## Ensayos clínicos en curso o no publicados en ClinicalTrial.gov

No se encontró ningún ensayo clínico en curso o terminado que responda a la pregunta PICO del presente dictamen.

## B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica

**American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America (AASLD-IDSA), 2019 - “HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C” (AASLD/IDSA, 2019).**

La GPC de AASLD-IDSA tiene como objetivo brindar recomendaciones actualizadas sobre el tamizaje, manejo y tratamiento de los pacientes con infección crónica y aguda por el VHC en los Estados Unidos. La metodología y las recomendaciones de la GPC de AASLD-IDSA se encuentran publicadas en la página web institucional<sup>11</sup>. En breve, esta GPC es desarrollada en consenso por un panel de expertos en hepatología e infectología, luego de una revisión sistemática de la literatura científica publicada en *PubMed*, *Scopus*, *EMBASE* y *Web of Sciences* desde el 2010 y cuyas recomendaciones son graduadas según el nivel

<sup>11</sup> Disponible en la página web <https://www.hcvguidelines.org/contents/welcome>. Ingresado el 21 de enero del 2020.

de evidencia y la fuerza de recomendación de acuerdo a una escala modificada de la *American Heart Association (ACC/AHA, 2010)*<sup>12</sup>.

El panel de expertos de la GPC de AASLD-IDSA recomienda el esquema de SOF/VEL 400/100 mg en pacientes con infección crónica por el VHC, con coinfección con el VIH que estén en TARV (IIa, B). Es importante considerar que los panelistas indicaron que la eficacia y seguridad de los esquemas de AAD son similares entre los pacientes con la coinfección VIH/VHC y en aquellos con la infección única por el VHC. En ese sentido, los panelistas recomiendan que todos los pacientes con infección aguda o crónica por el VHC inicien tratamiento antiviral (IA), con el objetivo de reducir la mortalidad y el desarrollo de enfermedad hepática crónica y carcinoma hepatocelular, al alcanzar la cura virológica evidenciada por la respuesta viral sostenida (RVS) (IA).

Las recomendaciones con respecto a SOF/VEL en la población de la pregunta PICO se basaron en el ensayo clínico no controlado de fase III de Wyles et al., 2017, los panelistas de la GPC de AASLD-IDSA argumentaron que dicho estudio mostró que, de los 106 pacientes con coinfección por el VIH/VHC, el 95 % alcanzó una respuesta viral sostenida (RVS) y sólo el 2 % presentaron recaída luego de 12 semanas de haber culminado un esquema de tratamiento de SOF/VEL. Los panelistas también argumentaron que la población de pacientes con la coinfección VIH/VHC presentan un alto riesgo de progresión rápida de enfermedad hepática, es decir, de progresión a fibrosis hepática y posteriormente a cirrosis, por lo que el inicio del tratamiento en esta población específica debería ser una prioridad para los proveedores de salud. Asimismo, indican que la evidencia disponible muestra que la eficacia de los AAD sería similar en los pacientes con la infección crónica por el VHC sin VIH y en aquellos con la coinfección VIH/VHC, independientemente del grado de fibrosis hepática. Al respecto, es importante señalar que los panelistas de la GPC de AASLD-IDSA sostienen que el inicio temprano del tratamiento antiviral contra el VHC aumenta el beneficio de la RVS y con ello, una disminución en la mortalidad de los pacientes con etapas tempranas de fibrosis hepática (F0 y F1), basando dicha aseveración en evidencia científica que muestra diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 15 años de 820 pacientes con infección crónica por el VHC F0 o F1 que iniciaron tratamiento antiviral y experimentaron RVS vs. aquellos pacientes que iniciaron tratamiento

<sup>12</sup> Nivel de evidencia: I: evidencia y/o acuerdo general que una prueba diagnóstica, procedimiento o tratamiento es beneficiosos, útil y efectivo; II: evidencia en conflicto u opiniones divergentes sobre la utilidad y eficacia de una prueba diagnóstica, procedimiento o tratamiento; IIa la evidencia está a favor; IIb: la evidencia esta poco establecida; III: condiciones por las que la evidencia y/o el acuerdo general indican que una prueba diagnóstica, procedimiento o tratamiento no es útil ni efectiva, o en algunos casos puede ser dañina.

Fuerza de recomendación: A: data que proviene de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o meta-análisis o equivalentes; B: data que proviene de un ensayo clínico aleatorizado, de estudios no aleatorizados, o equivalentes; C: consenso de expertos, serie de casos o cuidado estándar.

antiviral y experimentaron falla virológica vs. aquellos pacientes que no iniciaron tratamiento antiviral (93 % vs. 82 % vs. 87 %;  $p = 0.003$ ), respectivamente (Jézéquel et al., 2015).

Dentro de las limitaciones de la GPC de AASLD-IDSA, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE 2009), se tiene una falta de disponibilidad de las estrategias de búsqueda utilizadas por los expertos en diseño metodológico para seleccionar la evidencia, ni tampoco se describen con claridad los criterios de selección de los estudios incluidos para formular las recomendaciones. Asimismo, es de relevancia indicar que los miembros del panel de la GPC de AASLD-IDSA no realizaron un análisis crítico de la evidencia procedente del estudio de Wyles et al., 2017, ya que es un estudio no aleatorizado y que cuenta con una serie de factores de confusión que dificultan su interpretación. Por último, es importante recalcar que algunos de los miembros del panel que elaboraron la guía presentaron conflictos de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de *Gilead Sciences*, empresa que manufactura SOF/VEL<sup>13</sup>.

De este modo, la GPC de AASLD-IDSA recomienda el uso de SOF/VEL como una opción terapéutica entre los AAD disponibles para el manejo de los pacientes de la población de la pregunta PICO, con un bajo nivel de evidencia y moderado grado de recomendación. Asimismo, la GPC de AASLD-IDSA no recomienda la MTS para la población de la pregunta PICO, por el contrario, recomienda priorizar el tratamiento con AAD en todos los pacientes con la coinfección VIH/VHC, independientemente del grado de fibrosis hepática, debido al riesgo de rápida progresión a fibrosis hepática y cirrosis con el que cuenta en esta población específica. Es más, la GPC de AASLD-IDSA recomienda iniciar el tratamiento antiviral en estadios tempranos de fibrosis hepática (F0-F1), tal como en los pacientes de la población de la pregunta PICO.

## ii. Ensayos clínicos

**Wyles et al., 2017. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study** (Wyles et al., 2017).

El estudio de Wyles et al., 2017 (NCT02480712) es un ensayo clínico de fase III, no controlado, no aleatorizado, de un solo brazo de tratamiento, de etiqueta abierta, desarrollado en 17 centros hospitalarios de Estados Unidos entre julio del 2015 a octubre del 2015 y que fue financiado por el laboratorio que manufactura SOF/VEL (*Gilead Sciences*). El estudio de Wyles et al., 2017 tuvo como objetivo evaluar la eficacia y

<sup>13</sup> <https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&GroupId=609>

seguridad de un esquema de 12 semanas de dosis fija diaria de 400 mg de sofosbuvir y 100 mg de velpatasvir (SOF/VEL 400/100 mg) por vía oral con 24 semanas de seguimiento en 106 pacientes con infección crónica por cualquier genotipo del VHC y que presentan la coinfección con el VIH<sup>14</sup>. Los autores del estudio no definieron operacionalmente los criterios de infección crónica por el VHC. Adicionalmente, indicaron entre los criterios de selección a aquellos pacientes con una mínima tasa de filtración glomerular renal calculada de 60 mL/minuto. Además, indicaron que se permitió el ingreso de aproximadamente un 30 % de participantes con tratamiento previo contra el VHC (excepto aquellos con el mismo blanco terapéutico que SOF/VEL –inhibidores NS5A o NS5B) y un máximo de 30 % de participantes con cirrosis compensada<sup>15</sup>. No agruparon a los pacientes según el grado de fibrosis hepática ni hicieron análisis por subgrupos en la población de interés (i. e. F0 y F1).



El desenlace primario del estudio de Wyles et al., 2017 fue la proporción de pacientes que alcanzaron la RVS, definida como el estado indetectable de la carga viral del ARN del VHC en suero (< 15 UI/mL) luego de 12 semanas de seguimiento (RVS12) en los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento en estudio. Los desenlaces secundarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron la RVS durante el tratamiento y la proporción de pacientes con falla virológica. Entre los desenlaces de seguridad, los autores del estudio de Wyles et al., 2017 consideraron como desenlace primario de seguridad a la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento a causa de EA relacionados a SOF/VEL. Asimismo, consideraron entre los EA a los pacientes que presentaron falla virológica al VIH, definido como: (i) los pacientes con una carga viral del VIH  $\geq 50$  copias/mL en suero a las cuatro semanas de iniciado el seguimiento, (ii) discontinuación del estudio a causa de EA relacionados al TARV o a la enfermedad por el VIH antes de las cuatro semanas de seguimiento, o, (iii) cambio de la terapia TARV por presentar una carga viral del VIH  $\geq 50$  copias/mL en suero en cualquier momento del estudio.

Los autores del estudio de Wyles et al., 2017 no llevaron a cabo una prueba estadística de hipótesis, ni un cálculo del tamaño muestral. En cambio, indicaron que, con aproximadamente 100 pacientes incluidos y asumiendo un SVR12 esperado del 90 %, se calcularía los IC al 95 % con las colas localizadas a -5.9 % y +5.9 % del valor real del RVS12.

<sup>14</sup> Los pacientes del estudio de Wyles et al., 2017 debían estar en TARV por al menos ocho semanas y debían tener posteriormente un resultado de carga viral indetectable del VIH (< 50 copias/mL) y un conteo del nivel de células T CD4+ > 100 células/ $\mu$ L.

<sup>15</sup> El estudio de Wyles et al., 2017 indicó que permitió el ingreso al estudio de hasta un 30 % de participantes con cirrosis compensada, definido por: (i) biopsia hepática, (ii) elastografía > 12.5 kPa, o (iii) FibroTest score > 0.75 y índice de la tasa de aspartato aminotransferasa/plaquetas (APRI, por sus siglas en inglés) > 2.

## Resultados

Se tamizaron 149 pacientes, de los cuales 107 fueron incluidos en el estudio, pero sólo 106 recibieron al menos una dosis de SOF/VEL. El análisis de las características basales de la población total de la muestra indicó que el 86 % fueron del sexo masculino, 45 % fueron de raza afroamericana, 29 % habían presentado algún tratamiento previo contra la infección crónica por el VHC y el 18 % presentaron cirrosis compensada. La media y rango en el basal del conteo de células T CD4+ fue 598 células/ $\mu$ L (183 - 1513) y de la tasa de filtración glomerular renal fue de 98.4 mL/minuto (57.4 – 198.4).

A continuación, se presentarán los desenlaces evaluados en los 106 pacientes que llegaron a recibir al menos una dosis de tratamiento de SOF/VEL.

### Respuesta virológica sostenida

La RVS12 fue alcanzada por un total de 101/106 (95 %, IC 95 % 89 – 99). Cabe indicar que las tasas de RVS12 fueron similares en los subgrupos de pacientes con cirrosis compensada (SVR12 100 %), raza afroamericana (94 %) y en aquellos con historia previa de tratamiento contra la infección crónica por el VHC (94 %).

### Falla virológica

De los cinco pacientes que no alcanzaron la RVS12 (4.7 %), dos fueron pérdidas de seguimiento, uno retiró el consentimiento para continuar en el estudio y dos fueron recaídas virológicas post-tratamiento (2 %).

### Recaída virológica

Los dos pacientes con recaída virológica (2 %) fueron mujeres de raza afroamericana sin cirrosis, con infección por el genotipo 1a del VHC, una con antecedente previo de falla al tratamiento con interferón pegilado y rivabarina, y la otra sin tratamiento sistémico previo contra el VHC. Ambas alcanzaron la RVS a las dos y seis semanas de tratamiento, respectivamente, pero experimentaron recaída virológica luego de cuatro semanas de haber completado el esquema de 12 semanas de tratamiento de SOF/VEL. En dichas pacientes, no se detectó falta de adherencia al tratamiento, ni reinfección por el VHC.

### Mortalidad

Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio falleció durante el tratamiento o el periodo de seguimiento.



## Eventos adversos

Del total de pacientes, 75 (71 %) presentaron al menos un EA (EA totales), de los cuales dos (2 %) presentaron un EA serio. Los dos EA serios fueron: (i) un paciente de 50 años con parálisis aguda del nervio radial luego de 18 días de iniciar el tratamiento, pero que no conllevó a discontinuación del tratamiento por EA; y (ii) un paciente de 61 años con cirrosis que presentó infección del dedo del pie a los 27 días de iniciado el tratamiento, sepsis e infección urinaria a los 46 días de iniciado el tratamiento, así como una elevación persistente de las transaminasas. Éste último paciente discontinuó el tratamiento por EA, pero a pesar de ello, alcanzó la RVS12.

Asimismo, otro paciente discontinuó el tratamiento por EA (en total 2/106, 2 %), el cual fue un varón de 53 años sin cirrosis que experimentó un solo cuadro de vómito al día cuatro de iniciado el tratamiento, por lo cual retiró el consentimiento para continuar en el estudio.

Del total de pacientes, ninguno experimentó falla virológica al VIH y los niveles del recuento de células T CD4 + permanecieron estables durante todo el estudio.

Los EA totales más frecuentes fueron fatiga (25 %), cefalea (13 %), infección del tracto respiratorio alto (8 %), artralgia (8 %), diarrea (8 %) y elevación de la bilirrubina indirecta (7%).

## Análisis crítico

El estudio de Wyles et al., 2017 cuenta con un solo brazo de tratamiento, lo que no permite evaluar la eficacia y seguridad comparativa entre SOF/VEL y la MTS en los pacientes con la coinfección con el VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico previo, tal como se planteó en la pregunta PICO. Cabe indicar que, del total de pacientes incluidos en el estudio, el 71 % corresponden a los pacientes con coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo, no obstante, se desconoce cuántos pacientes presentaron un grado de fibrosis hepática F0 o F1, población de interés para el presente dictamen. Los resultados del estudio de Wyles et al., 2017 muestran que tras el uso de un esquema de 12 semanas de SOF/VEL, del total de pacientes incluidos, el 95 % alcanzó la RSV12, sólo el 2 % presentó recaída virológica luego de 24 semanas de completado el tratamiento y ninguno falleció durante la duración del estudio. Asimismo, sólo el 2 % presentó EA serios y sólo el 2 % presentaron discontinuación del tratamiento por EA.

Es importante señalar que el diseño del estudio de Wyles et al., 2017 limita la interpretación de sus resultados para la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, porque son producto de análisis no comparativos y sin aleatorización, los cuales pueden estar afectados por una serie de sesgos y factores de confusión no controlados. Es decir,



los resultados provenientes de estudios sin grupo control podrían ser consecuencia del curso natural de la enfermedad, por lo tanto, no es posible establecer con solidez que el efecto observado se deba al medicamento SOF/VEL. Asimismo, se desconoce si los mecanismos por los cuales se realizó el muestreo de los pacientes (muestreo que permite la inclusión de pacientes con un buen estado general) harían que esta población sea representativa de la población de la pregunta PICO (es decir, los pacientes de EsSalud no podrían contar con el mismo estado general que los pacientes incluidos en el estudio de Wyles et al., 2017). Además, los pacientes del estudio pueden haber recibido una serie de cuidados adicionales que podrían haber mejorado los resultados de los desenlaces de eficacia y seguridad en la población total, aunque no se cuenta con evidencia al respecto. Por ello, los estudios no controlados tales como el de Wyles et al., 2017 producen datos descriptivos y exploratorios, que deberían servir para generar hipótesis para futuras investigaciones, como en ECA de fase III.



En resumen, el estudio de Wyles et al., 2017, un ensayo clínico de fase III no controlado y no aleatorizado de un solo brazo de tratamiento, contiene una serie de sesgos y de factores de confusión inherentes al diseño de los estudios no controlados, por lo cual, no es posible determinar la eficacia y seguridad comparativa de SOF/VEL frente al placebo o a la MTS, en la población de interés del presente dictamen preliminar. En consecuencia, con los resultados del estudio de Wyles et al., 2017, se desconoce el balance riesgo beneficio que tendría el uso de SOF/VEL, en comparación con la MTS, en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



### **Feld et al., 2015. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection (Feld et al., 2015)**

El estudio de Feld et al., 2015 (NCT02201940), conocido como ASTRAL-1, es un ECA de fase III, multicéntrico<sup>16</sup>, doble ciego, controlado con placebo, que se llevó a cabo entre julio a diciembre del 2014 y que fue financiado por el laboratorio que manufactura SOF/VEL (*Gilead Sciences*). El ECA ASTRAL-1 tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de un esquema de 12 semanas de dosis fija diaria de 400 mg de sofosbuvir y 100 mg de velpatasvir (SOF/VEL 400/100 mg) por vía oral en comparación con el uso de placebo (tratamiento inactivo que luce similar al medicamento en evaluación), en 740 pacientes adultos con infección crónica por el VHC de los genotipos 1, 2, 4, o 6, sin VIH, quienes fueron aleatorizados en una proporción 5:1, de manera estratificada según el genotipo de

<sup>16</sup> El estudio se desarrolló en 81 sitios de investigación en Estados Unidos, Canadá, Europa y Hong Kong.

VHC<sup>17</sup> y según la presencia o ausencia de cirrosis, a los grupos SOF/VEL y placebo, respectivamente<sup>18</sup>.

Si bien el ECA ASTRAL-1 no incluyó pacientes con la coinfección VIH/VHC F1-F0, tal como se planteó en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, fue incluido en la evaluación con el objetivo de aportar evidencia indirecta sobre los efectos de SOF/VEL vs. el placebo (MTS) en pacientes con la coinfección VIH/VHC. Esto con base en los resultados de un estudio observacional que sugiere que los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH presentan una respuesta similar con SOF/VEL (evaluada con los desenlaces de RVS12 y recaída virológica) a la de los pacientes con la coinfección VIH/VHC (*Liu et al., 2018*).

El ECA ASTRAL-1 tuvo como desenlace primario a la RVS12, definida como el estado indetectable (presencia de menos de 15 UI por mL de carga viral de ARN de VHC en suero) luego de 12 semanas de seguimiento tras completar el tratamiento asignado. Los desenlaces secundarios fueron la prevalencia de falla virológica y de los principales desenlaces de seguridad (EA totales, EA serios, y discontinuación del tratamiento por EA). El desenlace primario fue evaluado con un diseño de superioridad a través de la prueba exacta binomial de dos colas, la cual, con el enrolamiento de 500 participantes, brindó un 90 % de poder estadístico para detectar una diferencia de al menos 5 % entre los grupos de tratamiento en el desenlace primario (RVS12), con un alfa de 0.05. Los autores usaron el método de Clopper-Pearson para calcular los estimados puntuales y los intervalos de confianza (IC) al 95 % para el desenlace primario. El análisis de eficacia y seguridad se realizó en la población por intención de tratar, es decir, en la población inicialmente aleatorizada.

## Resultados

En total se incluyeron 740 pacientes con infección crónica por el VHC, entre los cuales 624 pacientes fueron asignados al grupo SOF/VEL y 116 al grupo placebo. En general, los dos grupos de tratamiento presentaron similares características basales, principalmente respecto a edad, sexo, carga viral y proporción de pacientes que presentaron cirrosis compensada<sup>19</sup> (18 % vs. 19 %) y de pacientes sin tratamiento sistémico previo contra el

<sup>17</sup> Los pacientes con infección crónica por el VHC del genotipo 5 no fueron aleatorizados, sino que fueron incluidos directamente en el grupo activo de tratamiento de SOF/VEL.

<sup>18</sup> Se definió infección crónica por el VHC a aquellos pacientes que presentaban anticuerpos contra el VHC detectable junto con copias detectables de ARN del VHC en el suero.

<sup>19</sup> La cirrosis compensada se definió como aquellos que presentaban una clasificación de Child-Pugh (CP) tipo A<sup>19</sup>. El puntaje y clasificación de CP es un sistema que define el grado de disfunción hepática, la cual puede ser leve, moderada y severa, y sirve para el pronóstico de pacientes con enfermedad hepática y cirrosis. La clasificación de CP asigna un puntaje con base a las características clínicas como encefalopatía hepática y ascitis; y resultados de laboratorio, tales

VHC (72 % vs. 68 %). No se cuenta con información respecto a los grados de fibrosis hepática de la población del estudio.

A continuación, se presentarán los resultados de los desenlaces de interés del presente dictamen evaluados en la población total del estudio. Los autores no realizaron análisis por subgrupos en la población de interés (i. e. F0 y F1 o aquellos con y sin tratamiento sistémico previo).

### Respuesta virológica sostenida

Se presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la RVS12 entre los grupos SOF/VEL y placebo (99 %, IC 95 % 98 - >99 vs. 0 %).

### Falla virológica

En total, seis (1 %) y todos (100 %) los pacientes de los grupos SOF/VEL y placebo, respectivamente, presentaron falla virológica. Específicamente, dos pacientes del grupo SOF/VEL no alcanzaron la RVS12 durante el tratamiento, mientras que dos pacientes se perdieron en el seguimiento, uno discontinuó el tratamiento por EA y uno murió durante el seguimiento.

### Eventos adversos

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos SOF/VEL y placebo respecto a la prevalencia de EA totales (77 % vs. 78 %), EA serios (2 % vs. 0 %) así como discontinuación del tratamiento por EA (< 1 % vs. 2 %). En ese sentido, SOF/VEL tendría un perfil de seguridad tolerable en la población total del estudio.

### Análisis crítico

Los resultados del ECA ASTRAL-1 son una evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, dado que no se identificaron ECA que compararan directamente la eficacia y seguridad de SOF/VEL vs. placebo (MTS) en los pacientes con la coinfección VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico previo. En ese sentido, se consideró adicionalmente la evidencia científica disponible en la literatura, la cual sugiere que el perfil de eficacia y seguridad de SOF/VEL es comparable entre los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH y los pacientes con la coinfección VIH/VHC, sin tratamiento sistémico previo:

---

como bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina. De esta forma, un puntaje CP de 5 a 6 define un CP A o una DH leve, de 7 A 9 puntos define un CP B o DH moderada, y un puntaje mayor a 10 define un CP C o DH severa.

- El estudio de Liu et al., 2018 es un estudio observacional prospectivo llevado a cabo en el Hospital Universitario Nacional de Taiwán (HUNT) financiado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de Taiwán, que comparó la efectividad y la seguridad de SOF/VEL 400/100 mg en pacientes adultos, mayores de 20 años que presentaban infección crónica por el VHC por más de seis meses<sup>20</sup> sin tratamiento sistémico previo, en los grupos sin coinfección con el VIH y en aquellos que presentaban coinfección con el VIH<sup>21</sup>. Dicho estudio mostró similares tasas de RVS12 (98 % vs. 97 %), recaída virológica (1 % vs. 2 %), de EA totales (73 % vs. 71 %) y de EA serios (3 % vs. 1.4 %) entre ambos grupos de estudio.

Con ello, los resultados del ECA ASTRAL-1 que evalúan la eficacia y seguridad de SOF/VEL vs. placebo (MTS) en los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH brindan una aproximación de los resultados esperados para la comparación de SOF/VEL vs. placebo (MTS) en los pacientes con la coinfección VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico previo, tal como se planteó en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

Los resultados del ECA ASTRAL-1 muestran que SOF/VEL presenta una eficacia muy superior a la del placebo en la población total del estudio. Ello porque, casi el total de pacientes asignados a SOF/VEL alcanzaron los desenlaces de eficacia RVS12, mientras que el total de pacientes asignados al placebo presentaron falla virológica (es decir, ningún paciente asignado a placebo presentó RVS en algún punto del tratamiento o seguimiento). Asimismo, el ECA ASTRAL-1 muestra que SOF/VEL presenta un perfil de seguridad muy tolerable, en vista que no se presentaron diferencias estadísticamente significativas con el grupo placebo respecto a los EA totales, EA serios, así como discontinuación del tratamiento por EA.

Entre las principales limitaciones del ECA ASTRAL-1 tenemos que un subgrupo de pacientes (en total 35 pacientes) con la infección crónica por el genotipo 5 del VHC no fueron aleatorizados, sino que pasaron directamente al grupo SOF/VEL. En vista que se desconoce las características basales que presentó dicho grupo de pacientes, se introduce un potencial riesgo de sesgo de selección que podría amenazar la validez interna del estudio. Sin embargo, los desenlaces RVS12 y falla virológica son desenlaces objetivos lo que aumenta la confiabilidad en la interpretación de los resultados. Asimismo, es importante considerar que la mayoría de la población incluida en el ECA ASTRAL-1 (68 %) no había

<sup>20</sup> Se definió infección crónica por el VHC a aquellos pacientes que presentaban anticuerpos contra el VHC detectable junto con copias detectables de ácido ribonucleico (ARN) del VHC en el suero.



<sup>21</sup> Se excluyeron a los pacientes que tenían enfermedad renal crónica en un estadio mayor o igual a cuatro, que habían presentado trasplante de órganos, que tenían una historia previa de exposición a AAD (antivirales de acción directa, tales como SOF/VEL) o que se habían negado en el consentimiento informado.

sido expuesta a tratamientos sistémicos previos contra el VHC. Por lo tanto, se cuenta con argumentos técnicos para extrapolar los resultados del ECA ASTRAL-1 hacia la población del presente dictamen.

Así, la evidencia científica procedente del ECA ASTRAL-1 indica que SOF/VEL cuenta con un perfil de eficacia y seguridad más favorable que el placebo (MTS) en los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH y sin tratamiento sistémico previo. Y dado que la evidencia muestra que los pacientes con infección crónica por el VHC con VIH tienen una respuesta similar al tratamiento con SOF/VEL que los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH, podemos concluir que SOF/VEL también produciría un beneficio neto respecto al placebo (MTS) en los pacientes con la coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo.



## V. DISCUSIÓN



El presente dictamen evalúa la eficacia y seguridad de SOF/VEL, en comparación con la MTS, en los pacientes con infección crónica por el VHC sin tratamiento sistémico previo, con grado de fibrosis hepática F0-F1 y con coinfección por el VIH (pacientes con coinfección VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico previo). Tras una búsqueda sistemática de la literatura hasta enero del 2020 se identificó una GPC de AASLD-IDSA de Estados Unidos y el ensayo clínico de fase III de un solo brazo de Wyles et al., 2017. No se identificó ningún estudio que responda directamente a la pregunta PICO donde se compare SOF/VEL vs. la MTS en los pacientes con la coinfección VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico previo. Sin embargo, conociendo que la evidencia científica sugiere que los pacientes con la coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo presentan una similar respuesta a SOF/VEL que los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH sin tratamiento sistémico previo (Liu et al., 2018), para fines de este dictamen se utilizó como evidencia indirecta los resultados del ECA ASTRAL-1 que evaluó la eficacia y seguridad comparativa entre SOF/VEL y el placebo en los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH (Feld et al., 2015).

La GPC de AASLD-IDSA recomienda SOF/VEL como alternativa de tratamiento de la población de la pregunta PICO, basada en evidencia de baja calidad, con una moderada fuerza de recomendación. Es de resaltar que el panel de la GPC de AASLD-IDSA propone que el tratamiento con AAD en los pacientes de la población de interés del presente dictamen debería ser una prioridad para los proveedores de salud en todos los pacientes con la coinfección VIH/VHC porque la eficacia y seguridad de los AAD serían similares en aquellos pacientes con infección crónica por el VHC ya sea con coinfección por el VIH o sin VIH. Asimismo, dicho panel resalta que dichos tratamientos se deben realizar de manera independiente al grado de fibrosis hepática, dado los beneficios de iniciar terapia antiviral en etapas tempranas de la enfermedad (grado de fibrosis hepática F0-F1) en la mortalidad de los pacientes con infección crónica por el VHC. En ese sentido, el panel de la GPC de AASLD-IDSA recomienda que todos los pacientes de la población de la pregunta PICO deberían iniciar tratamiento con AAD con el objetivo de reducir la mortalidad, la enfermedad hepática crónica y el desarrollo de carcinoma hepatocelular. El panel de dicha GPC basó sus recomendaciones respecto a SOF/VEL para la población de la pregunta PICO en el estudio no aleatorizado de Wyles et al., 2017, el cual será descrito a continuación.

El estudio de Wyles et al., 2017 es un ensayo clínico no controlado y no aleatorizado de fase III con un solo brazo de tratamiento que evaluó la eficacia y seguridad de un esquema de 12 semanas de SOF/VEL 400/100 mg (Epclusa®) en un grupo de 106 pacientes con infección crónica por el VHC con coinfección por el VIH sin agrupar a los pacientes según

el grado de fibrosis hepática, en quienes el 71 % no había recibido tratamiento sistémico previo. Así, siendo que su diseño tiene un solo brazo de tratamiento, la evidencia procedente de dicho estudio es descriptiva y exploratoria, y sólo debería servir para generar hipótesis para futuras investigaciones. Así, la evidencia de baja calidad procedente del estudio de Wyles et al., 2017 mostró que el uso de SOF/VEL producía altas tasas de respuesta (RVS12 del 95 % y recaída virológica del 2 %), con un buen perfil de seguridad (proporción de EA serios y de discontinuación del tratamiento por EA del 2 %, respectivamente) en la población total del estudio. No obstante, la presencia de una serie de sesgos y factores de confusión inherentes a los estudios no controlados afectan la validez interna de dichos resultados para la población de interés del presente dictamen preliminar. En consecuencia, con la evidencia científica procedente del estudio de Wyles et al., 2017, se desconoce el balance riesgo beneficio que tendría el uso de SOF/VEL, en comparación con la MTS, en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

El ECA ASTRAL-1 es un estudio de fase III, multicéntrico, de doble ciego, controlado con placebo, financiado por el fabricante de SOF/VEL (*Gilead Sciences*), que evaluó la eficacia y seguridad de un esquema de 12 semanas de SOF/VEL 400/100 mg comparado con placebo en 740 pacientes adultos con infección crónica por el VHC sin VIH, de los cuales, el 68 % no había presentado tratamiento sistémico previo. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la RVS12<sup>22</sup> (99 % vs. 0 %) y falla virológica<sup>23</sup> (1 % vs. 100 %) entre los grupos SOF/VEL y placebo, respectivamente. Asimismo, los resultados de los principales desenlaces de seguridad mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en la prevalencia de EA serios (2 % vs. 0 %) y discontinuación del tratamiento por EA (<1 % vs. 2 %) en la población total del ECA ASTRAL-1.

En ese sentido, el ECA ASTRAL-1 muestra un beneficio neto respecto a la RVS12 y a la falla virológica con SOF/VEL, en relación al placebo, en la población total del estudio. Además, dicho ensayo indica que SOF/VEL cuenta con un perfil de seguridad tolerable respecto al placebo en la población total del estudio. Asimismo, es importante tener en cuenta que un subgrupo de pacientes con infección por el genotipo 5 del VHC no fueron aleatorizados, sino que pasaron directamente al grupo de tratamiento SOF/VEL. Ello introduce un potencial riesgo de sesgo de selección, en vista que no se conocen las características basales del mencionado subgrupo de estudio, lo que amenaza la validez

<sup>22</sup> El ECA ASTRAL-1 evaluó como desenlace primario la RVS12 definida como niveles menores a 15 UI por mililitro de ARN viral del VHC en suero (indetectable) luego de 12 semanas de seguimiento al finalizar el tratamiento con SOF/VEL.

<sup>23</sup> Se definió falla virológica a aquellos pacientes que no alcanzaron una RVS durante el tratamiento y a aquellos que presentaron recaída virológica (rebrote de la carga viral) durante el seguimiento.

interna de los resultados. No obstante, los desenlaces RVS12 y falla virológica se consideran medidas objetivas (desenlaces duros) lo que aumenta la confianza en la interpretación de los resultados. Asimismo, es importante considerar que la mayoría de los pacientes del ECA ASTRAL-1 no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo contra el VHC (68 %). En consecuencia, se tiene que la evidencia procedente del ECA ASTRAL-1 muestra que SOF/VEL presenta un balance riesgo beneficio favorable, respecto al placebo (MTS), en los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH y sin tratamiento sistémico previo.

Por otro lado, es importante recalcar que, si bien el ECA ASTRAL-1 no responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, este fue incluido como evidencia indirecta considerando los resultados del estudio de Liu et al., 2018 que muestran que los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH y los pacientes con infección crónica por el VHC con VIH presentan una respuesta similar a SOF/VEL, en términos de la respuesta viral sostenida (RVS) y de eventos adversos. Específicamente, Liu et al., 2018 reportaron que los pacientes con la coinfección con VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo presentaron similares tasas de RVS12 (97 % vs. 98 %) y de recaída virológica (2 % vs. 1 %), que aquellos con infección crónica por el VHC sin VIH y sin tratamiento sistémico previo, luego de 12 semanas de seguimiento tras un esquema de tratamiento de SOF/VEL de 12 semanas en la población total del estudio. El mismo estudio también mostró que el uso de SOF/VEL sería tolerable en ambos grupos de tratamiento, ya que presentan similares tasas de EA totales (71 % vs. 73 %) y de EA serios (1.4 % vs. 3 %) luego de las 12 semanas de seguimiento tras terminar el tratamiento con SOF/VEL. En ese sentido, se considera que los resultados de los efectos de SOF/VEL en pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH son extrapolables a la población de pacientes con infección crónica por el VHC con VIH (coinfección VIH/VHC).

Con respecto a la evidencia disponible respecto al tratamiento de pacientes de la pregunta PICO con un grado de fibrosis hepática F0-F1, el panel de la GPC de AASLD-IDSA sugiere que el inicio temprano del tratamiento antiviral en los grados F0 y F1 reduce la mortalidad en comparación con no tratar. Es más, las recomendaciones para el tratamiento de personas con el VHC de la OMS han cambiado respecto a la fibrosis hepática. Es decir, en el 2014, la OMS recomendaba priorizar el tratamiento en aquellos pacientes con infección crónica por el VHC con grado de fibrosis hepática igual a mayor a F2 en aquellos sistemas de salud con acceso limitado a las terapias antivirales (World Health Organization (WHO), 2014). Mientras que, en el 2018, la OMS ya no diferencia a los pacientes con infección crónica por el VHC según el grado de fibrosis hepática para la priorización de los tratamientos antivirales, sino que amplía las recomendaciones para todos los pacientes con la infección por el VHC (World Health Organization (WHO), 2018). Es más, según las



recomendaciones del 2018, la OMS también sugiere la priorización de los tratamientos antivirales en los pacientes con la coinfección VIH/VHC, independientemente del grado de fibrosis hepática. Adicionalmente, es importante resaltar que la evidencia científica presentada en este dictamen preliminar no ha realizado análisis por subgrupos teniendo en cuenta el grado de fibrosis hepática, por lo que resultados se deberían extrapolar para toda la población de pacientes con infección crónica por el VHC, independiente del grado de fibrosis hepática. En ese sentido, teniendo en cuenta que las principales GPC internacionales vienen recomendando el tratamiento antiviral en los pacientes de la PICO independientemente del grado de fibrosis hepática y que los estudios no han generado evidencia para subgrupos según el grado de fibrosis hepática, se considera que la evidencia incluida en el presente dictamen preliminar favorece el uso de SOF/VEL en comparación con la MTS en los pacientes con la coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo, independientemente del grado de fibrosis hepática. En ese sentido, favorece el uso de SOF/VEL en la población de la pregunta PICO: pacientes adultos con infección crónica por VHC sin tratamiento sistémico previo, con grado de fibrosis hepática F0 y F1, y con coinfección con VIH.



Asimismo, es importante recalcar la relevancia clínica del desenlace RVS12 para la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. En vista que, si bien la RVS12 es un desenlace objetivo o duro ampliamente aceptado en la comunidad científica y entre los especialistas en el manejo del VHC, se desconoce su capacidad predictiva de desenlaces de alta relevancia clínica a largo plazo, como lo son la sobrevida global, la calidad de vida, así como la prevención de progresión a hepatocarcinoma y cirrosis, en los pacientes con infección crónica por el VHC. No obstante, tal como se argumentó en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, el IETSI ha compartido la posición de la OMS y de diversas agencias internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias, las cuales aceptan a la RVS como desenlace final para evaluar la eficacia de los tratamientos antivirales contra el VHC, basados en la plausibilidad biológica (el hecho de reducir la carga viral hasta hacerla indetectable conllevaría a impedir el daño del tejido hepático)(Poynard et al., 2002) y en la existencia de evidencia que sugiere que el inicio del uso de medicamentos antivirales se ha correlacionado con cambios en la epidemiología del cáncer hepático (Ioannou et al., 2017; Kanwal et al., 2017) y del trasplante hepático (Donato et al., 2017), los cuales son desenlaces de largo plazo. En ese sentido, consideramos que la RVS12 se ha convertido en el desenlace clínico principal en el tratamiento de los pacientes con infección crónica por el VHC, desenlace que viene siendo utilizado por múltiples sistemas de salud en el mundo, pero que requiere de estudios primarios que establezcan su capacidad predictiva para los desenlaces de alta relevancia clínica para los pacientes, tales como la sobrevida global, la calidad de vida, y la prevención de progresión a hepatocarcinoma y cirrosis.

### **Comentarios de los especialistas**

En la reunión técnica llevada a cabo con el especialista clínico se hizo hincapié al hecho de que la aprobación de uso de SOF/VEL para el subgrupo de pacientes con la coinfección VIH/VHC con un grado de fibrosis F0-F1 cuenta con una serie de justificaciones en el contexto de EsSalud. Al respecto, el especialista indica que la relevancia de tratar tempranamente a los pacientes con la coinfección VIH/VHC radica en que la evidencia empírica ha mostrado que estos pacientes presentarían una progresión de enfermedad hepática más rápida que aquellos con infección crónica por el VHC sin VIH (Kirk et al., 2013; Zhang et al., 2014). Además, el especialista indica que la aprobación de uso de SOF/VEL en los pacientes con la coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo con grado de fibrosis hepática F0-F1 evitaría la demanda de procedimientos que requiere dicha gradación de manera previa para iniciar el tratamiento antiviral. En ese sentido, el inicio temprano de la terapia antiviral con AAD en los pacientes con la coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo se vería favorecida si el grado de fibrosis hepática deja de ser un requisito para su prescripción. Asimismo, el especialista sustenta que dicha aprobación de uso no tendría un gran impacto para la estabilidad financiera de la institución, en vista que, el grupo de pacientes con la coinfección VIH/VHC (de todos los grados de fibrosis hepática) representa una minoría del total de pacientes con infección crónica por el VHC, siendo que se contaría con una prevalencia de aproximadamente 50 pacientes en EsSalud a nivel nacional.

Asimismo, el especialista indica que la evidencia que reporta que el uso de SOF/VEL de denominación genérico (Sofosvel®) sería tan eficaz respecto al de marca (Epclusa®) cuenta con aceptabilidad entre los clínicos que manejan a los pacientes con infección crónica por el VHC. Al respecto, el Equipo Técnico del IETSI encontró que, el precio de costo de SOF/VEL genérico sería hasta 10 veces menor que el precio de marca. Es decir, el precio de adquisición de un esquema completo de 84 tabletas (12 semanas de SOF/VEL 400/100 mg) del producto Sofosvel® costaría S/ 2,477.44<sup>24</sup>, mientras que el costo de un esquema completo de Epclusa® en EsSalud es de S/ 23,844.20. No obstante, dicho medicamento genérico no se comercializa actualmente en el Perú, por lo que se recomienda que se activen los mecanismos que permitan la adquisición de medicamentos con un menor costo, para reducir el riesgo de desestabilizar financieramente un sistema público de salud con recursos limitados como es EsSalud.

<sup>24</sup> Según la página web <https://www.indiamart.com/proddetail/sofosvel-tablets-14109132412.html>. Ingresado el 21 de enero del 2020.

### **Comentarios finales del IETSI**

En resumen, no se cuenta con evidencia directa que responda a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. La evidencia disponible a la fecha de Wyles et al., 2017 es de baja calidad, dado que cuenta con un diseño no aleatorizado y no controlado, con una serie de factores de confusión que limitan su interpretación. No obstante, la evidencia indirecta procedente del ECA ASTRAL-1 indicaría un balance riesgo beneficio favorable para SOF/VEL en comparación con la MTS en la población de pacientes con la coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo.

Por otro lado, no se encontró evidencia respecto a una respuesta diferenciada de los pacientes con la coinfección por el VIH/VHC según el grado de fibrosis hepática. Al respecto, las GPC internacionales en la actualidad no brindan recomendaciones diferenciadas según el grado de fibrosis hepática, sino que recomiendan el tratamiento antiviral en todos los pacientes con la coinfección VIH/VHC independientemente del grado de fibrosis hepática. Asimismo, los estudios evaluados en el presente dictamen preliminar no han realizado análisis diferenciados en los grupos de pacientes con fibrosis hepática F0 o F1 y F2 a F4. En ese sentido, consideramos que resultados de los estudios incluidos se deben extrapolar a todos los pacientes con infección crónica por el VHC, independientemente del grado de fibrosis hepática.

Así, se cuenta con argumentos técnicos que indican que SOF/VEL tendría un balance riesgo beneficio favorable respecto a la MTS en la población de interés del presente dictamen. Siendo que SOF/VEL actualmente se encuentra aprobado en EsSalud sólo para los pacientes con coinfección VIH/VHC con fibrosis hepática igual o mayor a F2, la aprobación de uso para la población de la pregunta PICO (con la coinfección VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico previo) traería beneficios para aquellos pacientes que se encuentran en etapas tempranas de la enfermedad hepática, quienes presentan actualmente un vacío terapéutico dado que, actualmente en EsSalud, sólo se les ofrece la MTS como medida de manejo.



## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta enero del 2020 en relación a la eficacia y seguridad de SOF/VEL comparada con la MTS en pacientes adultos con infección crónica por el VHC sin tratamiento sistémico previo, con grado de fibrosis hepática F0-F1 y con coinfección con el VIH.
- La GPC de AASLD-IDSA recomienda SOF/VEL como alternativa de tratamiento para los pacientes de la población de la pregunta PICO. Dicha GPC no recomienda la MTS, por el contrario, recomienda priorizar el tratamiento con AAD en todos los pacientes con la coinfección VIH/VHC, independientemente del grado de fibrosis hepática. Dicha GPC basó sus recomendaciones respecto a al uso de SOF/VEL para la población de la pregunta PICO en los resultados del estudio Wyles et al., 2017, el cual fue incluido en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen.
- El estudio de Wyles et al., 2017, un ensayo clínico no aleatorizado y no controlado de fase III, de un solo brazo de tratamiento evaluó la eficacia y seguridad de un esquema de 12 semanas de SOF/VEL 400/100 mg en 106 pacientes con la coinfección VIH/VHC, de todos los grados de fibrosis hepática y de los cuáles el 71 % no había tenido tratamiento sistémico previo. Los resultados mostraron que el uso de SOF/VEL produce una alta tasa de RVS12 (95 %), una baja tasa de recaída virológica (2 %) y un perfil de seguridad tolerable (tasa de EA serios y de discontinuación del tratamiento por EA del 2 %, respectivamente) en la población total del estudio. No obstante, dichos resultados deben ser interpretados con precaución, en vista que provienen de un estudio con una serie de factores de confusión no controlados, los cuales no permiten determinar la eficacia y seguridad comparativa de SOF/VEL frente al placebo o a la MTS en la población de interés del presente dictamen preliminar.
- En la búsqueda de la evidencia, no se identificó algún estudio que responda directamente a la pregunta PICO donde se compare SOF/VEL vs. placebo en los pacientes de interés del presente dictamen preliminar. Sin embargo, dado que la evidencia disponible de Liu et al., 2018 muestra que el uso de SOF/VEL tendría tasas similares de RVS12 (97 % vs. 98 %), recaída virológica (2 % vs. 1 %) y de EA serios (1.4 % vs. 3 %) entre los grupos de pacientes con la coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo comparados con los de infección crónica por el VHC sin VIH y sin tratamiento sistémico previo, se procedió a incluir el ECA ASTRAL-1 como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



- El ECA ASTRAL-1 es un estudio multicéntrico, de doble ciego, controlado con placebo, y financiado por el laboratorio que manufactura SOF/VEL (*Gilead Sciences*), que comparó el uso de un esquema de 12 semanas de SOF/VEL 400/100 mg vs. placebo en 740 pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH, de los cuales, el 68 % no presentaron tratamiento sistémico previo. Los resultados del ECA ASTRAL-1 mostraron que SOF/VEL tendría un balance riesgo beneficio favorable en comparación con el placebo (MTS) en los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH. Dado que la evidencia muestra que los pacientes con infección crónica por el VHC con VIH tienen una respuesta similar al tratamiento con SOF/VEL que los pacientes con infección crónica por el VHC sin VIH, podemos concluir que SOF/VEL también produciría un beneficio neto respecto al placebo (MTS) en los pacientes con la coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo.
- No se ha encontrado evidencia que evalúe específicamente a los pacientes con la coinfección VIH/VHC con un grado de fibrosis hepática F0 o F1 respecto a aquellos con F2 en adelante. Las GPC internacionales han dejado de recomendar la priorización de tratamientos según el grado de fibrosis hepática y los estudios incluidos en el presente dictamen preliminar no han realizado análisis por subgrupos según el grado de fibrosis hepática. En ese sentido, los resultados de los estudios evaluados se extrapolan para toda la población de pacientes con infección crónica por el VHC, independientemente del grado de fibrosis hepática. Así, consideramos que los resultados de la evidencia científica incluida en el presente dictamen preliminar favorecen el uso de SOF/VEL en comparación con la MTS en los pacientes con la coinfección VIH/VHC F0-F1, sin tratamiento sistémico previo.
- Asimismo, el IETSI comparte la posición de la OMS y de diversas agencias internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias respecto a aceptar a la RVS como un desenlace final en la evaluación de los tratamientos antivirales contra el VHC, basados en la plausibilidad biológica y en evidencia que sugiere una correlación entre el inicio de los tratamientos antivirales con los cambios en la epidemiología del cáncer hepático y del trasplante hepático. En ese sentido, la RVS se ha consolidado como un desenlace clínico principal en el tratamiento de la infección crónica por el VHC, aunque aún requiere de estudios que demuestren su capacidad predictiva de desenlaces de alta relevancia clínica como son la supervivencia global, la calidad de vida y la prevención de progresión a hepatocarcinoma y cirrosis.
- En resumen, la evidencia científica disponible a la fecha sugiere que SOF/VEL tendría un balance riesgo beneficio favorable en comparación con la MTS en los pacientes con la coinfección VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico previo, bajo los siguientes argumentos técnicos: 1) La evidencia indirecta procedente del ECA



ASTRAL-1 sugiere un balance riesgo beneficio favorable para SOF/VEL en comparación con la MTS en los pacientes con coinfección VIH/VHC sin tratamiento sistémico previo; 2) Los documentos revisados en este dictamen no generan recomendaciones para la población de interés de manera diferenciada según el grado de fibrosis; además dentro de las recomendaciones de OMS 2018 se sugiere priorizar el inicio de tratamiento para pacientes con la coinfección VIH/VHC, independientemente del grado de fibrosis hepática; 3) Actualmente los pacientes con coinfección VIH/VHC F0-F1 sin tratamiento sistémico previo solo tienen disponible la MTS, pero no se cuenta un tratamiento específico para la condición clínica descrita (vacío terapéutico).

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de SOF/VEL para el manejo de los pacientes con infección crónica por el VHC sin tratamiento sistémico previo, con grado de fibrosis hepática F0 y F1, con coinfección por VIH.



## VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con SOF/VEL y registrar los datos sobre las sospechas de reacciones adversas al medicamento (SRAM) para reportarlos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

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

1. Carga viral del VHC a las 12 semanas de tratamiento (RVS).
2. Reporte de sospecha de reacción adversa al medicamento si corresponde.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AASLD/IDSA. (2019, noviembre 6). *HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C* | © 2014-2020 AASLD and IDSA. <https://www.hcvguidelines.org/contents/welcome>

ACCAHA. (2010, enero 1). *Methodologies and Policies from the ACCAHA Task Force on Practice Guidelines*. [https://professional.heart.org/professional/GuidelinesStatements/PublicationDevelopment/UCM\\_320470\\_Methodologies-and-Policies-from-the-ACCAHA-Task-Force-on-Practice-Guidelines.jsp](https://professional.heart.org/professional/GuidelinesStatements/PublicationDevelopment/UCM_320470_Methodologies-and-Policies-from-the-ACCAHA-Task-Force-on-Practice-Guidelines.jsp)

Cardenas Bustamante, F., & Balbuena Torres, J. N. (2019). Co-infección de la Hepatitis B o C en población VIH positiva del Callao—Perú. 2016. *Universidad Nacional de Trujillo*. <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/15035>

Donato, M. F., Invernizzi, F., Rossi, G., & Iavarone, M. (2017). Interferon-free therapy of hepatitis C during wait list and post-transplant risk of hepatocellular carcinoma recurrence. *Journal of Hepatology*, 67(6), 1355-1356. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.026>

EMA. (2016, julio 6). *Eplusa*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eplusa>

FDA. (2016, junio 28). *Eplusa (sofosbuvir and velpatasvir)*. <https://www.drugs.com/history/eplusa.html>

Feld, J. J., Jacobson, I. M., Hézode, C., Asselah, T., Ruane, P. J., Gruener, N., Abergel, A., Mangia, A., Lai, C.-L., Chan, H. L. Y., Mazzotta, F., Moreno, C., Yoshida, E., Shafran, S. D., Towner, W. J., Tran, T. T., McNally, J., Osinusi, A., Svarovskaia, E., ... ASTRAL-1 Investigators. (2015). Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England Journal of Medicine*, 373(27), 2599-2607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512610>

Hyams, K. C., Phillips, I. A., Moran, A. Y., Tejada, A., Wignall, F. S., & Escamilla, J. (1992). Seroprevalence of hepatitis C antibody in Peru. *Journal of Medical Virology*, 37(2), 127-131. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890370210>

IETSI-EsSalud. (2019). *Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la infección crónica por el Virus de Hepatitis C: Guía en Versión Extensa*. [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias\\_sanitarias/GPC\\_HVC\\_Version\\_Extensa.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/GPC_HVC_Version_Extensa.pdf)

Ioannou, G. N., Green, P. K., & Berry, K. (2017). HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.030>

Jézéquel, C., Bardou-Jacquet, E., Desille, Y., Renard, I., Lainé, F., Lelan, C., Latournerie, M., Guillygomarch, A., Houssel-Debry, P., Moirand, R., Deugnier, Y., & Guyader, D. (2015).



P0709: Survival of patients infected by chronic hepatitis c and f0f1 fibrosis at baseline after a 15 years follow-up. *Journal of Hepatology*, 62, S589. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(15\)30912-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(15)30912-0)

Kanwal, F., Kramer, J., Asch, S. M., Chayanupatkul, M., Cao, Y., & El-Serag, H. B. (2017). Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*, 153(4), 996-1005.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012>

Kirk, G. D., Mehta, S. H., Astemborski, J., Galai, N., Washington, J., Higgins, Y., Balagopal, A., & Thomas, D. L. (2013). HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: A cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 158(9), 658-666. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00604>

Liu, C.-H., Sun, H.-Y., Liu, C.-J., Sheng, W.-H., Hsieh, S.-M., Lo, Y.-C., Liu, W.-C., Su, T.-H., Yang, H.-C., Hong, C.-M., Tseng, T.-C., Chen, P.-J., Chen, D.-S., Hung, C.-C., & Kao, J.-H. (2018). Generic velpatasvir plus sofosbuvir for hepatitis C virus infection in patients with or without human immunodeficiency virus coinfection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47(12), 1690-1698. <https://doi.org/10.1111/apt.14647>

Pavlov, C. S., Casazza, G., Nikolova, D., Tsochatzis, E., Burroughs, A. K., Ivashkin, V. T., & Gluud, C. (2015). Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010542.pub2>

Platt, L., Easterbrook, P., Gower, E., McDonald, B., Sabin, K., McGowan, C., Yanny, I., Razavi, H., & Vickerman, P. (2016). Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 16(7), 797-808. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00485-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00485-5)

Poynard, T., McHutchison, J., Manns, M., Trepo, C., Lindsay, K., Goodman, Z., Ling, M.-H., & Albrecht, J. (2002). Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 122(5), 1303-1313. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33023>

Tengan, F. M., Ibrahim, K. Y., Dantas, B. P., Manchiero, C., Magri, M. C., & Bernardo, W. M. (2016). Seroprevalence of hepatitis C virus among people living with HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: A systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 663. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1988-y>

World Health Organization (WHO). (2014, abril 1). *WHO | Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection*. WHO. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines/en/>

World Health Organization (WHO). (2018, julio 1). *WHO | Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection*. WHO. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines/en/>

Wyles, D., Brau, N., Kottlil, S., Daar, E. S., Ruane, P., Workowski, K., Luetkemeyer, A., Adeyemi, O., Kim, A. Y., Doehle, B., Huang, K. C., Mogalian, E., Osinusi, A., McNally, J., Brainard, D. M., McHutchison, J. G., Naggie, S., & Sulkowski, M. (2017). Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(1), 6-12. <https://doi.org/10.1093/cid/cix260>



Zhang, F., Zhu, H., Wu, Y., Dou, Z., Zhang, Y., Kleinman, N., Bulterys, M., Wu, Z., Ma, Y., Zhao, D., Liu, X., Fang, H., Liu, J., Cai, W.-P., & Shang, H. (2014). HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus co-infection in patients in the China National Free Antiretroviral Treatment Program, 2010-12: A retrospective observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(11), 1065-1072. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70946-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70946-6)



## IX. ANEXO

### ANEXO N.° 1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir SOF/VEL 400mg/100mg debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico\* tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, con el Anexo N.° 07 de la Directiva N.° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

 <p><b>Diagnóstico/condición de salud</b></p>	<p>Pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y con infección crónica por el virus de la hepatitis C, con fibrosis hepática de grados F0 – F1*, sin tratamiento sistémico previo.</p>
<p><b>Grupo etario</b></p>	<p>Mayores de 18 años.</p>
<p><b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b></p>	<p>12 semanas.</p>
 <p><b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento<sup>a</sup></b></p>	<p>El paciente debe acreditar:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infección por el VIH (serología positiva, resultados de carga viral, y nivel de CD4).</li> <li>2. Infección crónica activa por el virus de la hepatitis C (serología positiva y carga viral detectable).</li> <li>3. No haber recibido tratamiento antiviral previo contra el virus de la hepatitis C.</li> <li>4. Tasa de filtración glomerular &gt; 30 mL/min, exclusión de tuberculosis e infección activa por el virus de la hepatitis B, función hepática conservada (prueba de perfil hepático completo).</li> </ol>
<p><b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento<sup>a</sup> con el Anexo N° 07</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Carga viral del VHC a las 12 semanas de tratamiento (RVS).</li> <li>4. Reporte de sospecha de reacción adversa al medicamento si corresponde.</li> </ol>
<p><b>Criterios de suspensión del tratamiento</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Falta de adherencia al tratamiento</li> <li>2. Toxicidad inaceptable.</li> <li>3. Otras según información de etiqueta.</li> </ol>

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

<sup>a</sup> El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> ) Fecha de búsqueda: 16 de enero del 2020	Resultados
Estrategia	#1 Search ("sofosbuvir-velpatasvir drug combination"[Supplementary Concept] OR "sofosbuvir velpatasvir"[TIAB] OR "EPCLUSA"[tiab])	168
	#2 Search ("hepatitis C"[TIAB] AND "HIV"[TIAB] AND "coinfection"[TIAB])	1784
	#3 Search (Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab])	16247
	#4 Search (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti])	270795
	#5 Search (search*[tiab] OR meta analysis[Publication Type] OR meta analysis[tiab] OR meta analysis[MeSH Terms] OR review[Publication Type] OR diagnosis[MeSH Subheading] OR associated[tiab] OR systematic[sb])	8586951
	#6 Search (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	5383813
	#7 #3 OR #4 OR #5 OR #6	12033879
	#8 #1 AND #2 AND #7	9

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Central Cochrane ( <a href="https://www.cochranelibrary.com/advanced-search">https://www.cochranelibrary.com/advanced-search</a> ) Fecha de búsqueda: 16 de enero del 2020	Resultados
Estrategia	#1 ("hepatitis C" AND "HIV" AND "coinfection"):ti,ab,kw	264
	#2 ("sofosbuvir-velpatasvir drug combination" OR "sofosbuvir velpatasvir" OR "EPCLUSA"):ti,ab,kw	98
	#3 #1 AND #2	5

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS ( <a href="https://http://lilacs.bvsalud.org">https:// http://lilacs.bvsalud.org</a> ) Fecha de búsqueda: 16 de enero del 2020	Resultados
Estrategia	#1 (tw:("hepatitis C" AND "HIV" AND "coinfection")) AND (tw:("sofosbuvir-velpatasvir drug combination" OR "sofosbuvir velpatasvir" OR "EPCLUSA"))	0