



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 010-DETS-IETSI-2021**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE SOFOSBUVIR/VELPATASVIR EN
PACIENTES POSTRASPLANTE RENAL CON INFECCIÓN CRÓNICA
POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C GENOTIPOS 1 O 4, CON GRADO
DE FIBROSIS HEPÁTICA F0 O F1**



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

Abril, 2021



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

EQUIPO REDACTOR:



1. Eric Ricardo Peña Sánchez – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
6. Paula Alejandra Burela Prado – 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

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico 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 postrasplante renal con infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 010-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



AAD	Antivirales de acción directa
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
EAS	Eventos adversos serios
EASL	European Association for the Study of the Liver
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
IDSA	The Infectious Diseases Society of America
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
OMS	Organización Mundial de Salud
PICO	Paciente, intervención, comparación, resultado
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RBV	Ribavirina
RS	Revisión sistemática
RVS	Respuesta virológica sostenida
RVS12	Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas
RVS24	Respuesta virológica sostenida a las 24 semanas
VHB	Virus de hepatitis b
VHC	Virus de la hepatitis c
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	10
A. ANTECEDENTES.....	10
B. ASPECTOS GENERALES	12
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	14
III. METODOLOGÍA.....	16
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	16
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	16
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	17
IV. RESULTADOS.....	18
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	19
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	20
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	20
ii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS	25
V. DISCUSIÓN.....	31
VI. CONCLUSIONES.....	37
VII. RECOMENDACIONES.....	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
IX. ANEXO.....	46
ANEXO N°1: Condiciones de uso	46
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	47



I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los pacientes con enfermedad renal adquieren la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) durante la diálisis. En Perú, en el año 2000, se reportó una prevalencia de infección del VHC del 59 % en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que recibieron hemodiálisis. La infección por el VHC tiene un efecto negativo en la sobrevida del paciente y en la probabilidad de rechazo del injerto renal. Además, la infección crónica del VHC sigue un curso progresivo por muchos años, que puede terminar en cirrosis, carcinoma hepatocelular y la necesidad de trasplante hepático. Dicha progresión es más acelerada en pacientes con trasplante renal.
- El objetivo de la terapia antiviral en pacientes con infección crónica por VHC es alcanzar una carga viral indetectable. Esta puede ser medida por la respuesta virológica sostenida a las 12 semanas (RVS12) después del tratamiento. La selección del tratamiento en pacientes postrasplante renal dependerá del genotipo del VHC, el grado de fibrosis hepática, el tratamiento recibido previamente y las potenciales interacciones con inmunosupresores. En los últimos años, los esquemas combinados con antivirales de acción directa (AAD), como sofosbuvir/velpatasvir, han mostrado ser eficaces (RSV12 > 90.0 %) y bien tolerados en los pacientes con infección por VHC.
- EsSalud cuenta con sofosbuvir/velpatasvir para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el VHC asociado a fibrosis hepática \geq F2¹ sin tratamiento sistémico previo (IETSI 2019a), y pacientes con coinfección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el VHC, fibrosis hepática F0 o F1 y sin tratamiento sistémico previo (IETSI 2020). No obstante, los pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC (genotipos 1 o 4) y con fibrosis hepática de grado F0 o F1 no cuentan con una opción de tratamiento (vacío terapéutico). Por esta razón, los especialistas de EsSalud proponen que el uso sofosbuvir/velpatasvir en este grupo de pacientes podría mejorar la sobrevida del paciente y del injerto renal; así como la RVS y la calidad de vida del paciente.
- Así, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir, en comparación con la mejor terapia de soporte, en pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4, con fibrosis hepática F0 o F1.

¹ Grado de fibrosis según clasificación Metavir. F0: no fibrosis; F1: cicatrización mínima F2: ha ocurrido cicatrización y se extiende fuera del área del hígado (fibrosis significativa); F3: la fibrosis se propaga y forma puentes con otras áreas hepáticas fibróticas (fibrosis grave); F4: cirrosis o cicatrización avanzada.



- Tras la búsqueda de la literatura no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), revisiones sistemáticas (RS) o evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) que respondan a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. No obstante, se identificaron dos guías de prácticas clínicas (GPC), elaboradas por The American Association for the Study of Liver Diseases y The Infectious Diseases Society of America (AASLD-IDSA), y por The European Association for the Study of the Liver (EASL). Adicionalmente, debido a la falta de evidencia, se incluyó uno de los ECA pivotaes de sofosbuvir/velpatasvir, denominado ASTRAL-1. Este estudio fue el único de los ECA pivotaes, que evaluó pacientes con infección por VHC genotipo 1 o 4 y sin cirrosis descompensada, población que incluye a la población objetivo del presente dictamen.



- Las GPC de AASLD-IDSA y EASL concuerdan en recomendar el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal con infección por VHC. Adicionalmente, ambas guías indican que el uso de sofosbuvir/velpatasvir no requeriría una modificación de las dosis de medicamentos inmunosupresores que reciben los pacientes con trasplantes. Dado que no se identificaron estudios que analizaran el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con trasplante renal, las recomendaciones se basaron en las altas tasas de RVS12 (≥ 95.0 %) reportadas en otras poblaciones de pacientes con infecciones por VHC. Así, la guía de AASLD-IDSA, se basó en tres estudios (dos ECA y un estudio fase II) que evaluaron sofosbuvir/velpatasvir en pacientes sin trasplante (Feld et al. 2015; Foster et al. 2015) y en pacientes con trasplante hepático (Agarwal et al. 2018). Asimismo, los autores de la guía de EASL se basaron en una revisión narrativa que analizó el uso de sofosbuvir en combinación con otros AAD, dentro de los cuales se encontraba un inhibidor de la proteína NS5A, tipo al que pertenece velpatasvir, en pacientes con trasplante renal. De esta manera, ambas guías recomiendan el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal con infección por VHC; basándose en las altas tasas de RVS12 observadas en la literatura científica y que el uso de sofosbuvir/velpatasvir no requiere la modificación del tratamiento con inmunosupresores que reciben los pacientes con trasplante renal.

- El estudio pivotal ASTRAL-1 es una ECA fase III, doble-ciego que evaluó la eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir vs. placebo por 12 semanas, en 740 pacientes con infección crónica de VHC genotipos 1, 2, 4, 5 o 6, sin cirrosis descompensada. Es importante resaltar que los pacientes con infección por el VHC genotipo 5 fueron asignados directamente al grupo sofosbuvir/velpatasvir; basándose en la baja prevalencia del VHC genotipo 5. Por otro lado, el estudio no reportó que porcentaje de los pacientes tenía trasplante renal. Los resultados del estudio mostraron que la RVS12 del 99 % observada en el grupo de





sofosbuvir/velpatasvir fue superior al 85% esperado ($p < 0.001$). En contraste, ningún paciente del grupo placebo alcanzó la RVS12. Respecto a la tasa de RVS12 en los genotipos de interés del presente dictamen, la tasa de RVS12 fue 98 % en el genotipo 1a, 99 % en el genotipo 1b y 100 % en el genotipo 4. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de eventos adversos serios (EAS) entre sofosbuvir/velpatasvir vs. placebo (2 % vs. 0 %).

- El estudio ASTRAL-1 presenta limitaciones que afectan la validez de sus resultados. Así, la asignación directa de los pacientes con VHC genotipo 5 (6 % de la muestra estudiada) al grupo sofosbuvir/velpatasvir deja sin efecto el motivo de la aleatorización (generar grupos comparables). En consecuencia, el incumplimiento de la aleatorización aumenta el riesgo de sesgo de selección y afecta la validez de los resultados de la comparación global del estudio. A pesar de esto, la gran diferencia en la tasa de RVS12 entre recibir sofosbuvir/velpatasvir o placebo (99 % vs. 0 %, respectivamente), tanto en el análisis general como en el análisis por genotipo, sugiere que sofosbuvir/velpatasvir sí sería eficaz en el tratamiento de pacientes con infección por VHC. Por otro lado, llama la atención que no se presentaron los resultados del análisis de calidad de vida (desenlace incluido en el protocolo del estudio), lo que aumenta el riesgo de sesgo de reporte. Finalmente, se consideró que la empresa farmacéutica fabricante de sofosbuvir/velpatasvir financió y participó del desarrollo del estudio; lo que aumenta el riesgo de sesgo a favor de sofosbuvir/velpatasvir.



- Frente a la existencia de un vacío terapéutico en EsSalud para la población de interés del presente dictamen; el equipo técnico de IETSI-EsSalud consideró necesario revisar la evidencia disponible sobre el perfil de seguridad de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con infección por VHC. Así, se revisaron cuatro estudios tipo cohorte que reportaron tasas de EAS de entre 1 % y 3 %, y de eventos adversos (EA) de grado tres y cuatro de 1 % en pacientes con infección con VHC (Mangia et al. 2019; Liu et al. 2021; Wei et al. 2019; Buggisch et al. 2019). Finalmente, se revisaron los resultados de un análisis de seguridad que integraba el reporte de EAS de tres ECA: ASTRAL-1, ASTRAL-2 y ASTRAL-3. En este análisis no se observaron diferencias en el reporte de EAS entre sofosbuvir/velpatasvir y placebo (2 % vs. 0 %), y los autores indicaron que ninguno de estos eventos estuvo relacionado con el tratamiento. De esta manera, la evidencia disponible en la literatura indica que el uso de sofosbuvir/velpatasvir no generaría mayor riesgo de EAS que el placebo en pacientes con infección por VHC.



- En relación al riesgo de interacción entre sofosbuvir/velpatasvir y los medicamentos inmunosupresores empleados en pacientes con trasplantes



renales. En la evidencia científica se señala que, la administración de sofosbuvir/velpatasvir con el inmunosupresor tacrolimus no generaría una interacción significativa. Adicionalmente, a pesar de que no existen estudios que analicen el uso de sofosbuvir/velpatasvir con otros inmunosupresores, los estudios que evalúan sofosbuvir sugieren que no se esperan interacciones clínicamente significativas entre sofosbuvir y ciclosporina, micofenolato o sirolimus. De forma similar, la evidencia con velpatasvir, basada en que el perfil farmacocinético de velpatasvir sería similar al de lepidasvir; sugiere que tampoco se esperarían interacciones clínicamente significativas entre velpatasvir y ciclosporina, corticoesteroides, micofenolato o sirolimus. De esta manera, es posible que tampoco ocurran interacciones relevantes con la combinación sofosbuvir/velpatasvir y los inmunosupresores comunes. En línea con esto, las etiquetas comerciales de sofosbuvir/velpatasvir aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) y European Medicines Agency (EMA), y las guías de AASLD-IDSA y EASL señalan que el uso de sofosbuvir/velpatasvir no requiere que se hagan ajustes a las dosis de los medicamentos inmunosupresores, como: tacrolimus y ciclosporina. De esta manera, se establece que existe bajo riesgo de interacción entre sofosbuvir/velpatasvir y los inmunosupresores más comúnmente usados en el tratamiento de pacientes con trasplante renal.



- En el contexto de EsSalud, en la GPC N° 31 elaborada por IETSI-EsSalud, se recomienda el uso de sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas en dos poblaciones de pacientes: 1) Aquellos con infección crónica por VHC (genotipos 1 al 6), sin cirrosis (fibrosis F2 a F3) o con cirrosis compensada (fibrosis F4 y Child-Pugh A), con o sin tratamiento previo; y 2) Aquellos postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4, sin cirrosis (fibrosis F2 a F3) o con cirrosis compensada (fibrosis F4 y Child-Pugh A). De esta manera, se puede concluir que el uso de sofosbuvir/velpatasvir está recomendado para pacientes con o sin trasplante renal y con grados de fibrosis incluso más avanzados que el indicado en la pregunta PICO del presente dictamen. Además, en EsSalud se tiene experiencia de uso de sofosbuvir/velpatasvir, dado que se encuentra disponible para el tratamiento de otras poblaciones de pacientes.



- De este modo, hasta la fecha de elaboración del presente dictamen, no existe evidencia que evalúe el uso de sofosbuvir/velpatasvir, en comparación con la mejor terapia de soporte, en la población de interés del presente dictamen (pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4 y con fibrosis hepática F0 o F1). No obstante, debido a que en EsSalud no se cuenta con una opción de tratamiento para este grupo de pacientes, estamos frente a un escenario de vacío terapéutico que requiere ser atendido para controlar la progresión de infección por VHC y reducir el riesgo de pérdida del órgano trasplantado en estos pacientes. La evidencia disponible, proveniente del ECA fase III ASTRAL-1, reportó tasas de RVS12 \geq 98.0 % en pacientes con



infección por VHC genotipo 1 y 4, y sin cirrosis descompensada que recibieron sofosbuvir/velpatasvir; a diferencia, del grupo placebo donde ningún paciente alcanzó la RVS12. La evidencia también muestra un perfil de seguridad similar entre sofosbuvir/velpatasvir y placebo en pacientes con infección por VHC. Además, se valoró la baja probabilidad de interacción entre sofosbuvir/velpatasvir y los medicamentos inmunosupresores que reciben los pacientes con trasplante renal. También se tomaron en cuenta las recomendaciones de uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal (señaladas en las GPC internacionales analizadas) y en otras poblaciones de pacientes con mayor grado de fibrosis (establecidas en la guía del IETSI-EsSalud). Finalmente, se tuvo en consideración la experiencia de uso de sofosbuvir/velpatasvir en EsSalud. Así, se cuentan con argumentos técnicos que indican que sofosbuvir/velpatasvir tendría un balance riesgo-beneficio favorable en la población de interés del presente dictamen.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. La vigencia del presente dictamen es de dos años, según lo establecido en el Anexo N° 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir, comparado con la mejor terapia de soporte, en pacientes postrasplante renal con infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1. Esta evaluación se realiza en respuesta a las solicitudes enviadas por los médicos especialistas en gastroenterología Dra. Estefanía Liza Baca y Dr. Roberto Cuentas Lizárraga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al IETSI, las solicitudes de uso del producto farmacéutico sofosbuvir/velpatasvir, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Tabla 1. Pregunta PICO n° 1.

P	Paciente varón de 56 años, trasplantado renal con hepatitis C crónica genotipo 1a con fibrosis 0 sin tratamiento previo.
I	Sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg por 12 semanas
C	No existe comparador
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evitar la progresión a cirrosis hepática y/o descompensaciones agudas, así como disminuir el riesgo de hepatocarcinoma asociado a hepatitis C crónica, disminuyendo la probabilidad de hospitalizaciones. 2. Mejorar la sobrevida general y del injerto renal, así como de la calidad de vida. 3. Lograr una respuesta viral sostenida a las 12 semanas con un tratamiento con poco potencial de complicaciones y sin impacto negativo en injerto renal.

Tabla 2. Pregunta PICO n° 2.

P	<p>Paciente Mujer 52 años con infección crónica por hepatitis C Genotipo 1A sin tratamiento previo.</p> <p>Paciente trasplantada renal desde el 2010. Antecedente de nefropatía lúpica y lupus eritematoso sistémico, politransfundida</p>
I	Sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg por 12 semanas
C	<p><u>Ombitasvir / paritaprevir / ritonavir + dasabuvir 75/12.5/50mg + 50mg + por 12 semanas</u></p> <p>Este esquema tiene interacciones potenciales con la medicación inmunosupresora que recibe la paciente (ciclosporina y micofenolato)</p>



	<p>requiriendo modificaciones en estos fármacos, arriesgando innecesariamente el injerto renal</p> <p><u>INF pegilado + ribavirina durante 48 semanas.</u></p> <p>El uso de interferón en trasplantados renales es inefectivo y produce rechazo agudo humoral, por lo que está contraindicado en este tipo de pacientes.</p>
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mejora la sobrevida general y calidad de vida después del tratamiento. 2. Lograr la respuesta viral sostenida a las 12 semanas con un tratamiento libre de interferón y costos menores. 3. Disminuir la probabilidad de ocurrencia del hepatocarcinoma asociado a hepatitis C crónica 4. Aumentar la supervivencia del paciente y del injerto luego de alcanzar la RVS. 5. Disminuye la posibilidad de ocurrencia de glomerulonefritis y diabetes que afecta la supervivencia del injerto.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en gastroenterología Dr. César García Delgado del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. En esta reunión, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de todos los pacientes asegurados con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. De esta manera la versión final de la pregunta PICO es la siguiente:

Tabla 3. Pregunta PICO validada con el especialista

P	Paciente adulto postrasplante renal con infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC) genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática* F0 o F1
I	Sofosbuvir / Velpatasvir 400 mg/ 100 mg Una tableta diaria por 12 semanas
C	Mejor terapia de soporte
O	Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas* Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos

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

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



B. ASPECTOS GENERALES



Los aspectos generales sobre la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) se detallan a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. A continuación, se describirán los aspectos más relevantes que permitirán entender las características de la enfermedad.

Las infecciones por el VHC afectan a más de 200 millones de personas a nivel mundial (Lin et al. 2016). La infección por el VHC puede causar hepatitis aguda y crónica; y puede ocurrir hasta por seis genotipos (Chopra y Pockros 2020). A nivel mundial, la hepatitis crónica ocurre entre el 55 % y el 85 % de los pacientes con infección por el VHC (OMS 2018). La Organización Mundial de Salud (OMS) estimó que, en el 2015, habían 71 millones de personas con infección crónica por VHC a nivel mundial (OMS 2018). En relación con los genotipos del VHC, el genotipo 1 es el más prevalente, representando el 46 % de todas las infecciones por VHC. En cambio, el genotipo 4 representa el 13 % de las infecciones por el VHC (Polaris Observatory HCV Collaborators 2017). En Perú, en el 2017, se estimó que el 0.26 % de los pacientes atendidos en EsSalud presentaron infección por VHC; y de ellos, el 91.5 % de casos correspondieron al genotipo 1 (IETSI 2018).



La infección por VHC es uno de los principales problemas que pueden afectar negativamente a los pacientes con trasplante renal (Behzad-Behbahani et al. 2005). En este grupo de pacientes, se han reportado prevalencias de infecciones por VHC que oscilan entre el 1.8 % y 8 % en países desarrollados (Scott et al. 2010; Santos et al. 2009; Baid-Agrawal et al. 2014). Un estudio realizado en Francia, en pacientes con trasplante renal entre 1993 y 2010, reportó que el 3.4 % de los pacientes desarrollaron infección crónica por VHC (Fontaine et al. 2019). En Perú, en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que recibieron hemodiálisis, durante el mes de diciembre del 2000, se reportó una prevalencia del VHC del 59 % (Méndez Chacón, Vidalón, y Vildosola 2005).

La mayoría de los pacientes con trasplante renal e infección por VHC adquirieron la infección debido a la diálisis que recibieron por la enfermedad renal crónica que padecían antes del trasplante (Pereira y Levey 1997; Roth 1995; J. M. Morales y Fabrizi 2015). En este grupo de pacientes, la infección crónica por VHC es la principal causa de cirrosis hepática², y además la infección tiene un efecto negativo tanto en la supervivencia del paciente como en la probabilidad de rechazo del injerto renal (Mahmoud et al. 2004; J. M. Morales y Fabrizi 2015). En relación con esto, se ha determinado que los pacientes postrasplante renal con infección por VHC tienen 1.79 veces más riesgo de morir y 1.56 veces más riesgo de rechazo del injerto renal que aquellos pacientes sin infección por VHC (Fabrizi et al. 2005). En general, la infección crónica del VHC sigue un curso

² Clasificación Metavir: F4



progresivo por muchos años, que puede terminar en cirrosis, carcinoma hepatocelular y la necesidad de trasplante hepático (Chopra y Pockros 2020). Dicha progresión es más acelerada en pacientes con trasplante renal (Gane y Pilmore 2002).

La terapia antiviral es la pieza clave para el tratamiento de la infección crónica del VHC (Chopra y Pockros 2020). El principal objetivo de la terapia antiviral en pacientes con infección crónica por VHC es alcanzar una carga viral indetectable, que es medida por la respuesta virológica sostenida (RVS) a las 12 o 24 semanas después de finalizar el tratamiento (Chopra y Pockros 2020; EASL 2020). La selección del régimen de tratamiento dependerá del genotipo del VHC y de otros factores como, el grado de fibrosis, la historia de tratamiento del paciente y la presencia de otras infecciones cuyos tratamientos pueden generar interacciones con la terapia de la infección por VHC (Chopra y Pockros 2020). Este último es de especial relevancia en el caso de pacientes postrasplante renal, ya que se deben tener en cuenta las potenciales interacciones con los agentes inmunosupresores (Muche y Baid-Agrawal 2021b).



En los últimos años, la terapia antiviral para las infecciones por el VHC ha evolucionado con la introducción y proliferación de los antivirales de acción directa³ (AAD) (Chopra y Pockros 2020). Hasta hace unos años se empleaba la combinación de interferón pegilado (Peg-IFN *por sus siglas en inglés*) y ribavirina (RBV), conocidos como AAD de primera generación. Sin embargo, el desarrollo de los AAD de segunda generación y los esquemas combinados de AAD han demostrado ser más efectivos y mejor tolerados. Además, en una revisión sistemática, se observó que más del 90 % de los pacientes tratados con AAD de segunda generación y en esquemas combinados alcanzaron la RVS12 (Falade-Nwulia et al. 2017). Dentro de los esquemas combinados de AAD se encuentra sofosbuvir/velpatasvir. Esta combinación actúa inhibiendo la proteína NS5A y la NS5B, afectando la replicación viral y el ensamblaje del virus (Pockros 2019).



En el contexto de EsSalud, se dispone de sofosbuvir/velpatasvir cuyo uso solo está aprobado para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el VHC ,asociado a fibrosis hepática \geq F2 sin tratamiento sistémico previo (IETSI 2019a), y pacientes con coinfección por VIH/VHC, fibrosis F0 o F1 y sin tratamiento sistémico previo (IETSI 2020). Así, en la actualidad, dentro del EsSalud, no se cuenta con una alternativa de tratamiento para los pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1. Por esta razón, los especialistas proponen el uso de sofosbuvir/velpatasvir, el cual consideran que podría ser de beneficio para dichos pacientes en términos de la RVS, la sobrevida del paciente y del injerto renal; así como la calidad de vida del paciente, en comparación con la mejor terapia de soporte.

³ Inhibidores del ciclo de vida viral de VHC, orientados a las proteínas virales no estructurales como NS23, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B.



En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir vs. la mejor terapia de soporte en pacientes postrasplante renal con infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Sofosbuvir 400 mg/Velpatasvir 100 mg

Características generales:

Las características generales de sofosbuvir/velpatasvir se describen a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020. A continuación, se detallan algunos datos relevantes:

Sofosbuvir/velpatasvir (EPCLUSA ®) en monoterapia, ha sido autorizado por la FDA y la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con infección por VHC genotipo 1, 2, 3, 4, 5, y 6, sin cirrosis o con cirrosis compensada⁴; y en combinación con ribavirina para pacientes con cirrosis descompensada⁵ (FDA 2020; EMA 2020). Además, la EMA también ha establecido que, en pacientes con infección por el VHC genotipo 3 con cirrosis compensada, puede usarse sofosbuvir/velpatasvir en combinación con ribavirina (EMA 2020).

Una tableta de sofosbuvir/velpatasvir contiene 400 mg de sofosbuvir, un inhibidor análogo de la proteína NS5B, esencial para la replicación del virus; y 100 mg de velpatasvir, un inhibidor de la proteína NS5A (FDA 2020). En el contexto local, la combinación sofosbuvir/velpatasvir cuenta con autorización de comercialización de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). El número de registro sanitario de sofosbuvir/velpatasvir es EE06649, el titular del registro es la empresa Biotoscana Farma de Perú S.A.C, la condición de venta es con receta médica, y el registro es válido hasta el 28/11/2023. Sofosbuvir/velpatasvir no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) (MINSa 2018).

En el sistema informático SAP R/3-EsSalud, al 10 de febrero del 2021, el precio de unitario de una tableta de EPCLUSA fue de S/ 242.86 (incluido IGV). Por lo que, considerando un esquema de tratamiento de una tableta diaria por 12 semanas

⁴ Pacientes que no tienen ictericia, ascitis (líquido en el abdomen), encefalopatía ni hemorragias digestivas.

⁵ Pacientes que han desarrollado las complicaciones de la cirrosis, como hemorragia varicosa, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, carcinoma hepatocelular, síndrome hepatorenal o síndrome hepatopulmonar. Estos pacientes tienen un peor pronóstico que aquellos con cirrosis compensada.



(equivalente a 84 tabletas), el costo de la terapia completa con EPCLUSA sería de S/ 20,400.00 por paciente.

Consideraciones adicionales a tener en cuenta antes de su uso:

Antes de empezar el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir se recomienda realizar a los pacientes una prueba para demostrar una infección actual o anterior del virus de hepatitis B (VHB), que mida los antígenos de superficie (HBsAg) y anticuerpos nucleares (anti-HBc). La dosis recomendada de sofosbuvir/velpatasvir es una tableta oral diaria con o sin comida por 12 semanas en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada. En el grupo de pacientes con cirrosis descompensada se recomienda sofosbuvir/velpatasvir más ribavirina por 12 semanas. En el grupo de pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A, se recomienda sofosbuvir/velpatasvir más ribavirina durante 24 semanas (DIGEMID 2018).



En la ficha técnica de sofosbuvir/velpatasvir, se señala que este medicamento se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a las sustancias activas o cualquier excipiente del medicamento, como copovidona, estearato de magnesio, entre otros (FDA 2020). Asimismo, en pacientes con coinfección de VHB y VHC, el tratamiento con AAD puede causar la reactivación del VHB (EMA 2020). En la sección de interacciones con otros medicamentos, se establece que no debe ser administrado junto con otros medicamentos que contengan sofosbuvir. Adicionalmente, se establece que se debe tener cuidado al usar amiodarona en pacientes que reciben sofosbuvir/velpatasvir, debido a que se han reportado casos de bradicardia severa, y bloqueo cardíaco. En el caso de los medicamentos de tipo inhibidores de protones (IBP), como omeprazol, no se recomienda su coadministración con sofosbuvir/velpatasvir, pero si es necesario puede administrarse sofosbuvir/velpatasvir con comidas y cuatro horas antes que los IBP, a una dosis máxima comparable a 20 mg de omeprazol (EMA 2020).

En relación con el uso de sofosbuvir/velpatasvir e inmunosupresores, como tacrolimus y ciclosporina, se indica que no se requiere un ajuste de la dosis de ninguno de los medicamentos al inicio de la coadministración, pero que luego se debe realizar un monitoreo cercano y que es probable que se requiera un ajuste de la dosis de los inmunosupresores.

En relación con los eventos adversos severos (EAS) en estudios clínicos, los más frecuentemente reportados (incidencia $\geq 10.0\%$) fueron: dolor de cabeza, fatiga y náusea. Las reacciones adversas más frecuentes fueron urticaria y angioedema (EMA 2020).



III. METODOLOGÍA



A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal con infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1.

La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, Lilacs y The Cochrane Library. Adicionalmente, se revisó la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y Comissão nacional de incorporaçao de tecnologías no sus (CONITEC). También se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y se colectó información sobre el medicamento de interés del presente dictamen en las páginas web de la European Medicines Agency (EMA), y Food and Drug Administration (FDA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos bibliográficas incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés.

La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario). Con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 16 de marzo del 2021.



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD



La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos se realizó en el siguiente orden: guías de prácticas clínicas (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis, y ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Los documentos incluidos debían responder de manera directa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

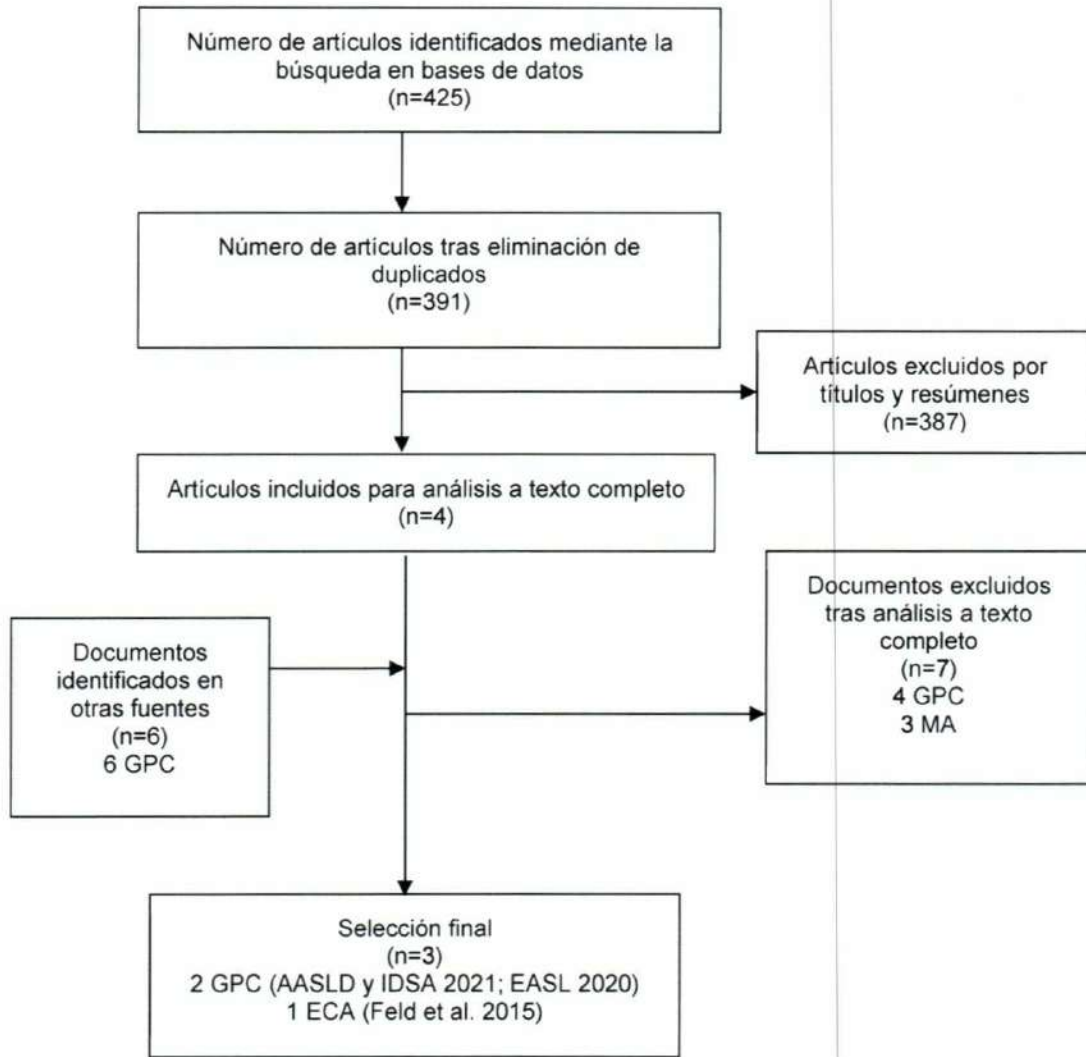
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados; luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases, en la primera fase, realizada en la web Rayyan, dos evaluadores de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requieran más información. Luego, en la segunda fase, uno de los evaluadores, aplicando nuevamente los criterios de elegibilidad en la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados, realizó la selección final de los estudios que guardaban relación con la pregunta PICO de interés.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo la búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal con infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1. 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 y ECA).

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), 2021. "HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C" (AASLD y IDSA 2021).
- European Association for the Study of the Liver (EASL), 2020. "EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the serie (EASL 2020).



Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las GPC descritas a continuación fueron excluidas porque no formulan recomendaciones para pacientes postrasplante renal con infección por VHC, y grado de fibrosis hepática F0 y F1.

- 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 - GPC N° 31" (IETSI 2019b).
- Organización Mundial de Salud (OMS), 2018. "Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection" (OMS 2018).
- Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines, the Japan Society of Hepatology, 2020. "Japan Society of Hepatology guidelines for the management of hepatitis C virus infection: 2019 update" (Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines, the Japan Society of Hepatology 2020).



Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS)



No se encontraron ETS que respondieran a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.

Revisiones Sistemáticas (RS)

No se encontraron RS que respondieran a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- 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

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y 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), 2021. "HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C" (AASLD y IDSA 2021).



La presente guía fue elaborada por AASLD-IDSA, con el objetivo de brindar recomendaciones actualizadas a los profesionales de la salud sobre la detección, manejo y tratamiento de personas con infección por VHC en Estados Unidos. La guía fue desarrollada por un panel de expertos en hepatología y enfermedades infecciosas; así como representantes de la comunidad con VHC. El panel elaborador de la GPC se basó en investigaciones publicadas en revistas con revisión por pares o presentada en conferencias internacionales; así como en información de la FDA u otras agencias regulatorias o productoras de medicamentos.

La gradación de la evidencia y de las recomendaciones se basó en el sistema modificado de la escala de The American College of Cardiology and The American Heart Association Practice Guidelines. De esta manera, los niveles de gradación de la



evidencia fueron: clase I, evidencia y/o acuerdo general que una prueba diagnóstica, procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo; clase II, evidencia conflictiva u opiniones divergentes sobre la utilidad y eficacia de una prueba diagnóstica, procedimiento o tratamiento; clase IIa, la evidencia y/u opinión está a favor de la utilidad y eficacia; clase IIb, la utilidad y eficacia están menos establecidas por la evidencia y/u opiniones; clase 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. La gradación de la fuerza de la recomendación se realizó en tres niveles: A, datos de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis o equivalentes; B, datos de un ensayo clínico aleatorizado, de estudios no aleatorizados, o equivalentes; C, consenso de expertos, serie de casos o cuidado estándar.

Recomendaciones

Entre las tres opciones de tratamiento recomendadas en la guía para pacientes postrasplante renal e infecciones por VHC genotipos 1 al 6, se establece que:

- En pacientes sin tratamiento previo y que no hayan recibido anteriormente AAD, con trasplante renal, infecciones con genotipos 1 al 6, con o sin cirrosis compensada⁶, se recomienda una dosis combinada de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) por 12 semanas (nivel de la evidencia: IIa, fuerza de la recomendación: C).



Los autores indicaron que, a pesar de que no existe evidencia de estudios clínicos que evalúen el uso de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) en pacientes con trasplante renal, existe evidencia significativa que evalúa la eficacia y seguridad de este régimen en un escenario de no trasplante (Feld et al. 2015; Foster et al. 2015) y en pacientes con trasplante de hígado (Agarwal et al. 2018). En ese sentido, los autores de la guía se basaron en los resultados de un estudio de fase II, que evaluó el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con trasplante hepático. Este estudio reportó una tasa de RVS12 del 96 % en pacientes con infecciones por VHC genotipo 1, 2, 3 o 4 (Agarwal et al. 2018). Además, este estudio reportó que el 99 % de los pacientes completó el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir; mostrando alta tolerabilidad a este tratamiento en pacientes con trasplante hepático (Agarwal et al. 2018).



De igual forma, los dos ECA fase III que analizaron pacientes sin trasplante mostraron tasas de RVS12 ≥ 95 % en pacientes tratados con sofosbuvir/velpatasvir (Feld et al. 2015; Foster et al. 2015). Estos ECA forman parte de los cuatro estudios por los cuales la FDA y la EMA aprobaron el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con VHC (estudios pivotaes). El ECA de Feld et al., denominado ASTRAL-1, analizó pacientes

⁶ Para pacientes con cirrosis descompensada se brindan otras recomendaciones.



con infecciones por VHC genotipos 1, 2, 4, 5 y 6, sin cirrosis descompensada; reportando una tasa RVS12 del 99 % para sofosbuvir/velpatasvir. En contraste, en el grupo placebo ningún paciente alcanzó una RVS12 (Feld et al. 2015). Por otro lado, en la publicación de Foster et al., se reportaron los resultados del estudio ASTRAL-2, que analizó pacientes con infecciones por VHC genotipo 2; y del estudio ASTRAL-3, realizado en pacientes con infecciones por VHC genotipo 3, que fueron tratados con sofosbuvir/velpatasvir, en comparación con sofosbuvir/ribavirina. En el estudio ASTRAL-3, se reportaron tasas de RVS12 del 99 % en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir vs. 94 % en el grupo de sofosbuvir/ribavirina y en el estudio ASTRAL-3 las RVS12 fueron del 95 % vs. 80 %, respectivamente (Foster et al. 2015).

De estos estudios, el estudio de Feld et al., denominado ASTRAL-1, fue considerado como evidencia para el presente dictamen, dado que es el estudio pivotal de sofosbuvir (400 mg)/ velpatasvir (100 mg) que evaluó pacientes con infecciones por VHC genotipo 1 y 4, y sin cirrosis descompensada (considerando a aquellos con grado de fibrosis \leq F4); la cual incluye a la población de interés del presente dictamen (Feld et al. 2015).

Adicionalmente, los autores de la guía señalaron que en los pacientes tratados con sofosbuvir/velpatasvir no sería necesario el ajuste de la dosis de los medicamentos de tipo inhibidores de calcio (inmunosupresores), pero no citaron ningún estudio que sustente esta afirmación. Además, los autores de la guía indicaron revisar, antes de la prescripción de AAD para el tratamiento del VHC a un paciente receptor de un trasplante renal, una tabla⁷ titulada “interacciones de AAD con inhibidores de calcio”, y elaborada por los mismos autores. En esta tabla se indican las posibles interacciones entre los AAD y dos inmunosupresores: ciclosporina y tacrolimus. En relación con el uso sofosbuvir y velpatasvir por separado, no sería necesario un ajuste *a priori* de las dosis de ciclosporina y tacrolimus; sin embargo, no brindan indicaciones para el uso de la terapia combinada de sofosbuvir/velpatasvir.

Análisis crítico

El equipo técnico de IETSI-EsSalud, evaluó la calidad de esta GPC basándose en los criterios del dominio 3 (rigor en el desarrollo) y dominio 6 (independencia editorial) del instrumento AGREE II (AGREE Next Steps Consortium 2017). En la evaluación del rigor de desarrollo de esta guía se observa que no describe la estrategia de búsqueda de la evidencia seleccionada. Por otro lado, se observó que la guía cumplió con el resto de los criterios a evaluar, relacionados con la descripción clara de: los criterios de selección de la evidencia, las fortalezas y limitaciones de la evidencia, la formulación de las recomendaciones, la relación entre las recomendaciones y la evidencia, el proceso de revisión externa antes de su publicación y el proceso de actualización del documento. En relación con la independencia editorial, se observó que 8 de los 25 autores de la guía

⁷ Disponible en <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/post-liver-transplant#transplant-table>

(32 %) declararon haber recibido apoyo financiero de diversas empresas farmacéuticas, incluida la empresa farmacéutica Gilead Sciences; la cual es productora de sofosbuvir/velpatasvir. Incluso el autor principal del estudio ASTRAL-1 (estudio pivotal de sofosbuvir/velpatasvir) participó de la elaboración de la presente guía.



En resumen, la GPC del AASLD-IDSA recomienda, entre diferentes opciones de tratamiento, el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal con infecciones por VHC de cualquier genotipo, con o sin cirrosis compensada. Dentro de este grupo de pacientes se encuentra nuestra población de interés, pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1. A pesar de que los autores de la guía presentaron conflictos de interés, la recomendación se realizó por consenso de expertos y que no se encontraron estudios que analizaran el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal, es importante resaltar que los autores sustentaron esta recomendación en evidencia que mostró altas tasas de RVS12 en pacientes sin trasplante y aquellos con trasplante hepático. Adicionalmente, se debe mencionar que los autores indican que con el uso de sofosbuvir/velpatasvir no sería necesario el ajuste de las dosis de ciclosporina y tacrolimus, ambos inmunosupresores empleados para el manejo de pacientes trasplantados. Sin embargo, los autores no indicaron que estudio sustentaría esta afirmación.



European Association for the Study of the Liver (EASL), 2020. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the serie (EASL 2020).

La presente guía fue elaborada por la EASL, con el objetivo de asistir al personal de salud, pacientes y personas interesadas en el proceso de toma de decisiones; describiendo el manejo óptimo actual de los pacientes con infecciones agudas y crónicas por el VHC. Las recomendaciones de la EASL fueron realizadas por un panel de expertos elegidos por el consejo de la EASL. Las recomendaciones se basaron principalmente en la evidencia proveniente de publicaciones y presentaciones de reuniones internacionales. En caso no hubiera evidencia, se consideraron las experiencias personales y opiniones de los expertos.

El sistema de gradación de la evidencia se realizó de acuerdo con el sistema GRADE, en los siguientes niveles: alta (A), es muy poco probable que investigación adicional cambie la confianza en el efecto estimado; moderada (B), es probable que investigación adicional tenga una influencia importante en la confianza del efecto estimado y pueda cambiar el estimado; y baja (C), es muy probable que investigación adicional tenga una influencia importante en la confianza del efecto estimado y es probable que el estimado cambie. Los niveles de gradación de las recomendaciones fueron: fuerte (1), cuando los factores que influyeron en la fuerza de la recomendación incluyeron la calidad de la



evidencia, desenlaces importantes para el paciente y el costo; o débil (2), cuando hay variabilidad en las preferencias y valores o más incertidumbre. En estos casos, la recomendación fue realizada con menos certeza y mayor costo o consumo de recursos.



Recomendaciones

La GPC brinda dos recomendaciones, con dos diferentes terapias combinadas, para el tratamiento de pacientes postrasplante renal. Una de ellas establece lo siguiente:

- Luego del trasplante, los receptores del trasplante de un órgano sólido, como riñón, corazón, pulmón, páncreas o intestino delgado, deben ser tratados con una dosis combinada de sofosbuvir y velpatasvir (para todos los genotipos del VHC) sin la necesidad de hacer ajustes a la dosis de medicamentos inmunosupresores (nivel de la evidencia: B; fuerza de la recomendación: 1).

De las dos recomendaciones brindadas en la GPC, los autores indicaron que la combinación de sofosbuvir y velpatasvir es la opción de tratamiento de preferencia debido a que su uso no requiere de un ajuste de las dosis de los medicamentos inmunosupresores; sin embargo, no referencian ningún estudio que corrobore esta afirmación.

Dentro de la evidencia revisada para emitir la recomendación, los autores de la guía consideraron una revisión narrativa que discute el uso de AAD para curar las infecciones por VHC en pacientes postrasplante renal (Chute, Chung, y Sise 2018). Esta revisión señala que el uso de AAD, principalmente los regímenes que combinan sofosbuvir con otros AAD, ha demostrado ser efectivo en la cura de las infecciones por VHC en el 97 % de los pacientes postrasplante renal (Chute, Chung, y Sise 2018). En la revisión se analizaron 11 estudios de diferente diseño que en su mayoría evaluaron diferentes combinaciones de sofosbuvir con otros AAD, y que reportaron altas tasas de RVS (de entre 84 % y 100 %) en pacientes postrasplante renal con infección por VHC (Colombo et al. 2016; A. L. Morales et al. 2017; Reau et al. 2017; Kamar et al. 2016; Sawinski et al. 2016; Lin et al. 2016; Fernández et al. 2017; Lubetzky et al. 2017; Bhamidimarri et al. 2017; Gallegos-Orozco et al. 2016; Goel et al. 2017). A pesar de que, ninguno de estos estudios evaluó el uso combinado de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal, se observó que 9 estudios evaluaron terapias que combinaban sofosbuvir con un AAD de la familia de los inhibidores de NS5A, a la que pertenece velpatasvir. Por otro lado, los autores de la guía mencionan que la experiencia acumulada en el tratamiento de pacientes receptores de trasplante de hígado sugiere que los pacientes receptores de órganos, como riñones (población de interés del presente dictamen), pueden ser tratados con expectativas de altas de tasas de RVS y seguridad aceptable.



Análisis crítico

El equipo técnico de IETSI-EsSalud, realizó la evaluación de rigor metodológico de la GPC elaborada por EASL empleando el dominio 3 (rigor en el desarrollo) y dominio 6 (independencia editorial) del instrumento AGREE II (AGREE Next Steps Consortium 2017). De esta manera, en la publicación se describen claramente las debilidades y fortalezas de la evidencia analizada; pero no se brinda información detallada sobre el proceso de la formulación de las recomendaciones, la metodología de la búsqueda de la evidencia, los criterios de selección de la evidencia, y el proceso de actualización de la guía. Asimismo, tampoco se detalla si la guía pasó por una revisión por pares antes de ser publicada. En relación con la independencia editorial, todos los autores de la guía (10/10) presentaron conflictos de interés por haber recibido apoyo financiero y/o haber participado de asesorías para diversas empresas farmacéuticas, incluida la empresa farmacéutica Gilead Sciences productora de sofosbuvir/velpatasvir.

En conclusión, la GPC del EASL, recomienda el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal, con el segundo nivel más alto de evidencia. Además, los autores indicaron que esta terapia sería la opción de preferencia porque su uso no requería de un ajuste de las dosis de los medicamentos inmunosupresores, pero no se brindaron referencias que corroboren esta última afirmación. En la evaluación de la guía, se observó que todos los autores presentaron conflictos de interés por haber recibido algún beneficio de la empresa farmacéutica productora de sofosbuvir/velpatasvir. Además, la evidencia científica reportada para sustentar esta recomendación, proveniente de una revisión narrativa, no evaluó el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal. A pesar de esto, el equipo de IETSI-EsSalud observó que esta evidencia mostró altas tasas de RVS (de entre 84 % y 100 %) en pacientes postrasplante renal con infección por VHC que fueron tratados con terapias combinadas de sofosbuvir más un AAD, algunos de los cuales fueron de la familia de los inhibidores de la proteína NS5A, familia a la que pertenece velpatasvir. De esta manera, la evidencia que sustentó la recomendación de la guía de EASL sugeriría que la combinación de sofosbuvir más un inhibidor de la proteína NS5A, como velpatasvir, puede generar un beneficio para los pacientes con VHC y postrasplante renal. Adicionalmente, los autores de la guía, basados en la experiencia de uso de sofosbuvir/velpatasvir en el tratamiento de pacientes con trasplante hepático, señalaron que esta terapia generaría altas tasas de RVS12, y tendría un perfil de seguridad aceptable en pacientes con trasplantes de órganos sólidos, como riñones.



ii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

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

ClinicalTrials.gov number: NCT02201940



El ECA multicéntrico de fase III, denominado ASTRAL-1, fue un estudio doble ciego, placebo controlado. Este ECA es uno de los estudios pivotaes de sofosbuvir/velpatasvir. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas en pacientes con infección crónica por el VHC genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 sin cirrosis descompensada. El estudio fue financiado por la empresa farmacéutica Gilead Sciences productora de sofosbuvir/velpatasvir. En la publicación se indica que, la empresa Gilead Sciences realizó la colección de los datos, el monitoreo del desarrollo del estudio y, además, realizó el análisis estadístico de los datos.

El estudio ASTRAL-1 es la principal evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de uso sofosbuvir/velpatasvir (en comparación con placebo) en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1, 2, 4, 5 y 6 y sin cirrosis descompensada. No obstante, se desconoce si alguno de los pacientes incluidos en la muestra estudiada tenía trasplante renal. Por lo tanto, se toma en consideración la limitación de este estudio con respecto a la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen.



Los participantes enrolados desde julio hasta diciembre del 2014 fueron ≥ 18 años con infección crónica por VHC genotipo 1, 2, 4, 5 y 6. No se incluyeron a pacientes que abandonaron un tratamiento previo debido a eventos adversos (EA), y tampoco a los pacientes previamente tratados con análogos del nucleótido inhibidor de VHC NS5B o cualquier inhibidor de NS5A. La presencia de cirrosis fue evaluada a partir de los resultados de una biopsia de hígado que indicaba un puntaje Metavir fibrosis de 4 o un puntaje de Ishak⁸ ≥ 5 , un puntaje de FibroTest⁹ > 0.75 y APRI¹⁰ > 2 , o una lectura de FibroScan¹¹ > 12.5 kPa. La ausencia de cirrosis fue definida de acuerdo con las siguientes características: biopsia de hígado en los dos años anteriores al estudio sin



⁸ El puntaje de Ishak considera seis estados de fibrosis, que van desde no fibrosis (0) hasta cirrosis probable o definitiva (6). Sistema ampliamente usado en ensayos clínicos debido a su habilidad para detectar cambios leves en la fibrosis.

⁹ Prueba que emplea los resultados cuantitativos de cinco biomarcadores estándar (gama-glutamilttransferasa, bilirrubina total, alfa-2-macroglobulina, apolipoproteína A1 y haptoglobina) para generar un puntaje que se correlaciona con el grado de daño hepático del paciente. Los puntajes van de 0 a 1 de acuerdo con la intensidad de la fibrosis.

¹⁰ Modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas y aspartato aminotransferasa (AST) para la predicción de fibrosis hepática. Si el resultado del APRI es inferior a 0,5 muy probablemente no existe fibrosis (F0) o existe un mínimo de fibrosis (F1). Pero si el resultado del cálculo APRI es superior a 1,5 el resultado no es bueno, ya que indica que puede existir una fibrosis avanzada (F3) o hasta cirrosis (F4).

¹¹ Técnica ultrasonográfica basada en la elastografía, que sirve para evaluar el grado de fibrosis hepática en el paciente de forma no invasiva. Los resultados se miden en kilopascales (kPa) y están divididos en cuatro posibles fases: < 7 kPa escaso riesgo de progresión, 7 a 9.4 kPa indica fibrosis moderada, 9.4 a 12 kPa indica fibrosis avanzada, y > 12 kPa indica fibrosis grave, alto riesgo de cirrosis.

evidencia de cirrosis, FibroTest ≤ 0.48 y APRI ≤ 1 , Fibroscan ≤ 12.5 kPa en ≤ 6 meses antes de la medición basal/día 1. En el estudio se excluyeron a los pacientes con historia de descompensación hepática o carcinoma hepatocelular.



Los pacientes incluidos en este ensayo fueron aleatorizados en una razón de 5:1 (cinco en grupo de sofosbuvir/velpatasvir vs. uno en placebo) para recibir una tableta conteniendo 400 mg de sofosbuvir y 100 mg de velpatasvir, administrada diariamente por vía oral durante 12 semanas, o una tableta de placebo por 12 semanas. La aleatorización fue estratificada de acuerdo con los genotipos (1, 2, 4, 6 o indeterminado) y de acuerdo con la presencia o ausencia de cirrosis. Los autores mencionan que debido a la baja prevalencia del genotipo 5 en la población de pacientes, estos pacientes no fueron aleatorizados, y fueron enrolados directamente en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir.

El desenlace primario de eficacia fue la tasa de RVS12, definida como una carga viral < 15 UI/ml a las 12 semanas luego de finalizado el tratamiento en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de sofosbuvir/velpatasvir o placebo. Por otro lado, los desenlaces secundarios fueron los EA, la discontinuación del tratamiento debido a EA y la falla virológica, definida como una carga viral ≥ 15 UI/ml. Adicionalmente, en el protocolo del estudio se indica que evaluaron la calidad de vida, como desenlace secundario.

Los autores determinaron que, para el análisis de eficacia del desenlace primario, el enrolamiento de 500 pacientes en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir brindaría un poder del 90 % para detectar una mejora de al menos el 5.0 puntos porcentuales en la tasa de RVS sobre la meta de rendimiento del 85 % (análisis de superioridad), basados en una prueba binomial de dos colas y un nivel de significancia de 0.05. La tasa del 85 % es una tasa de referencia que sigue la tendencia general de tasas crecientes de RVS en los últimos años; y se basa en el establecimiento de una medida de beneficio del tratamiento clínicamente relevante que usa un umbral fijo. Adicionalmente, los autores emplearon el método de Clopper-Pearson para calcular los estimados puntuales y los intervalos de confianza para las tasas de RVS del grupo de sofosbuvir/velpatasvir en conjunto y por genotipo.

Resultados

En total enrolaron 741 pacientes, de los cuales 706 fueron aleatorizados. Los 35 (6 %) pacientes con VHC genotipo 5 fueron asignados directamente al grupo sofosbuvir/velpatasvir. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: placebo (n=116) y sofosbuvir/velpatasvir (n=625). Un paciente del grupo de sofosbuvir/velpatasvir fue excluido del análisis de eficacia y seguridad debido a que se perdió en el seguimiento luego de la aleatorización, quedando 624 participantes en este grupo.





Dentro de las características basales de los grupos de estudio, el promedio y el rango intercuartílico de la edad fueron 53 años (25 - 74) en el grupo placebo y 54 años (18 - 82) en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir. El 59 % de los participantes en el grupo placebo fueron hombres, y 60 % lo fueron el grupo de sofosbuvir/velpatasvir. En relación con los genotipos de interés para el presente dictamen (i.e., 1a, 1b y 4), el genotipo 1a estuvo representado por el 40 % de los pacientes del grupo de sofosbuvir/velpatasvir y el 34 % en el grupo placebo, el genotipo 1b por el 16 % y 19 %, respectivamente, y el genotipo 4 estuvo presente en el 19 % de los pacientes de cada grupo de estudio. El 74 % del grupo de sofosbuvir/velpatasvir y el 75 % del grupo placebo presentaron valores $\geq 800,000$ UI/ml de ARN VHC. Adicionalmente, el 19 % del grupo de intervención y 18 % del grupo placebo presentaron cirrosis compensada. Finalmente, el 68% y 72 % de los pacientes no tuvieron tratamiento previo para el VHC en el grupo sofosbuvir/velpatasvir y placebo, respectivamente. Es importante mencionar que, los autores no brindaron información sobre el valor p de las comparaciones entre las características basales de los grupos de estudio.

Tasa de respuesta virológica sostenida a las 12 semanas (RVS12)

La tasa de RVS12 en pacientes que recibieron sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas fue del 99 % (618/624; IC95 %: 98.0 a >99.0), que fue estadísticamente superior que la meta de rendimiento establecida del 85 % ($p < 0.001$). Por otro lado, ninguno de los pacientes en el grupo placebo alcanzó una RVS12. Específicamente, con respecto a los genotipos de interés para el presente dictamen, se observó una RSV12 del 98 % (206/210; IC95 %: 95.0 a 100.0) para el genotipo 1a; del 99 % (117/118; IC95 %: 97.0 a 100.0) para el genotipo 1b; y del 100 % (116/116; IC95 %: 97.0 a 100.0) para el genotipo 4.

Eventos Adversos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS entre los pacientes del grupo sofosbuvir/velpatasvir y el grupo placebo (2.4 % (15/624) vs. 0.0 % (0/116); $p=0.092$). Algunos EAS fueron: Celulitis, necrosis de las extremidades, epilepsia, infarto agudo de miocardio, obstrucción del intestino delgado, neoplasma pulmonar maligno, entre otros. Tampoco se observaron diferencias en el reporte de EA no serios¹² entre el grupo de sofosbuvir/velpatasvir y placebo (62.98 % [393/624] vs. 66.38 % [77/116])¹³. Los EA más comunes (frecuencias ≥ 10 %) fueron: Dolor de cabeza, fatiga, nasofaringitis y náuseas. Por último, las anomalías hematológicas fueron infrecuentes en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir; afectando < 1.0 % de los pacientes

¹² Un evento adverso que no es un evento adverso grave, lo que significa que no ocasiona la muerte, no pone en peligro la vida, no requiere hospitalización ni prolonga la estadía actual en el hospital, no resulta en una incapacidad continua o significativa ni interfiere sustancialmente con funciones de vida normales y no causa una anomalía congénita o defecto congénito; tampoco pone en peligro al participante y no requiere intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados enumerados anteriormente.

¹³ Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02201940?term=NCT02201940&draw=2&rank=1>





de este grupo, y en ningún paciente del grupo placebo. Hubo una muerte en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir, de un paciente infectado con VHC genotipo 5a sin cirrosis. Los autores indican que la causa de la muerte no fue determinada. Del total de pacientes del grupo de sofosbuvir/velpatasvir, un (<1.0 %) paciente con infección del VHC del genotipo 1a sin cirrosis, discontinuó el tratamiento prematuramente debido a un ataque de ansiedad. En el grupo placebo, dos (2.0 %) participantes discontinuaron el tratamiento debido a un alto nivel de aminotransferasa.

El ECA ASTRAL-1 no evaluó la sobrevida global y no se reportaron los resultados de la comparación en la calidad de vida.

Análisis crítico

El ECA fase III ASTRAL-1, se considera la evidencia principal para ayudar a responder a la pregunta PICO de la presente evaluación. Debe tenerse en cuenta que el trasplante renal no formó parte de los criterios de exclusión del presente estudio; por lo tanto, es posible que se hayan incluido pacientes con trasplante renal e infección por VHC.

En el análisis de la validez interna de los resultados del estudio ASTRAL-1, se tomó como referencia la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo en ECA de la Colaboración Cochrane¹⁴. Así, se observa que a pesar de que los pacientes con infecciones por VHC genotipos 1, 2, 4 y 6 fueron aleatorizados de manera estratificada en una proporción 5:1, los pacientes con infecciones de genotipo 5 fueron incluidos sin aleatorización en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir. Esta ruptura de la aleatorización implica un alto riesgo de sesgo (sesgo de selección y desgaste); lo cual disminuye considerablemente la validez de los resultados.

Por otro lado, se observa que, durante el estudio, tanto los evaluadores como los participantes desconocían qué paciente había recibido la intervención de interés (doble-ciego). De esta manera, el riesgo de que los evaluadores hayan tenido diferentes cuidados o hayan realizado más o menos mediciones a los pacientes que recibieron la intervención de interés fue baja (sesgo de realización y detección). Del mismo modo, con el doble ciego, se reduce el riesgo de que los participantes hayan reportado resultados a favor de la intervención de interés o que hayan decidido tomar medicamentos adicionales al asignado debido a que sabían que estaban recibiendo placebo (sesgo de realización y detección).

Adicionalmente, se observó que a pesar de que en el protocolo se indica que uno de los desenlaces del estudio fue la calidad de vida, estos resultados no fueron presentados en la publicación del estudio. Por esta razón, existe la probabilidad de que el reporte de

¹⁴ La evaluación de la evidencia, de tipo ECA, del presente dictamen, se empleó la versión del 2011 de la herramienta de la Colaboración Cochrane. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>





los resultados se haya realizado de manera selectiva (sesgo de reporte). En el análisis de validez interna, también se consideró que la empresa farmacéutica Gilead Sciences, fabricante del medicamento de estudio, financió y participó del desarrollo del estudio. Esto se tuvo en cuenta debido a que existe evidencia que indica que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017).

Dado que el análisis de la RVS12 por genotipo no fue considerado dentro del protocolo del estudio, estos resultados son considerados exploratorios. Además, el desenlace de la RVS12 por genotipos no fue considerado en el cálculo del tamaño de muestra del estudio. No obstante, a pesar de estas limitaciones, la gran diferencia en la tasa de RVS12 entre recibir sofosbuvir/velpatasvir o placebo (99 % vs. 0 %, respectivamente), tanto en el análisis general como en el análisis por genotipo, sugiere que sofosbuvir/velpatasvir sí sería eficaz en el tratamiento de pacientes con infección por VHC.

En relación con la validez externa del estudio de ASTRAL-1, los resultados de este ECA pueden extrapolarse a la población de interés del presente dictamen (pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1). El estudio ASTRAL-1 brinda evidencia sobre el uso de sofosbuvir/velpatasvir vs. placebo en pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1, 2, 4, 5 y 6, y sin cirrosis descompensada. Es importante resaltar que el trasplante renal no formó parte de los criterios de exclusión del estudio ASTRAL-1; por lo tanto, es posible que se hayan incluido pacientes con trasplante renal e infección por VHC. Del total de pacientes analizados (n=740), el 53.1 % tuvo infección por VHC de genotipo 1a/1b, y el 18.6 % estuvo infectado con el genotipo 4; es decir, más del 70 % de la muestra estudiada tuvo el mismo genotipo de VHC que la población de interés del presente dictamen. Adicionalmente, en relación con el grado de fibrosis, en el estudio se detalla que excluyeron a los pacientes con cirrosis descompensada y sólo el 19.2 % (142/740) tuvo cirrosis compensada. En otras palabras, aproximadamente el 80 % de los pacientes tuvo fibrosis \leq F3; lo cual incluye a los pacientes con fibrosis F1 y F0 (población de interés del presente dictamen). De esta manera, la población objetivo del estudio ASTRAL-1 incluye a la población de interés del presente dictamen; y por esta razón los resultados de este estudio pueden extrapolarse a la población de interés del presente dictamen.



En resumen, los resultados del estudio de ASTRAL-1 muestran tasas de RVS12 \geq 98 % en pacientes con infección por VHC genotipo 1 y 4 y sin cirrosis descompensada tratados con sofosbuvir/velpatasvir. En contraste, en el grupo placebo ningún participante alcanzó una RVS12. En relación con el reporte de EAS, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de sofosbuvir/velpatasvir y placebo.

V. DISCUSIÓN



El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible hasta marzo del 2021 sobre la eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir, comparado con la mejor terapia de soporte, en pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1. Los desenlaces de interés fueron la RVS12, sobrevida global, calidad de vida y EA.

En el contexto de EsSalud, se cuenta disponible sofosbuvir/velpatasvir para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el VHC asociado a fibrosis hepática \geq F2 sin tratamiento sistémico previo (IETSI 2019a), y para pacientes con coinfección por VIH/VHC con grado de fibrosis F0 o F1 sin tratamiento sistémico previo (IETSI 2020). Sin embargo, para pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4 y grado de fibrosis hepática F0 o F1 no se cuenta con una opción de tratamiento dentro del Petitorio de EsSalud. Por lo que, la población de interés del presente dictamen se enmarca en un contexto de vacío terapéutico.



En la búsqueda de la literatura científica se identificaron dos GPC (AASLD y IDSA 2021; EASL 2020) que brindaron recomendaciones para el tratamiento de pacientes postrasplante renal y con infección por VHC. A pesar de que no se encontraron ECA o RS que evaluaran el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal e infección por VHC, se incluyó uno de los estudios que sustentó la aprobación de uso de sofosbuvir/velpatasvir por la EMA y la FDA (ASTRAL-1). Este ECA evaluó el uso de sofosbuvir/velpatasvir vs. placebo en pacientes con infección crónica por VHC de genotipos 1, 2, 4, 5 o 6, sin cirrosis descompensada (Feld et al. 2015).

En general, las GPC elaboradas por la AASLD-IDSA y EASL coinciden en recomendar el uso de sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas en pacientes postrasplante renal con infección por VHC (AASLD y IDSA 2021; EASL 2020). Ninguna de las GPC sustentó su recomendación en estudios que evaluaran el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal. Sin embargo, los autores de la guía de AASLD-IDSA valoraron los resultados de tres estudios que analizaron el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes sin trasplante y pacientes con trasplante hepático (Agarwal et al. 2018; Feld et al. 2015; Foster et al. 2015). Asimismo, la guía de EASL evaluó una RS que analizó diversas combinaciones de sofosbuvir con otros AAD; incluyendo inhibidores de la NS5A (familia a la que pertenece velpatasvir), en pacientes postrasplante renal (Chute, Chung, y Sise 2018).



Los autores de las guías de AASLD-IDSA y EASL basaron sus recomendaciones en que la evidencia utilizada reportó tasas de RVS \geq 95 % en pacientes sin trasplante o con trasplante hepático con infecciones por VHC tratados con sofosbuvir/velpatasvir y tasas de RVS \geq 84 % en pacientes postrasplante renales tratados con terapias combinadas de sofosbuvir más un inhibidor de la NS5A (familia a la que pertenece velpatasvir).



Adicionalmente, los autores de ambas guías indicaron que el uso de sofosbuvir/velpatasvir no requeriría reducir las dosis de los medicamentos inmunosupresores que reciben los pacientes con trasplante; pero ninguna de las guías señaló que estudios sustentan dicha afirmación. De esta manera, la evidencia que sustentó las recomendaciones de las GPC de AASLD-IDSA y EASL sugerirían que la terapia con sofosbuvir/velpatasvir podría generar un beneficio en pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4 y con grado de fibrosis hepática F0 o F1.



En la evidencia del presente dictamen, también se consideró el ECA de fase III doble-ciego y multicéntrico, ASTRAL-1 (uno de los cuatro estudios pivotaes de sofosbuvir/velpatasvir) (Feld et al. 2015). Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir vs. placebo por 12 semanas en 740 pacientes con infección crónica de VHC genotipo 1, 2, 4, 5 o 6; excluyendo a aquellos con cirrosis descompensada. Del total de pacientes analizados en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir (624 pacientes) sólo el 19.2 % tuvo cirrosis, el 53.1 % presentó infección por VHC genotipos 1a y 1b y el 18.6 % estuvo infectado con el genotipo 4. En relación con el grado de fibrosis F0 y F1, características de la población de interés del presente dictamen, se observó que el estudio incluyó pacientes sin cirrosis compensada. De esta manera, los resultados del estudio ASTRAL-1 podrían extrapolarse a la población de interés del presente dictamen.



Los resultados del estudio ASTRAL-1 mostraron que, en el total de pacientes y en los pacientes con genotipos 1 y 4, se superó la tasa de RVS12 del 85 % (establecida por los autores del estudio como punto de corte para determinar superioridad). Así, en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir, la tasa de RVS12 fue del 99 % en comparación con el grupo placebo donde ningún paciente alcanzó la RVS12. En el análisis por genotipos también se observaron tasas de RVS12 por encima del 98 %. En relación con el perfil de seguridad de sofosbuvir/velpatasvir, en el estudio ASTRAL-1 no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de EAS entre el grupo sofosbuvir/velpatasvir y el grupo placebo (2.0 % vs. 0.0 %; $p=0.092$). En este estudio, un paciente falleció en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir, pero los autores indicaron que la causa no fue determinada.

El ECA ASTRAL-1 presenta limitaciones que introducen riesgo de sesgo en sus resultados. Así, se observó que debido a la inserción directa (sin aleatorización) de los pacientes con infección con VHC genotipo 5 al grupo de sofosbuvir/velpatasvir, se afectó el proceso de aleatorización. Esto introduce un alto riesgo de sesgo y afecta la validez de los resultados. Además, los resultados del análisis de la RVS12 por genotipos fueron considerados exploratorios, porque no forman parte del protocolo ni se tuvieron en cuenta en el cálculo del tamaño de muestra del estudio. A pesar de estas limitaciones, la gran diferencia en la tasa de RVS12 entre recibir sofosbuvir/velpatasvir o placebo (99 % vs. 0 %, respectivamente), tanto en el análisis general como en el análisis por

genotipo, sugiere que sofosbuvir/velpatasvir sí sería eficaz en el tratamiento de pacientes con infección por VHC.

Por otro lado, los autores no presentaron los resultados de calidad de vida en esta publicación; a pesar de que en el protocolo del estudio se indica que evaluaron este desenlace. Esto introduce el riesgo de un reporte selectivo de los resultados (sesgo de reporte). Finalmente, se tomó en cuenta que el estudio fue financiado por la empresa farmacéutica Gilead Sciences, fabricante de sofosbuvir/velpatasvir. Existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgo a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017).

Aunque no se conoce la capacidad predictiva de la RVS12 para desenlaces de relevancia clínica, como sobrevida global y calidad de vida, la RVS es considerada por el IETSI, como un desenlace final para evaluar la eficacia de los tratamientos antivirales de pacientes con infección por VHC (IETSI 2020; 2019a). Esta premisa se basa en la plausibilidad biológica, ya que una reducción de la carga viral hasta niveles indetectables, medida por el RVS, impediría el daño del tejido hepático causado por el VHC. Además, existe evidencia que sugiere que el inicio de la terapia con antivirales guarda correlación con cambios en la epidemiología del cáncer y trasplante hepático, considerados desenlaces a largo plazo (Poynard et al. 2002; Kanwal et al. 2017; Donato et al. 2017). En ese sentido, la RVS12 es considerada un desenlace clínico principal en el tratamiento de los pacientes con infección crónica, con la limitante de que se requieren de estudios primarios que establezcan su capacidad predictiva para desenlaces de relevancia clínica como la sobrevida global, la calidad de vida y la prevención de progresión a hepatocarcinoma y cirrosis.

Frente a la existencia de un vacío terapéutico en la institución, debido a la no disponibilidad de una alternativa de tratamiento en EsSalud para pacientes con postrasplante renal con infección por VHC genotipos 1 o 4, y grado de fibrosis hepática F0 o F1; el equipo de IETSI-EsSalud revisó evidencia adicional sobre el perfil de seguridad de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con infección por VHC. Así, estudios de tipo cohorte reportaron tasas de EAS con sofosbuvir/velpatasvir del 1.4 % (Mangia et al. 2019), del 2.3 % (Liu et al. 2021) y del 3.0 % (Wei et al. 2019) en pacientes con infección por VHC. Adicionalmente, en otro estudio de tipo cohorte, la tasa de EA de grado tres y cuatro fue de 0.9 % luego de un año del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir (Buggisch et al. 2019). Finalmente, en un análisis de seguridad que integraba los datos de los participantes de los ECA ASTRAL-1, ASTRAL-2 y ASTRAL-3 (tres de los cuatro estudios pivotaes de sofosbuvir/velpatasvir) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS entre sofosbuvir/velpatasvir y placebo (2.2 % vs. 0.0 %, respectivamente), y los autores aseguraron que ninguno de estos eventos estuvo relacionado con el tratamiento (Jacobson et al. 2016). De esta manera, la evidencia disponible indica que el uso de



sofosbuvir/velpatasvir no generaría mayor riesgo de EAS en comparación con placebo en pacientes con infección por VHC.



El IETSI-EsSalud, en la GPC N° 31 elaborada en el 2019, recomienda el uso de sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas en pacientes con infección crónica por VHC genotipos, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), (IETSI 2019b). La guía también recomienda el uso de sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas en pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 y 4, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A) (IETSI 2019b). Adicionalmente, en dos dictámenes previos, el IETSI-EsSalud aprobó el uso de sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas en pacientes con infección crónica por el VHC asociado a fibrosis hepática \geq F2 sin tratamiento sistémico previo (IETSI 2019a), y en pacientes con coinfección por VIH/VHC con grado de fibrosis hepática F0-F1 sin tratamiento sistémico previo (IETSI 2020). Sin embargo, como se indicó previamente, existe vacío terapéutico dentro del Petitorio de EsSalud para pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1. De acuerdo con esta información, se puede establecer que en EsSalud se tiene experiencia de uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con infección por VHC, y que, además, el uso de este medicamento está aprobado para pacientes con o sin trasplante renal y grados de fibrosis incluso más avanzados que el indicado en la pregunta PICO del presente dictamen.



En la selección del tratamiento adecuado con AAD para pacientes postrasplante renal, uno de los principales problemas es el riesgo de interacciones con otros medicamentos que pueden afectar la eficacia e incrementar la toxicidad del tratamiento (Esforzado y Morales 2019). Las interacciones con inmunosupresores son una de las principales preocupaciones con el uso de AAD en pacientes con trasplante renal porque pueden resultar en el rechazo del órgano trasplantado y puede afectar la supervivencia del paciente (Esforzado y Morales 2019). En la evidencia científica se señala que, la administración de sofosbuvir/velpatasvir no tendría interacción significativa con el inmunosupresor tacrolimus (E. Mogalian et al. 2016). A pesar de que no existen estudios que analicen las interacciones entre el tratamiento combinado sofosbuvir/velpatasvir con ciclosporina, micofenolato o sirolimus (inmunosupresores), la evidencia sobre sofosbuvir indica que no se esperan interacciones clínicamente significativas entre sofosbuvir y estos inmunosupresores (The University of Liverpool 2020; Sparkes y Lemonovich 2019; Hong et al. 2020; Boff da Costa et al. 2021). De igual forma, la evidencia con velpatasvir, basada en estudios que indican que este medicamento comparte un perfil farmacocinético similar al de lepidasvir (Erik Mogalian et al. 2016), tampoco señala que debamos esperar interacciones clínicamente significativas entre velpatasvir y otros medicamentos inmunosupresores, como ciclosporina, corticoesteroides, micofenolato o sirolimus. Por estas razones, no existen motivos para pensar que ocurran interacciones relevantes con la combinación sofosbuvir/velpatasvir.





En línea con esto, en las etiquetas comerciales de sofosbuvir/velpatasvir aprobadas por la FDA y EMA, y en las guías de AASLD-IDSA y EASL, se señala que el uso de sofosbuvir/velpatasvir no requeriría que se hagan ajustes a las dosis de los medicamentos inmunosupresores, como tacrolimus y ciclosporina (FDA 2020; EMA 2020; AASLD y IDSA 2021; EASL 2020). De esta manera, se establece que existe un bajo riesgo de interacción entre sofosbuvir/velpatasvir y los inmunosupresores más comúnmente usados en los tratamientos de pacientes con trasplante renal. A pesar de esto, se recomienda el seguimiento continuo de los pacientes con trasplante renal que reciben cualquier terapia con AAD (Esforzado y Morales 2019).



La falta de estudios tipo ECA que evalúen el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal puede deberse a razones éticas. Durante el proceso de trasplante renal, a pesar de que se busca una compatibilidad inmunológica entre el donante y el receptor del órgano, se requiere de un tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo del tejido trasplantado. Este tratamiento inmunosupresor puede reactivar infecciones latentes o incrementar el riesgo de contagio de enfermedades infecciosas para el paciente, generando complicaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente y la del órgano trasplantado (Coca et al. 2009). A esto se suma, la amplia brecha que existe entre los pacientes que necesitan trasplantes renales y aquellos que lo reciben (Gan Kim Soon et al. 2019). Todo esto genera que los pacientes postrasplante renal sean considerados una población vulnerable. De esta manera, la realización de estudios para probar nuevos medicamentos en este grupo de pacientes puede no ser ética, debido a que se expone al paciente a los posibles EA de los nuevos medicamentos, posibles interacciones de estos con otros tratamientos y se pone en riesgo todo el esfuerzo invertido en conseguir un donante apto y los largos periodos de tiempo que el paciente tuvo que pasar por hemodiálisis a la espera del trasplante. Por estas razones, se puede explicar que no se cuente con ECA que evalúen el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal con infecciones con VHC.






En resumen, hasta la fecha, no existen estudios tipo ECA o RS con o sin MA que evalúen el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4 y fibrosis hepática de grado F0 o F1. Por ello, se tomó en consideración que en EsSalud no se cuenta con una opción de tratamiento para este grupo de pacientes; enmarcándose en un escenario de vacío terapéutico que debe ser atendido para controlar la progresión de esta enfermedad y reducir el riesgo de pérdida del órgano trasplantado en estos pacientes. El ECA ASTRAL-1 reportó tasas de RVS12 ≥ 98 % en pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1 o 4 y sin cirrosis descompensada, tratados con sofosbuvir/velpatasvir. En contraste, ninguno de los pacientes que recibió placebo alcanzó la RVS. En relación con el perfil de seguridad de sofosbuvir/velpatasvir, la evidencia reporta que la incidencia de EAS es similar a la del placebo. Asimismo, se tomó en cuenta la baja probabilidad de interacción entre sofosbuvir/velpatasvir y los principales medicamentos inmunosupresores utilizados para evitar el rechazo del órgano trasplantado. Además, se valoraron las recomendaciones

de uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con trasplante renal e infección por VHC de las GPC internacionales y de la guía de IETSI-EsSalud para poblaciones de pacientes con trasplante renal y otras poblaciones con fibrosis de mayor grado. Finalmente, también se tuvo en cuenta la experiencia de uso de sofosbuvir/velpatasvir en EsSalud; dado que se encuentra aprobado para el tratamiento de otros subgrupos de pacientes con infección por VHC. Así, se cuentan con argumentos técnicos que indican que sofosbuvir/velpatasvir tendría un balance riesgo beneficio favorable en la población de interés del presente dictamen.



VI. CONCLUSIONES

- 
- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad sobre la eficacia y seguridad sofosbuvir/velpatasvir, comparado con la mejor terapia de soporte, en pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1.
 - En contexto de EsSalud, para pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1 no se cuenta con una opción de tratamiento dentro del Petitorio de EsSalud. Por lo tanto, la población de interés del presente dictamen se enmarca en un contexto de vacío terapéutico.
 - La búsqueda sistemática de la evidencia culminó con la selección de dos GPC elaboradas por la AASLD-IDSA y EASL, y uno de los estudios pivotaes de sofosbuvir/velpatasvir, denominado ASTRAL-1.
 - Las GPC de AASLD-IDSA y EASL recomiendan el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con infección por VHC y trasplante renal. Además, el uso de sofosbuvir/velpatasvir no requeriría el ajuste de las dosis de inmunosupresores que suelen recibir los pacientes con trasplante de órganos. Las recomendaciones de ambas guías se basaron en estudios que evaluaron el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes sin trasplante o con trasplante hepático, y estudios que evaluaron el uso de sofosbuvir en combinación con otros AAD (incluyendo inhibidores de NS5A como velpatasvir) en pacientes postrasplante renal.
 - El ECA de fase III, doble-ciego, ASTRAL-1 evaluó el uso de sofosbuvir/velpatasvir vs. placebo por 12 semanas en 740 pacientes con infección crónica de VHC genotipo 1, 2, 4, 5 o 6 sin cirrosis descompensada. El ECA ASTRAL-1 reportó tasas de RVS12 \geq 98 %, en el conjunto de todos los pacientes tratados con sofosbuvir/velpatasvir, y en análisis por genotipos (1a, 1b y 4). En contraste, en el grupo placebo ningún paciente alcanzó la RSV12. En relación con los desenlaces de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS entre los grupos de tratamiento.
 - El ECA ASTRAL-1 presentó limitaciones, tales como: la inserción de un grupo de pacientes sin aleatorizar al grupo de sofosbuvir/velpatasvir y el patrocinio del estudio por parte de la empresa farmacéutica Gilead Sciences, fabricante del medicamento de sofosbuvir/velpatasvir. Estas limitaciones aumentan el riesgo
- 
- 

de sesgo y afectan la validez de los resultados. Aun así, la diferencia en la RVS12 entre sofosbuvir/velpatasvir y es tan grande que resulta poco probable que estas limitaciones cambien el sentido de las conclusiones.

- El desenlace de RVS es considerado por el IETSI como un desenlace final para evaluar la eficacia del tratamiento antiviral de pacientes con infección por VHC. Esto tiene sustento en la plausibilidad biológica del efecto de una carga viral baja, dado que la reducción de la carga viral hasta niveles indetectables impediría el daño del tejido hepático causado por el VHC. Además, existe evidencia que sugiere que el inicio de la terapia con antivirales guarda correlación con cambios en la epidemiología del cáncer y trasplante hepático (desenlaces a largo plazo).
- En relación con las interacciones entre sofosbuvir/velpatasvir y otros medicamentos, la evidencia sugiere que no se esperan interacciones clínicamente significativas entre sofosbuvir/velpatasvir y los inmunosupresores comunes. Asimismo, en la etiqueta comercial de sofosbuvir/velpatasvir aprobadas por la FDA y EMA, y en las guías de AASLD-IDSA y EASL, se señala que el uso de sofosbuvir/velpatasvir no requeriría que se hagan ajustes a las dosis de los medicamentos inmunosupresores.
- En la evaluación de la tecnología de interés del presente dictamen, se tomaron en cuenta: 1) el vacío terapéutico en EsSalud, 2) las tasas de RVS12 ≥ 98 % en pacientes con infección crónica en los grupos de genotipo 1 y 4 y sin cirrosis descompensada, 3) el bajo riesgo de EA relacionados al uso de sofosbuvir/velpatasvir, 4) la baja probabilidad de interacciones entre sofosbuvir/velpatasvir e inmunosupresores, 5) las recomendaciones de uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal y en pacientes con un mayor grado de fibrosis señaladas en las GPC internacionales y la guía de IETSI-EsSalud, y 6) la experiencia de uso de sofosbuvir/velpatasvir en EsSalud, ya que se utiliza para el tratamiento de otras poblaciones de pacientes con infecciones por VHC.
- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1. La vigencia del presente dictamen es de dos años, según lo establecido en el Anexo N° 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES



El equipo evaluador recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con sofosbuvir/velpatasvir. Además, también se recomienda, reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

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

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



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases, y Infectious Diseases Society of America IDSA. 2021. «HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Last Updated: January 21, 2021». https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCVGuidance_January_21_2021.pdf.

Agarwal, Kosh, Lluís Castells, Beat Müllhaupt, William M. C. Rosenberg, Brian McNabb, Sarah Arterburn, Gregory Camus, et al. 2018. «Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Genotype 1–4 HCV-Infected Liver Transplant Recipients». *Journal of Hepatology* 69 (3): 603-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.039>.

AGREE Next Steps Consortium. 2017. «The AGREE II Instrument». <https://www.agreerust.org/wp-content/uploads/2017/12/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf>.

Baid-Agrawal, S., M. Pascual, D. Moradpour, R. Somasundaram, y M. Muche. 2014. «Hepatitis C Virus Infection and Kidney Transplantation in 2014: What's New?» *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 14 (10): 2206-20. <https://doi.org/10.1111/ajt.12835>.



Behzad-Behbahani, A., A. Mojiri, S. Z. Tabei, A. Farhadi-Andarabi, R. Pouransari, R. Yaghobi, M. Rahsaz, et al. 2005. «Outcome of Hepatitis B and C Virus Infection on Graft Function after Renal Transplantation». *Transplantation Proceedings* 37 (7): 3045-47. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.07.039>.

Bhamidimarri, Kalyan R., Marco Ladino, Fernando Pedraza, Giselle Guerra, Adela Mattiazzi, Linda Chen, Gaetano Ciancio, et al. 2017. «Transplantation of Kidneys from Hepatitis C-Positive Donors into Hepatitis C Virus-Infected Recipients Followed by Early Initiation of Direct Acting Antiviral Therapy: A Single-Center Retrospective Study». *Transplant International* 30 (9): 865-73. <https://doi.org/10.1111/tri.12954>.

Boff da Costa, Raquel, Marisa Boff Costa, Larisse Longo, Daniela Elisa Miotto, Gustavo Hirata Dellavia, Matheus Trucollo Michalczuk, y Mario Reis Álvares-da-Silva. 2021. «Direct antiviral agents for hepatitis C and drug interaction risk: A retrospective cohort study with real and simulated data on medication interaction, prevalence of comorbidities and comedication». *PLoS ONE* 16 (2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245767>.



Buggisch, Peter, Karsten Wurstthorn, Albrecht Stoehr, Petar K. Atanasov, Romain Supiot, Janet Lee, Jie Ting, y Joerg Petersen. 2019. «Real-World Effectiveness and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir and Ledipasvir/Sofosbuvir Hepatitis C Treatment in a Single Centre in Germany». *PLOS ONE* 14 (4): e0214795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214795>.

Chopra, Sanjiv, y Paul J Pockros. 2020. «UpToDate: Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection». En .

Chute, Donald F., Raymond T. Chung, y Meghan E. Sise. 2018. «Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection in the Kidney Transplant Recipient». *Kidney International* 93 (3): 560-67. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.10.024>.

Colombo, Massimo, Alessio Aghemo, Hong Liu, Jie Zhang, Hadas Dvory-Sobol, Robert Hyland, Chohee Yun, et al. 2016. «Treatment With Ledipasvir–Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks

in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection». *Annals of Internal Medicine* 166 (2): 109-17. <https://doi.org/10.7326/M16-1205>.



DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2018. «FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL: EPCLUSA». http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/ArchivosFichasTecnicas/2018/EE06649_FT_V01.pdf.

Donato, Maria Francesca, Federica Invernizzi, Giorgio Rossi, y Massimo Iavarone. 2017. «Interferon-Free Therapy of Hepatitis C during Wait List and Post-Transplant Risk of Hepatocellular Carcinoma Recurrence». *Journal of Hepatology* 67 (6): 1355-56. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.026>.

Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines, the Japan Society of Hepatology. 2020. «Japan Society of Hepatology Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: 2019 Update». *Hepatology Research* 50 (7): 791-816. <https://doi.org/10.1111/hepr.13503>.

EASL, European Association for the Study of the Liver. 2018. «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018». En *EASL-The Home of Hepatology*. <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-cl/>.

———. 2020. «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C: Final Update of the Series». *Journal of Hepatology* 73: 1170-1218.

EMA, European Medicines Agency. 2020. «Epclusa». *European Medicines Agency*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epclusa>.

Esforzado, Nùria, y José María Morales. 2019. «Hepatitis C and Kidney Transplant: The Eradication Time of the Virus Has Arrived». *Nefrología (English Edition)* 39 (5): 458-72. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.01.009>.

Fabrizi, Fabrizio, Paul Martin, Vivek Dixit, Suphamai Bunnapradist, y Gareth Dulai. 2005. «Hepatitis C Virus Antibody Status and Survival after Renal Transplantation: Meta-Analysis of Observational Studies». *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 5 (6): 1452-61. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00864.x>.

Falade-Nwulia, Oluwaseun, Catalina Suarez-Cuervo, David R. Nelson, Michael W. Fried, Jodi B. Segal, y Mark S. Sulkowski. 2017. «Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review». *Annals of Internal Medicine* 166 (9): 637-48. <https://doi.org/10.7326/M16-2575>.

FDA, Food and Drug Administration. 2020. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: EPCLUSA». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208341s014lbl.pdf.

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

Fernández, Inmaculada, Raquel Muñoz-Gómez, Juan M. Pascasio, Carme Baliellas, Natalia Polanco, Nuria Esforzado, Ana Arias, et al. 2017. «Efficacy and Tolerability of Interferon-Free Antiviral Therapy in Kidney Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C». *Journal of Hepatology* 66 (4): 718-23. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.020>.





Fontaine, Hélène, Laurent Alric, Julien Labreuche, Benjamin Legendre, Alexandre Louvet, Corinne Antoine, Christophe M. Legendre, et al. 2019. «Control of Replication of Hepatitis B and C Virus Improves Patient and Graft Survival in Kidney Transplantation». *Journal of Hepatology* 70 (5): 831-38. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.036>.

Foster, Graham R., Nezam Afdhal, Stuart K. Roberts, Norbert Bräu, Edward J. Gane, Stephen Pianko, Eric Lawitz, et al. 2015. «Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection». *The New England Journal of Medicine* 373 (27): 2608-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512612>.

Gallegos-Orozco, Juan F, Robin Kim, Heather F Thiesset, Jenny Hatch, Keisa Lynch, Thomas Chaly, Jr, Fuad Shihab, Faris Ahmed, Isaac Hall, y Jeffrey Campsen. 2016. «Early Results of Pilot Study Using Hepatitis C Virus (HCV) Positive Kidneys to Transplant HCV Infected Patients with End-Stage Renal Disease Allowing for Successful Interferon-Free Direct Acting Antiviral Therapy after Transplantation». *Cureus* 8 (11). <https://doi.org/10.7759/cureus.890>.

Gan Kim Soon, Peter, Soo Kun Lim, Sanjay Rampal, y Tin Tin Su. 2019. «A qualitative examination of barriers and solutions to renal transplantation in Malaysia: Key-informants' perspective». *PLoS ONE* 14 (8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220411>.



Gane, Edward, y Helen Pilmore. 2002. «Management of Chronic Viral Hepatitis before and after Renal Transplantation». *Transplantation* 74 (4): 427-37.

Goel, Amit, Dharmendra Singh Bhadauria, Anupma Kaul, Narayan Prasad, Amit Gupta, Raj Kumar Sharma, Praveer Rai, y Rakesh Aggarwal. 2017. «Experience with Direct Acting Anti-Viral Agents for Treating Hepatitis C Virus Infection in Renal Transplant Recipients». *Indian Journal of Gastroenterology* 36 (2): 137-40. <https://doi.org/10.1007/s12664-017-0745-5>.

Hong, Jenny, Robert C. Wright, Nilu Partovi, Eric M. Yoshida, y Trana Hussaini. 2020. «Review of Clinically Relevant Drug Interactions with Next Generation Hepatitis C Direct-acting Antiviral Agents». *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 8 (3): 322-35. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00034>.

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

———. 2019b. «Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Infección Crónica por el Virus de Hepatitis C - GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA», 1-113.

———. 2020. «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 con el virus de la inmunodeficiencia humana.» http://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/directivas/DICT_008_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2020.pdf.

IETSI, INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN. 2018. «Análisis de Impacto Presupuestal: Esquemas Combinados Antivirales de Acción Directa para el Tratamiento de Infección Crónica por el Virus de Hepatitis C». En http://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/guias/hepatitis_c.pdf.





Jacobson, I., N. Brau, S. Bourgeois, P. Mathurin, P. Thuluvath, W.J. Fessel, S. Ryder, et al. 2016. «The Tolerability of SOF/VEL for 12 Weeks in >1,000 Patients Treated in the ASTRAL-1, ASTRAL-2, and ASTRAL-3 Studies: An Integrated Safety Analysis». *Journal of Hepatology* 64 (2): S773-74. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(16\)01508-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(16)01508-7).

Kamar, N., O. Marion, L. Rostaing, O. Cointault, D. Ribes, L. Lavayssière, L. Esposito, et al. 2016. «Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation». *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 16 (5): 1474-79. <https://doi.org/10.1111/ajt.13518>.

Kanwal, Fasiha, Jennifer Kramer, Steven M. Asch, Maneerat Chayanupatkul, Yumei Cao, y Hashem B. El-Serag. 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>.

Lin, Ming V., Meghan E. Sise, Martha Pavlakis, Beth M. Amundsen, Donald Chute, Anna E. Rutherford, Raymond T. Chung, et al. 2016. «Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals in Kidney Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Infection». *PLOS ONE* 11 (7): e0158431. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158431>.



Liu, Chen-Hua, Po-Yueh Chen, Jyh-Jou Chen, Ching-Chu Lo, Wei-Wen Su, Kuo-Chih Tseng, Chun-Jen Liu, et al. 2021. «Sofosbuvir/Velpatasvir for Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection and Compensated Liver Disease: Real-World Data in Taiwan». *Hepatology International*, marzo. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10158-x>.

Lubetzky, Michelle, Soohwan Chun, Andrew Joelson, Maria Coco, Layla Kamal, Maria Ajaimy, Paul Gaglio, Enver Akalin, y Graciella De Boccardo. 2017. «Safety and Efficacy of Treatment of Hepatitis C in Kidney Transplant Recipients With Directly Acting Antiviral Agents». *Transplantation* 101 (7): 1704-10. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001618>.

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

Mahmoud, Ihab M, Ahmed F Elhabashi, Esam Elsayy, Amr A El-Husseini, Gamal E Sheha, y Mohamed A Sobh. 2004. «The Impact of Hepatitis c Virus Viremia on Renal Graft and Patient Survival: A 9-Year Prospective Study». *American Journal of Kidney Diseases* 43 (1): 131-39. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.09.018>.



Mangia, Alessandra, Valeria Piazzolla, Anna Giannelli, Egidio Visaggi, Nicola Minerva, Vincenzo Palmieri, Immacolata Carraturo, et al. 2019. «SVR12 rates higher than 99% after sofosbuvir/velpatasvir combination in HCV infected patients with F0-F1 fibrosis stage: A real world experience». *PLoS ONE* 14 (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215783>.

Méndez Chacón, Pedro, Armando Vidalón, y Herman Vildosola. 2005. «Factores de riesgo de Hepatitis C en hemodialisis y su impacto en la lista de espera para trasplante renal». *Revista de Gastroenterología del Perú* 25 (1): 12-18.

MINSAs, Ministerio de salud de Perú. 2018. «Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud».

Mogalian, E., J. McNally, G. Shen, L. Moorehead, K. Sajwani, B. Smith, J. Ling, y A. Mathias. 2016. «Drug-Drug Interaction Profile of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination». *Journal of Hepatology* 64 (2): S613-14. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(16\)01136-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(16)01136-3).



Mogalian, Erik, Polina German, Brian P. Kearney, Cheng Yong Yang, Diana Brainard, John McNally, Lisa Moorehead, y Anita Mathias. 2016. «Use of Multiple Probes to Assess Transporter- and Cytochrome P450-Mediated Drug-Drug Interaction Potential of the Pangenotypic HCV NS5A Inhibitor Velpatasvir». *Clinical Pharmacokinetics* 55 (5): 605-13. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0334-7>.

Morales, Amilcar L., Luz Liriano-Ward, Amber Tierney, Michelle Sang, Alexander Lalos, Mohamed Hassan, Vinay Nair, Thomas Schiano, Rohit Satoskar, y Coleman Smith. 2017. «Ledipasvir/Sofosbuvir Is Effective and Well Tolerated in Postkidney Transplant Patients with Chronic Hepatitis C Virus». *Clinical Transplantation* 31 (5): e12941. <https://doi.org/10.1111/ctr.12941>.

Morales, Jose M., y Fabrizio Fabrizi. 2015. «Hepatitis C and Its Impact on Renal Transplantation». *Nature Reviews Nephrology* 11 (3): 172-82. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.5>.

Muche, Marion, y Seema Baid-Agrawal. 2021a. «Drug interactions between immunosuppressive agents and direct-acting antiviral agents for HCV infection - UpToDate». ———. 2021b. «Kidney transplantation in adults: Hepatitis C infection in kidney transplant candidates and recipients - UpToDate».

OMS, Organización Mundial de la Salud. 2018. «Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection». En . Geneva. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>.

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

Pereira, Brian J. G., y Andrew S. Levey. 1997. «Hepatitis C Virus Infection in Dialysis and Renal Transplantation». *Kidney International* 51 (4): 981-99. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.139>.

Pockros, Paul J. 2019. «Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection - UpToDate».

Polaris Observatory HCV Collaborators. 2017. «Global Prevalence and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus Infection in 2015: A Modelling Study». *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* 2 (3): 161-76. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30181-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9).

Poynard, Thierry, John McHutchison, Michael Manns, Christian Trepo, Karen Lindsay, Zachary Goodman, Mei-Hsiu Ling, y Janice Albrecht. 2002. «Impact of Pegylated Interferon Alfa-2b and Ribavirin on Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C». *Gastroenterology* 122 (5): 1303-13. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33023>.

Reau, N., P. Y. Kwo, S. Rhee, R. S. Brown, K. Agarwal, P. Angus, E. Gane, et al. 2017. «LBO-03 - MAGELLAN-2: Safety and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Liver or Renal Transplant Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1-6 Infection». *Journal of Hepatology*, Abstracts of The International Liver Congress 2017 — 52nd Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, 66 (1, Supplement): S90-91. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)30444-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30444-0).



Roth, David. 1995. «Hepatitis C Virus: The Nephrologist's View». *American Journal of Kidney Diseases* 25 (1): 3-16. [https://doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90617-7](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90617-7).

Santos, L., R. Alves, F. Macario, B. Parada, M. Campos, y A. Mota. 2009. «Impact of Hepatitis B and C Virus Infections on Kidney Transplantation: A Single Center Experience». *Transplantation Proceedings* 41 (3): 880-82. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.01.074>.

Sawinski, D., N. Kaur, A. Ajeti, J. Trofe-Clark, M. Lim, M. Bleicher, S. Goral, K. A. Forde, y R. D. Bloom. 2016. «Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents». *American Journal of Transplantation* 16 (5): 1588-95. <https://doi.org/10.1111/ajt.13620>.

Scott, David R., Jeffrey K. W. Wong, Tim S. Spicer, Hanna Dent, Fiona K. Mensah, Stephen McDonald, y Miriam T. Levy. 2010. «Adverse Impact of Hepatitis C Virus Infection on Renal Replacement Therapy and Renal Transplant Patients in Australia and New Zealand». *Transplantation* 90 (11): 1165-71. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181f92548>.

Sparkes, Tracy, y Tracy L. Lemonovich. 2019. «Interactions between Anti-infective Agents and Immunosuppressants—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice». *Clinical Transplantation* 33 (9). <https://doi.org/10.1111/ctr.13510>.

The University of Liverpool. 2020. «Liverpool HEP Interactions». 2020. <https://www.hep-druginteractions.org/checker/##table-view-wrap>.

Wei, Lai, Seng Gee Lim, Qing Xie, Kinh Nguyen Văn, Teerha Piratvisuth, Yan Huang, Shanming Wu, et al. 2019. «Sofosbuvir-Velpatasvir for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Asia: A Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Trial». *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* 4 (2): 127-34. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30343-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30343-1).



IX. ANEXO

ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir sofosbuvir/velpatasvir debe cumplir con los siguientes criterios clínicos; estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente:

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente con postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 o 4, con grado de fibrosis hepática F0 o F1
Grupo etario	Mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Máximo de 12 semanas
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento†	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Serología positiva para virus de hepatitis C. - Carga viral detectable. - Genotipo 1 o 4 (prueba de genotipificación). - Estadio de fibrosis hepática: Metavir F0 o F1, medido de preferencia mediante las pruebas APRI o FIB-4 o a través de pruebas equivalentes (elastografía hepática por RMN o elastografía en tiempo real o prueba sérica Fibrotest). - Prueba de embarazo negativa (BHCG negativo).
Presentar la siguiente información debidamente documentada al seguimiento† con el Anexo N° 07	<ul style="list-style-type: none"> - Carga viral del VHC a las 12 semanas de finalizado el tratamiento (RVS). - Reporte de sospecha de reacción adversa al medicamento si corresponde.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de adherencia al tratamiento. - Toxicidad inaceptable. - Otros según información de etiqueta del producto.

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

† El 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 en PubMed.

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 16 marzo del 2021	Resultado
Estrategia #1	((sofosbuvir-velpatasvir drug combination[Supplementary Concept] OR Epclusa[tiab] OR ((Sofosbuvir[Mesh] OR Sofosbuvir[tiab] OR Sovaldi[tiab]) AND (Velpatasvir[Supplementary Concept] OR Velpatasvir[tiab])))	400

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (https://lilacs.bvsalud.org/es/) Fecha de búsqueda: 16 marzo del 2021	Resultado
Estrategia #1	Epclusa OR ((MH Sofosbuvir OR Sofosbuvir OR Sovaldi) AND (Velpatasvir)) [Words]	1



Tabla 3. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 16 marzo del 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Sofosbuvir] explode all trees	262
	#2 Sofosbuvir:ti,ab,kw	927
	#3 Sovaldi:ti,ab,kw	20
	#4 #1 OR #2 OR #3	927
	#5 Velpatasvir:ti,ab,kw	150
	#6 #4 AND #5	143
	#7 Epclusa:ti,ab,kw	10
	#8 #6 OR #7	143

