



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 041-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ELBASVIR/GRAZOPREVR MÁS RIBAVIRINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR HEPATITIS C GENOTIPO 1a, PREVIAMENTE TRATADOS CON IFN-PEG/RBV, EN ESTADIO F4 (CHILD-PUGH A), CON RIESGO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS QUE CONTRAINDIQUEN LAS OPCIONES TERAPÉUTICAS ACTUALMENTE DISPONIBLES

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2018

EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI.

2. Verónica Victoria Peralta Aguilar– Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.



3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Jessica Beltrán Puerta - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
5. Cesar Alberto Garcia Delgado – Médico Gastroenterólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

El doctor Cesar Alberto Garcia Delgado declara haber recibido financiamiento en las siguientes actividades: consultor, asesoría como experto, charlas de cualquier tipo incluido el servicio de portavoz, desarrollo de prestaciones educativas de cualquier tipo, viajes, alojamiento o gastos en reuniones; por parte de Gilead, AbbVie, MSD, Bristol. Los demás miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de elbasvir/grazoprevir más ribavirina en el tratamiento de la infección crónica por hepatitis c genotipo 1a, previamente tratados con IFN-PEG/RBV, en estadio F4 (Child-Pugh A), con riesgo de interacciones medicamentosas que contraindiquen las opciones terapéuticas actualmente disponibles. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 041-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
CHC	Carcinoma hepatocelular
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DAA	Antiviral de acción directa
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Eventos Adversos
EASL	European Association for the Study of Liver
EBV	Elbasvir
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud

ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
GZP	Grazoprevir
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IFN-PEG	Interferón pegilado
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IM	interacciones medicamentosas
MA	Metaanálisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-analysis/ Metaanálisis en red
OMS	Organización Mundial de la Salud
RBV	Ribavirina
RS	Revisión Sistemática
RVS	Respuesta viral sostenida
RVS12	Respuesta viral sostenida a las 12 semanas
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus inmunodeficiencia humana

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	10
<u>A. ANTECEDENTES</u>	10
<u>B. ASPECTOS GENERALES</u>	12
<u>C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS</u>	13
<u>III. METODOLOGÍA</u>	16
<u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	16
<u>B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	16
<u>C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	16
<u>IV. RESULTADOS</u>	18
<u>A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	19
<u>B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	22
<u>i. Guías de Práctica Clínica</u>22
<u>ii. Evaluación de tecnologías sanitarias</u>	26
<u>iii. Revisiones Sistemáticas</u>	28
<u>iv. Estudios primarios</u>	29
<u>V. DISCUSIÓN</u>	31
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	37
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	39
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	40

I.

RESUMEN EJECUTIVO

- La infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC) se caracteriza por el desarrollo de complicaciones a largo plazo, dentro de las cuales se incluyen la cirrosis hepática, descompensación, carcinoma hepatocelular (CHC) y muerte. En Perú, la prevalencia de infección crónica por el VHC se ha estimado entre 0.25 % a 1 % aproximadamente, con una tasa de mortalidad anual de 0.04 por 100 000 habitantes. Además, a nivel nacional, los genotipos del VHC más frecuentes son 1a, 1b, 2b y 3a. En el Seguro Social de Salud (EsSalud), se conoce a partir de reportes no publicados que en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins aproximadamente el 85 % de casos correspondería al genotipo 1, específicamente a los subtipos 1a (65 %) y 1b (15 %). Por lo que, el tratamiento oportuno de pacientes con infección VHC genotipo 1a, es especialmente relevante para nuestro contexto.
- En el año 2017, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) emitió el Reporte de Evidencias N°1 *“Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por el VHC”* y el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 014-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 *“Eficacia y seguridad de esquemas combinados de antivirales de acción directa para el tratamiento infección crónica por el virus de hepatitis C”*. En ambos documentos se recomienda el uso de esquemas combinados de antivirales de acción directa (DAA, su sigla en inglés *direct acting antivirals*), es decir, esquemas libres de interferón para el tratamiento de pacientes con infección por VHC genotipo 1. Específicamente en el caso de pacientes con infección por VHC genotipo 1a, con cirrosis compensada (i.e. Child-Pugh A) se recomienda el uso del esquema ledipasvir/sofosbuvir más ribavirina y del esquema ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina (RBV) por 24 semanas, con una respuesta viral sostenida (RVS) de 96,4 % en previamente tratados. Asimismo, en el caso de los pacientes que presenten potenciales interacciones medicamentosas (IM) con dicho esquema, se recomienda como alternativa el esquema daclatasvir/sofosbuvir más ribavirina por 12 semanas (RVS 95.12 %).
- Uno de los desafíos clínicos del uso de esquemas con DAA libres de interferón para el tratamiento de la infección por VHC corresponde al manejo de las potenciales IM entre los DAA y otros fármacos concomitantes. Pues, todos los DAA inhiben o inducen moléculas involucradas en el metabolismo de los fármacos tales como la glicoproteína-P, BCRP (*Breast cancer resistance protein*), y citocromo P450, entre otras. La ocurrencia de IM puede impactar negativamente sobre estos pacientes, debido al aumento de la incidencia de eventos adversos o a la disminución de la eficacia del tratamiento anti VHC. La posibilidad de que ocurran IM clínicamente significativas se incrementa en pacientes con comorbilidades bajo polifarmacia. Por ejemplo, en el caso de los pacientes con coinfección por el virus inmunodeficiencia humana (VIH) y VHC, las recomendaciones internacionales concuerdan que deben ser tratados de la misma manera que los pacientes mono infectados por VHC pero que, se deben tener en cuenta las potenciales IM entre antivirales específicos para cada infección. Por lo expuesto, es necesario la evaluación exhaustiva de las potenciales IM entre los DAA y los medicamentos concomitantes, en la fase previa, así como durante el tratamiento anti-VHC, sobre todo en el contexto de la coinfección VIH/VHC.

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar el uso del esquema combinado elbasvir/grazoprevir (EBV/GZP) por 16 semanas más RBV, como alternativa de tratamiento para pacientes con infección VHC genotipo 1a, previamente tratados con interferón pegilado (INF-PEG)/RBV, en estadio F4 (Child-Pugh A), con riesgo de interacciones medicamentosas que contraindiquen las opciones terapéuticas actualmente disponibles en EsSalud.
- Tras la búsqueda sistemática de realizada, la evidencia científica identificada incluye tres guías de práctica clínica (GPC) realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Asociación Americana de Estudio del hígado/ Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas (AASLD/IDSA, por sus siglas en inglés *American Association for the Study of Liver Disease and the Infectious Diseases Society of America*) y la Sociedad Europea de Estudio del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés *European Association for the Study of the Liver*); una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) elaboradas por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés *National Institute for Health and Care Excellence*); una revisión sistemática; y un ensayo clínico de fase III (estudio EDGE TE).
- La GPC de la OMS del año 2018, no considera al esquema EBV/GZP más RBV por 16 semanas como alternativa de tratamiento para pacientes con infección VHC genotipo 1a. En cambio, dicha GPC recomienda el uso de al menos tres esquemas de DAA pangenotípicos para el tratamiento de pacientes con esta infección. Incluso, en la versión previa del año 2016 tampoco consideraba al esquema EBV/GZP como alternativa, del cual además refirió que la presencia de polimorfismos NS5A (~12 %) conllevaban a una eficacia disminuida de dicho esquema, en comparación con los que no presentan polimorfismos (RVS de 69 % versus 96 %, respectivamente). Cabe resaltar que, las recomendaciones de la GPC de la OMS para el tratamiento de hepatitis son de alta calidad metodológica.
- La GPC de la ASLD/IDSA del año 2018, emite recomendaciones de uso del esquema EBV/GZP diferenciadas de acuerdo con la presencia de polimorfismos NS5A. Así, el esquema EBV/GZP más RBV extendido a 16 semanas es recomendado como una terapia alternativa para pacientes con infección VHC genotipo 1a, previamente tratados, con cirrosis compensada y con presencia de polimorfismos NS5A basales. Cabe resaltar que para dicho esquema la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia es menor en comparación con los otros esquemas recomendados en esta GPC, al basarse en los resultados de solo un ensayo clínico.
- La GPC de la EASL del año 2018 no incluye en sus recomendaciones al esquema EBV/GZP extendido a 16 semanas más RBV, para el tratamiento de pacientes con infección VHC genotipo 1a, previamente tratados y con cirrosis compensada (Child-Pugh A).
- Es importante precisar que, todas las GPC incluidas en el presente dictamen, reconocen la importancia de la evaluación clínica previa al inicio del tratamiento anti VHC para identificar potenciales IM, particularmente en el contexto de la coinfección VIH/HVC.
- En la revisión sistemática (RS) desarrollada por Jacobson et al., realizaron un análisis exploratorio donde encontraron que todos los pacientes cirróticos (n=37), previamente tratados con el esquema EBV/GZP por 16 semanas más

RBV alcanzaron RVS. Específicamente, en cuanto al subgrupo de pacientes con infección por el VHC genotipo 1a, los 30 pacientes previamente tratados con esquemas de 16 o 18 semanas alcanzaron RVS. Asimismo, los dos pacientes que tuvieron variantes resistentes (polimorfismos NS5A) recibieron 16 semanas, de tratamiento y alcanzaron RVS. Por otro lado, en lo relacionado a la seguridad, en el total de pacientes incluidos en el análisis (n=264), se reportaron elevaciones de transaminasas de grado 3 y 4, en el 2.3 % de los casos y se reportaron eventos adversos serios en el 3 % de los pacientes. El presente dictamen incluyó este estudio de síntesis por contener a un subgrupo de pacientes VHC genotipo 1a cirróticos previamente tratados y el esquema de interés de la pregunta PICO; sin embargo, los hallazgos deben tomarse con cautela, puesto que tiene limitaciones importantes, que disminuyen su validez y confiabilidad tales como, la falta de comparación con otros DAA, análisis por subgrupo y un tamaño de muestra muy pequeño.

- Por su parte, en la ETS desarrollada por NICE recomienda el uso de EBV/GZP como una de las alternativas de tratamiento de pacientes con infección VHC genotipo 1, incluido el subtipo 1a. La recomendación de la ETS se basa en los resultados de una evaluación económica y de un metaanálisis en red (NMA, por sus siglas en inglés *network meta-analysis*), que concluye que no existen diferencias en cuanto a eficacia y seguridad con respecto a los otros esquemas combinados de DAA. No obstante, lo recomendado no es extrapolable a nuestro contexto por las siguientes razones: 1) la recomendación está condicionada a un descuento confidencial; 2) el modelo económico según el cual se considera costo-efectivo al esquema EBV/GZP no considera el esquema correspondiente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen (16 semanas más RBV) y los análisis de costo-efectividad son dependientes del contexto, que en este caso no es transferible al nuestro; 3) la ventaja de innovación de EBV/GZP con respecto a otros DAA se encuentra en que puede ser usado en pacientes renales lo cual no corresponde a la población de nuestra pregunta PICO de interés.
- A la fecha, no se han identificado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y controlados diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de EBV/GZP por 16 semanas más RBV comparado directamente (*head-to-head*) con otros esquemas combinados de DAA para el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la hepatitis C genotipo 1^a, con tratamientos previos. Frente a la ausencia de comparaciones *head-to-to head*, se incluyó un estudio fase III C-EDGE TE (Kwo et al. 2017), como evidencia indirecta. Dicho estudio observó, en un análisis por subgrupos, que el uso de EBV/GZP más RBV por 16 semanas en 55 pacientes, obtuvo una RVS a la semana 12 (RVS12) de 100 % en pacientes con infección VHC genotipo 1a, previamente tratados.
- El presente dictamen tomó en cuenta que un alto porcentaje de pacientes con VHC podría presentar otras comorbilidades, además de VIH, que requieren el uso de otros fármacos (~80 %), por lo que la evaluación de potenciales interacciones medicamentosas debe ser realizada previo al inicio de la terapia. No existe un régimen de tratamiento que pueda ser considerado como el indicado en el caso de la polifarmacia. Ello se debe a que cada DAA cuenta con una lista de potenciales interacciones medicamentosas, fundamentalmente teóricas y basadas en el mecanismo de acción; con poca evidencia empírica. El caso de un paciente con comorbilidades bajo polifarmacia el médico tratante, debe hacer una evaluación inicial y mantener un monitoreo durante la

administración de DAA, y de acuerdo con ello realizar los ajustes terapéuticos correspondientes.

- Los resultados del esquema de evaluación del presente dictamen provienen de un análisis por subgrupo de un solo ECA (C-EDGE TE), con lo cual, estos resultados son solo exploratorios y tienen mayor riesgo al estar sujetos a error. Por otro lado, las GPC muestra recomendaciones discordantes, donde proponen condiciones específicas para la elección de este esquema (i.e. pruebas previas de polimorfismo NS5A o nivel de RNA del VHC $\leq 800,000$ IU/ml).
- Adicionalmente, el metaanálisis realizado en la ETS desarrollada por NICE, encontró que todos los DAA, entre los cuales se incluye EBV/GZP y los esquemas disponibles en EsSalud, muestran similitud en las tasas de RVS y en los perfiles de seguridad. Por lo que, en términos de eficacia y seguridad el esquema EBV/GZP no aportaría un beneficio adicional importante al tratamiento de pacientes con infección por VHC en comparación con los esquemas actualmente disponibles en EsSalud.
- Por lo descrito, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso fuera del peticionario de EBV/GZP más RBV por 16 semanas, para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C genotipo 1a, previamente tratados, con F4 (Child-Pugh A).

II.

INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología sanitaria de la eficacia y seguridad del uso de esquema EBV/GZP más RBV por 16 semanas, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipo 1a, previamente tratados, en estadio F4.

El médico infectólogo Giancarlo Pérez Lazo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, de la Red Prestacional Almenara y la médica infectóloga Erika Cecilia Agurto Lescano del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, de la Red Prestacional Sabogal, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso de los productos farmacéuticos elbasvir/grazoprevir no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO:

Red Prestacional Almenara:

P	Población: Varón de 40 años con infección por VIH y éxito a la terapia antirretroviral, coinfección con virus de hepatitis C, genotipo 1a, en estadio F4 y cirrosis compensada (Child A), con plaquetopenia severa, y fracaso a previo a un régimen con interferón pegilado + ribavirina.
I	Intervención: Elbasvir/grazoprevir (50 mg/100 mg), 1 comprimido al día por 16 semanas, más ribavirina
C	Comparadores: Según dictamen preliminar: <ul style="list-style-type: none"> • Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina • Daclatasvir/sofosbuvir con ribavirina • Ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina 24
O	Desenlaces clínicos: <ol style="list-style-type: none"> a) Cura etiopatogénica de la cirrosis (carga viral indetectable al final del tratamiento) b) Estabilizar o revertir la progresión de la cirrosis. c) Menos riesgo de muerte. d) Tolerabilidad- adherencia. e) Costo-efectividad.

Red Prestacional Sabogal

P	Población: Paciente adulto con diagnóstico de infección crónica por el virus de la hepatitis C, genotipo 1a, en estadio F4 y con cirrosis hepática compensada (Child A), con fracaso al tratamiento previo basado en interferón; coinfectados por el virus de inmunodeficiencia humana para el cual reciben terapia antirretroviral más plaquetopenia severa
----------	---

I	Intervención: Elbasvir/grazoprevir (50 mg/100 mg), 1 comprimido al día por 16 semanas, más ribavirina
C	Comparadores: - Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina - Daclatasvir/sofosbuvir por 24 semanas - Ledipasvir/sofosbuvir por 24 semanas
O	Desenlaces clínicos: Carga viral de hepatitis C no detectable 12 semanas después de terminado el tratamiento (respuesta viral sostenida, marcador subrogado de cura)

Las preguntas PICO iniciales fueron revisadas por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, se realizó una reunión técnica con el médico gastroenterólogo Cesar Alberto Garcia Delgado, donde la pregunta PICO fue mejorada y delimitada, y se propusieron ciertas consideraciones específicas en su formulación. La pregunta PICO consensuada fue la siguiente:

P	Población: Pacientes adultos con diagnóstico de infección crónica por el virus de la hepatitis C, genotipo 1a, previamente tratados con IFN-PEG/RBV, en estadio F4 (Child-Pugh A), con riesgo de interacciones medicamentosas que contraindiquen las opciones terapéuticas actualmente disponibles.
I	Intervención: Elbasvir 50mg/ Grazoprevir 100mg 1 comprimido por 16 semanas asociado a ribavirina
C	Comparadores: Ledipasvir/sofosbuvir por 12 o 24 semanas más ribavirina Daclatasvir/sofosbuvir por 12 semanas más ribavirina Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más ribavirina por 24 semanas
O	Desenlaces clínicos: Respuesta viral sostenida Tasa de recaída Mortalidad Seguridad (Eventos adversos, Eventos adversos serios)

B. ASPECTOS GENERALES

A nivel global, la infección crónica por el VHC continúa siendo un problema de salud pública. Anualmente se registran más de 185 millones de casos a nivel global (Mohd Hanafiah et al. 2013) y aproximadamente 704,000 pacientes fallecen por complicaciones como cirrosis hepática y CHC (GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators 2015). En Perú, la prevalencia de infección crónica por VHC no se conoce con exactitud; sin embargo, de acuerdo con algunos estudios no poblacionales realizados en el país se encontró entre 0,25 % a 1 % de prevalencia (Sánchez et al. 2000; Farfán and Cabezas 2003; Chacaltana and Espinoza 2008) y una tasa de mortalidad por VHC de 0,04 por 100 000 habitantes (Farfán and Cabezas 2003). A nivel global, se han identificado seis genotipos principales de VHC, dentro de los cuales los más frecuentes son el 1, 2 y 3. De manera similar, en Perú, los genotipos circulantes más frecuentes son los genotipos 1a,1b, 2b y 3a (Dávalos Moscol 2009). De acuerdo con reportes no publicados del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Martins, aproximadamente el 85 % correspondería al VHC genotipo 1. De manera que, la mortalidad y la aparición de complicaciones a largo plazo relacionadas a la infección crónica por VHC impacta negativamente tanto en la salud y bienestar del paciente como en el sistema de salud.

A la fecha, EsSalud cuenta con esquemas de DAA combinados y libres de interferón para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el VHC genotipo 1, con los que se alcanza RVS \geq 95.0 %. En el 2017, el IETSI emitió el Reporte de Evidencias N°1 *“Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por el VHC”* y el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 014-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 *“Eficacia y seguridad de esquemas combinados de antivirales de acción directa para el tratamiento infección crónica por el virus de hepatitis C”*. Actualmente en EsSalud se usan los esquemas ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más RBV por 24 en pacientes con VHC genotipo 1a con cirrosis compensada (RVS 96,9 %). Asimismo, en el caso de los pacientes que presentasen potenciales interacciones medicamentosas con dicho esquema, se recomienda como alternativa la terapia basada en daclatasvir/sofosbuvir, más RBV por 12 semanas (RVS 95,1 %).

Los DAA traen consigo la dificultad del manejo de potenciales interacciones medicamentosas con otros fármacos concomitantes durante el tratamiento de la hepatitis C. Pues, todos los DAA interactúan (i.e. inhiben o inducen) a la glicoproteína-P, BCRP (*Breast cancer resistance protein*), y citocromo P450, entre otras enzimas. Las interacciones medicamentosas impactan de forma negativa en términos de seguridad y eficacia en los pacientes con VHC en tratamiento, al incrementar la incidencia de eventos adversos o disminuir la eficacia del tratamiento anti VHC. El riesgo de interacciones medicamentosas es especialmente importante en los pacientes con infección por VHC y que presentan comorbilidades. En cuanto a la coinfección con VIH, las recomendaciones internacionales, refieren que los pacientes pueden ser tratados de la misma manera que en los casos de mono infección por VHC. No obstante, se debe tener en cuenta las posibles interacciones medicamentosas de los DAA con los antirretrovirales. Específicamente, el esquema EBV/GZP está contraindicado con los antirretrovirales como atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, efavirenz, elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (EVG/COBI/FTC/TAF), elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarato (EVG/COBI/FTC/TDF), etravirina, fosamprenavir, indinavir y nevirapina. Por lo expuesto, el manejo de potenciales interacciones medicamentosas representa un desafío clínico para el uso de esquemas combinados de DAA, especialmente en pacientes con coinfección por los virus VIH y VHC.

Adicionalmente, un estudio observacional (Höner Zu Siederdisen et al. 2016), evaluó el uso concomitante de medicamentos y su riesgo potencial de interacciones medicamentosas en una cohorte de 261 pacientes con VHC mono infectados (i.e. no se incluyeron pacientes con VIH o VHB) candidatos a recibir tratamiento con DAA. El 80 % de los pacientes tomaba entre 1 y 15 drogas, mientras que el 20 % no tomaba ninguna medicación. Las drogas que reportaron incremento de la frecuencia de IM con los DAA fueron inhibidores de bomba de protones, hormonas tiroideas, derivados de dihidropiridinas. En este estudio se reportó una frecuencia de IM con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir en el 66,3 % de los casos, con daclatasvir/sofosbuvir en el 36,8 % de los casos y con sofosbuvir/ledipasvir en el 40.2%. De manera que, antes de iniciar y durante el tratamiento anti-VHC, es necesario evaluar exhaustivamente las potenciales IM entre los DAA y los medicamentos concomitantes.

El presente dictamen evalúa el uso del esquema combinado EBV/GZP más RBV por 16 semanas para pacientes con infección VHC genotipo 1a, previamente tratados, en estadio F4 (Child-Pugh A), con riesgo de interacciones medicamentosas que contraindiquen las opciones terapéuticas actualmente disponibles.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Elbasvir/ Grazoprevir (Zepatier®) más RBV

Elbasvir/grazoprevir es un esquema combinado de DAA indicado para el tratamiento del VHC genotipo 1 y 4. Específicamente, contiene elbasvir que corresponde a un inhibidor de la proteína no estructural NS5A del VHC, la cual es esencial para la replicación del RNA viral y el ensamblaje del virión; y grazoprevir, un inhibidor de la proteasa NS3/4A, necesario para la segmentación proteolítica de la poliproteína codificada del HCV (a NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) y fundamental para la replicación viral.

Elbasvir/grazoprevir cuenta con aprobación comercial desde el 2016, por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, de sus siglas en inglés) como una alternativa de tratamiento para pacientes adultos con diagnóstico de infección crónica por el VHC genotipo 1 o 4 (“208261Orig1s003lbletd.Pdf” n.d.). Asimismo, elbasvir/grazoprevir cuenta con aprobación comercial desde el 2016 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) como una alternativa de tratamiento para pacientes con diagnóstico de infección crónica por el VHC genotipo 1 (“Zepatier-Epar-Summary-Public_en.Pdf” n.d.)

Dosis y Administración

De acuerdo con lo aprobado por Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el esquema EBV/GZP más RBV por 16 semanas se encuentra indicado en pacientes con genotipo 1a, con falla virológica durante el tratamiento previo con INF-PEG más RBV o con un inhibidor de proteasa (i.e. boceprevir, telaprevir o simeprevir) más INF-PEG/ RBV. La falla virológica incluye a la respuesta nula, respuesta parcial, rebote virológico, o intolerancia durante el tratamiento.

Cabe resaltar que de acuerdo a la etiqueta aprobada por la FDA, para el genotipo 1a se recomienda descartar la presencia de polimorfismos asociados a resistencia a NS5A, dado que ello determinará la duración del tratamiento. Así, según la FDA, el esquema de EBV/GZP por 16 semanas más RBV está indicado para casos con presencia basal de polimorfismos NS5A, naïve o con tratamiento previo con INF-PEG/RBV.

Contraindicaciones e interacciones

El uso de elbasvir/grazoprevir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh B o C) debido a que esta condición aumentaría significativamente la concentración plasmática de grazoprevir y por un aumento del riesgo de elevación de enzimas hepáticas. No obstante, EBV/GZP se puede usar en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). Asimismo, está contraindicado su uso concomitante con inhibidores OATP1B1/3 (por ejemplo rifampicina, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, ciclosporina), inductores fuertes de CYP3A y efavirenz (“208261Orig1s003lbletd.Pdf”).

Advertencias y precauciones

Adicionalmente, el uso de elbasvir/grazoprevir requiere descartar infección concomitante por virus de la hepatitis B y realizar pruebas hepáticas basales. La FDA incluye una advertencia sobre el uso de elbasvir/grazoprevir y el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos ha resultado en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte (“208261Orig1s003lbletd.Pdf”). En ese sentido, de acuerdo con la etiqueta aprobada por DIGEMID, los pacientes con serología positiva para el VHB (HBsAg positivo) y los pacientes con evidencia serológica de infección por VHB resuelta (HBsAg negativo y anti-HBc positivo) deben ser monitoreados y tratados para manejar el potencial de reactivación del VHB. En caso de reactivación del VHB, se debe iniciar el tratamiento contra la hepatitis B. Adicionalmente, el esquema elbasvir/grazoprevir puede producir elevación de enzimas hepáticas, por lo que se recomienda realizar pruebas basales y de seguimiento a las 8 y 12 semanas de tratamiento o de acuerdo con la evolución clínica.

Eventos adversos (EA)

Los EA más comunes ($\geq 10\%$) reportados tras la administración de elbasvir/grazoprevir en pacientes con infección por HVC genotipo 1 son cefalea (10 %), fatiga (11 %) y náuseas (5 %). En aquellos que se adiciona ribavirina al esquema y lo reciben por 16 semanas, los EA moderados o severos más frecuentes son anemia (8 %) y cefalea (6 %).

De acuerdo con la DIGEMID, el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo elbasvir/grazoprevir, como se detalla a continuación:

Tabla N° 01: Registro Sanitario de los Antivirales de Acción Directa - DIGEMID				
Registro sanitario	Antiviral de acción directa (Nombre)	Composición	Forma farmacéutica	Fecha de vencimiento
EE05056	elbasvir/grazoprevir (Zepatier)	Grazoprevir 100 mg + Elbasvir 50 mg	comprimido recubierto	26/06/2022

Fuente: PERUDIS-DIGEMID

Considerando las dosis recomendadas, el costo total del tratamiento según el Informe N° 08-DGPCFYT-IETSI-2018, “Análisis de impacto presupuestal de esquemas combinados de antivirales de acción directa para el tratamiento de infección crónica por el virus de hepatitis C”, sería de S/ 41,606.78 por una tableta diaria de elbasvir/grazoprevir más RBV por 16 semanas por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de elbasvir/grazoprevir para el tratamiento de la infección por hepatitis C. Esta búsqueda

se realizó utilizando los buscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline) y *Health Systems Evidence*. Adicionalmente, se usaron estrategias de búsqueda específicas para otras bases como la de Cochrane Group, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ), *the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *the Scottish Medicines Consortium* (SMC), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en grupos especializados en gastroenterología como la Asociación Americana para Estudio del Hígado/Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (AASDL/IDSA, por sus siglas en inglés) y la Asociación Europea de Estudio del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados.

- Población de interés: "Hepatitis C, Chronic"[Mesh]; genotipo 1a.
- Intervención: MK-8742, MK-5172, elbasvir, grazoprevir, elbasvir/grazoprevir, "elbasvir-grazoprevir drug combination" [Supplementary Concept].

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

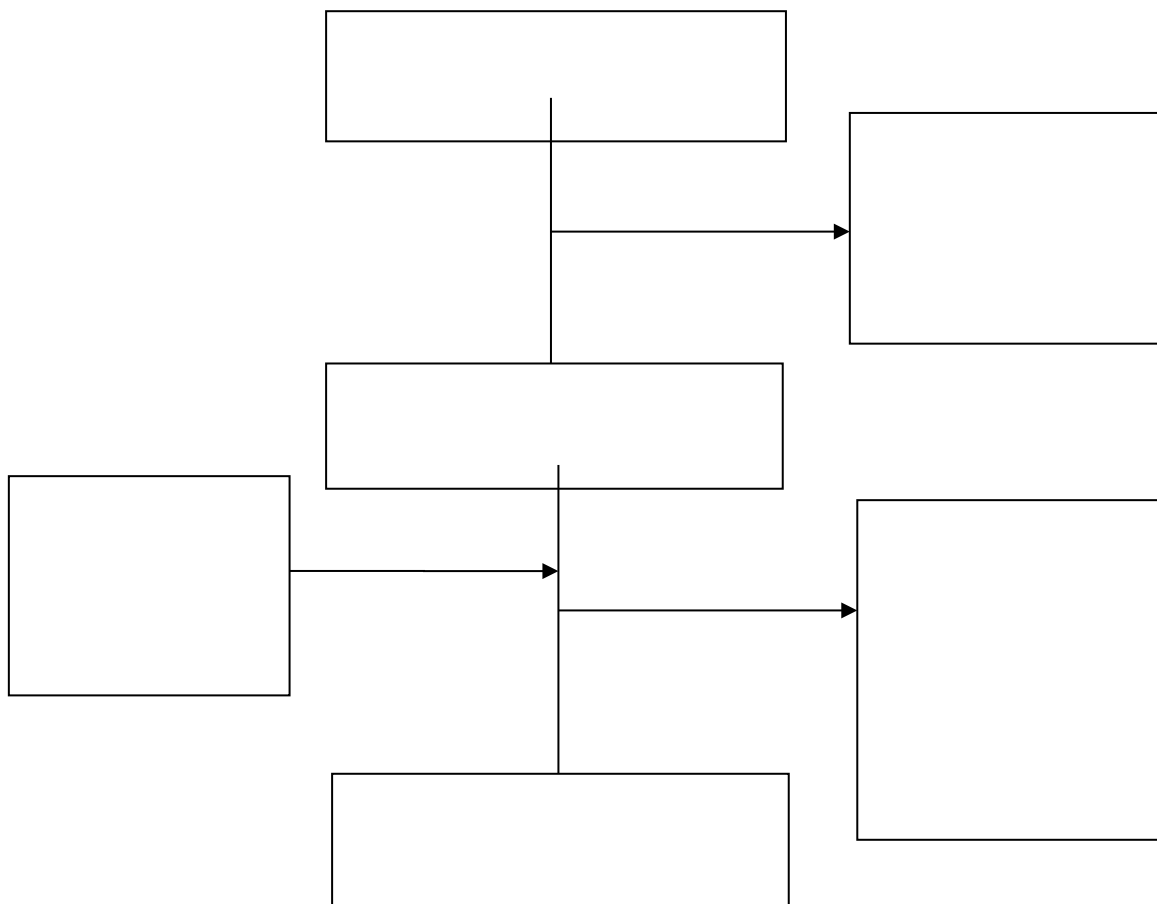
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Se amplió la búsqueda con la revisión en agencias que desarrollan ETS y guías de práctica clínica (GPC), como *the National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ), *the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); y especializados como la AASDL/IDSA, la EASL, y la OMS. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV.

RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de EBV/GZR más RBV para el tratamiento de la hepatitis C. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Guía OMS para la detección, manejo y tratamiento de personas con infección con hepatitis C, 2018 (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee 2014, 2016, 2018).

- *The American Association for the Study of Liver Disease and the Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA), 2018 HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C* (“HCVGuidance_May_24_2018b.Pdf”,2018).
- *European Association for the Study of Liver - EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018* (“English-Report.Pdf” n.d.).

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

- Ministerio de Salud y Protección Social; Instituto de Evaluación tecnológica en Salud, Colombia, 2016 – “Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C” (MINSALUD Ministerio de Salud 2016).
No incluido por ser una adopción de la GPC de la OMS incluida en el presente dictamen. Además, a la fecha, la actualización de la GPC se encuentra en proceso de elaboración.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- NICE 2016 - “*Elbasvir–grazoprevir for treating chronic hepatitis C (TA413)*” (“Elbasvir–Grazoprevir for Treating Chronic Hepatitis C | Guidance and Guidelines | NICE” n.d.).

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

- CONITEC 2015 - *Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções*.
No incluido porque no está actualizado.
- CADTH 2015 – 2016 - “ELBASVIR/GRAZOPREVIR (Zepatier Merck Canada Inc.) Indication: Chronic Hepatitis C Genotypes 1, 3, or 4 Infection in Adults”.
No incluido por no responder a pregunta PICO de interés.

Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (RS y MA):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Jacobson et al., 2017 – “*Safety and Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir in Patients with Hepatitis C Virus Infection and Compensated Cirrhosis: An Integrated Analysis*”.(Jacobson et al. 2017a).

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

- Ferreira et al., 2016 - “*Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis*”. (Ferreira et al. 2016).
No incluido por no responder a pregunta PICO de interés.
- Yao et al., 2017 - “*Grazoprevir and Elbasvir in Patients with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection: A Comprehensive Efficacy and Safety Analysis*”. (Yao et al. 2017).
No incluye ECA adicionales a los evaluados en el ECA incluido en el dictamen.

- Ahmed et al., 2018 - *“Meta-Analysis of Grazoprevir plus Elbasvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection”*. (Ahmed et al. 2018)
No incluido por no responder a pregunta PICO de interés (comparador).
- Borba et al., 2017 - *“Network meta-analysis of first- and second-generation protease inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1: efficacy based on RVR and SVR 24”* (Borba et al. 2017)
No incluyó esquema EBV/GZR.
- Majumdar et al., 2016 - *“Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis”*. (Majumdar, Kitson, and Roberts 2016).
No incluido por no responder a pregunta PICO de interés.
- Asselah y Marcellin (2015) – *“Optimal IFN-free therapy in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection”*. (Asselah and Marcellin 2015).
No incluido por no responder a pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Kwo et al., 2017 - *“Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients with Chronic Hepatitis C Infection Paul”* (Kwo et al. 2017).

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

- Zeuzem et al., 2015 - *“Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial”*. (Zeuzem et al. 2015).
No incluido por no responder a pregunta PICO de interés.
- Kumada et al., 2017 - *“The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study”* (Kumada et al. 2017).
No incluido por no responder a pregunta PICO de interés.
- Gane et al., 2016 - *“Efficacy and safety of grazoprevir + ribavirin for 12 or 24 weeks in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection”*. (Gane et al. 2016).
No responde a pregunta PICO.
- Lawitz et al., 2017 – *“Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A randomized trial”* (Lawitz et al. 2017).
No incluido por no responder a pregunta PICO de interés.
- Sperl et al., 2016 - *“Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial”* (Sperl et al. 2016).
No incluido por no responder a pregunta PICO de interés.

- Lawitz et al., 2015 - *“Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial”* (Lawitz et al. 2015).

No incluido por no responder a pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de Práctica Clínica

Guía OMS para la detección, manejo y tratamiento de personas con infección con hepatitis C, 2018 (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee 2016 y 2018)

La actualización de la GPC desarrollada por la OMS en el 2018 emite recomendaciones sobre el manejo de la infección crónica por el VHC, que toman en cuenta el genotipo de VHC y el historial clínico del paciente. Esta GPC siguió la metodología propia de la OMS, así como la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Las recomendaciones de la GPC de la OMS se formularon basadas en la calidad de la evidencia; en el balance de los riesgos y beneficios; en valoraciones y preferencias; y en el impacto en el uso de recursos. La calidad de la evidencia fue evaluada de acuerdo con el riesgo de sesgo, la heterogeneidad, cuan directa o indirecta era con respecto a la población a evaluar o al comparador, la imprecisión, y el tamaño del efecto.

El grupo elaborador de la GPC de la OMS recomienda el uso de esquemas pangentotípicos. Al igual que en la versión anterior, no consideró la inclusión del esquema EBV/GZP como alternativa en sus recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por VHC genotipo 1a. Además, en la versión previa del 2016, la búsqueda de la literatura del grupo elaborador encontró que existiría una subpoblación que no se beneficiaría del esquema EBV/GZP. Dicha subpoblación, que asciende al 12 % de los pacientes, corresponde a los pacientes con infección por VHC genotipo 1a que presentan resistencia NS5A previo al tratamiento. La presencia de polimorfismo NS5A conlleva a una marcada disminución de la RVS comparado a aquellos que no presentan el polimorfismo en los (69 % versus 96 % respectivamente) en los pacientes tratados con EBV/GZP (*“Resistance Analysis of Virologic Failures in Hepatitis C Genotype 1-Infected Patients Treated With Grazoprevir + Elbasvir ± Ribavirin: The C-WORTHY Study”* n.d.).

Con respecto a la población de interés del dictamen, la GPC de la OMS recalca que los médicos tratantes deben considerar las potenciales interacciones medicamentosas de los esquemas seleccionados. En la versión del 2016, considera el uso concomitante de amiodarona y sofosbuvir que podría causar una bradicardia sintomática severa, el uso concomitante de inductores o inhibidores de CYP3A y daclatasvir; y en cuanto al uso de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir refiere que existen numerosas potenciales interacciones medicamentosas. Por lo que, la GPC de la OMS aconseja fuertemente realizar una evaluación previa de las potenciales interacciones medicamentosas; y detener o cambiar los medicamentos que posiblemente interactúen.

Cabe recalcar que esta GPC es considerada de alta calidad, debido a la rigurosidad metodológica con la que fue elaborada. Así, con respecto a la pregunta PICO de interés del dictamen, la GPC de la OMS no considera al esquema EBV/GZP más RBV por 16 semanas como uno de los esquemas de tratamiento preferidos o alternativos para pacientes con infección por VHC genotipo 1a, naïve o previamente tratados, con o sin cirrosis.

The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA), 2018 - “HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C” (AASLD/IDSA, 2018)

La GPC desarrollada por la AASLD y por la IDSA, se realizó con el objetivo de actualizar recomendaciones para proveedores de salud en busca de un manejo óptimo de personas con infección por VHC en Estados Unidos de América (USA, por sus siglas en inglés), de acuerdo con la mejor evidencia disponible. Luego de una exhaustiva revisión de la literatura, realizaron las recomendaciones de la GPC AASLD/IDSA que fueron gradadas de acuerdo con el nivel de evidencia y a la fuerza de la recomendación usando una escala modificada y adaptada de las GPC de la Asociación Americana de Cardiología/ Asociación Americana del Corazón.

La GPC AASLD/IDSA recomienda la prueba RAS NS5A en los pacientes con infección por VHC genotipo 1a, con o sin tratamiento previo, candidatos a recibir tratamiento con EBV/GZP. Además, en caso de encontrarse el polimorfismo NS5A, recomienda considerar otro esquema de tratamiento, esta recomendación esta considerara como I, A1. Dicha recomendación de la GPC AASLD/IDSA tiene en cuenta que la presencia del polimorfismo NS5A previa al tratamiento podría reducir significativamente las tasas de RVS a las 12 semanas (Zeuzem et al. 2017). Adicionalmente, en la GPC AASLD/IDSA la presencia de polimorfismos NS5A, determina la extensión del esquema EBV/GZP a 16 semanas más la adición de RBV.

A continuación, se presentan las recomendaciones de EBV/GZP más RBV por 16 semanas de la GPC AASLD/IDSA según antecedente de tratamiento previo y presencia de cirrosis:

Pacientes con infección VHC genotipo 1a, naïve, sin cirrosis o con cirrosis compensada

La GPC AASLD/IDSA recomienda para pacientes con infección VHC genotipo 1a, naïve, sin cirrosis (i.e. F3) o con cirrosis compensada (F4 Child-Pugh A), con polimorfismo NS5A RAS considera como esquema alternativo de tratamiento a EBV/GZP más RBV por 16 semanas y lo categoriza como recomendación IIa,B2. La evidencia que sustenta esta recomendación se basa en la extrapolación de información proveniente del estudio fase III C-EDGE de pacientes previamente tratados, donde no se encontró falla virológica entre los 58 pacientes con infección VHC genotipo 1a tratados por 16 semanas más RBV (Kwo et al. 2017).

1Recomendación clase I, A: Evidencia y/o acuerdo general del beneficio, utilidad y eficacia del tratamiento; nivel de evidencia: información proviene de múltiples ECA, meta-análisis o equivalentes.

2 Recomendación clase IIa, B: Peso de la evidencia y/o opinión a favor de utilidad y eficacia; nivel de evidencia: información proviene un único ECA, o de estudios no aleatorizados o equivalentes.

Cabe resaltar que la GPC AASLD/IDSA incluye en sus recomendaciones para pacientes nave sin cirrosis, a las otras opciones actualmente disponibles en EsSalud y las categoriza como IA en el caso de ledipasvir/sofosbuvir y paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir y como I,B3 en el caso de daclatasvir/sofosbuvir. En pacientes naïve, ninguna de estas opciones requiere realizar una prueba de polimorfismos previo al tratamiento.

Genotipo 1a, tratamiento previo con INF-PEG, sin cirrosis

En el caso de pacientes con infección VHC genotipo 1a, previamente tratados, sin cirrosis (i.e. F3), con polimorfismo NS5A RAS considera como esquema alternativo de tratamiento a EBV/GZP más RBV por 16 semanas y lo categoriza como recomendación IIa, B. La evidencia que sustenta esta recomendación se basa en los resultados del estudio fase III C-EDGE de pacientes previamente tratados, dicho estudio ha sido incluido en el presente dictamen en la sección de estudios primarios (Kwo et al. 2017).

Genotipo 1a, tratamiento previo con INF-PEG, con cirrosis

En el caso de pacientes con infección VHC genotipo 1a, previamente tratados, con cirrosis compensada (i.e. F4 Child-Pugh A), con polimorfismo NS5A RAS considera como esquema alternativo de tratamiento a EBV/GZP más RBV por 16 semanas y lo categoriza como recomendación I, B. La evidencia que sustenta esta recomendación se basa en los resultados del estudio fase III C-EDGE de pacientes previamente tratados, incluido en el presente dictamen en la sección de estudios primarios (Kwo et al. 2017).

Interacciones medicamentosas

La GPC AASLD/IDSA recalca que los esquemas combinados de DAA se encuentran asociados a un riesgo incrementado de interacciones medicamentosas con fármacos concomitantes comparado con esquemas que incluyen interferón. Por lo que, recomienda evaluar las potenciales interacciones medicamentosas que pudieran ocurrir con la medicación concomitante antes de iniciar el tratamiento antiviral (recomendación I, C), durante el tratamiento antiviral (recomendación I, B). Para ellos, la GPC sugiere el uso de la base de datos en la página web de la universidad de Liverpool (<http://www.hep-druginteractions.org>). Adicionalmente, la GPC AASLD/IDSA recalca que ofrece una lista de esquemas preferidos y alternativos y que la selección del esquema se debe determinar de acuerdo con las características del paciente, incluyendo las interacciones medicamentosas.

Con respecto a la pregunta PICO de interés, la GPC de la AASLD/IDSA, las recomendaciones emitidas no son aplicables del todo a nuestro contexto, dado que la duración del uso de EBV/GZP se diferencia de acuerdo con la presencia de polimorfismos NS5A previos al tratamiento, y en el país no se cuenta con la prueba que identifica dichos polimorfismos. Así, en cuanto al esquema solicitado de EBV/GZP más RBV por 16 semanas, cabe resaltar que la fuerza de la recomendación y el nivel de evidencia es menor comparado con el esquema de EBV/GZP por 12 semanas, pues se basa en la extrapolación de los resultados obtenidos en pacientes previamente tratados, es decir, en una población diferente.

3 Recomendación clase I, B: Evidencia y/o acuerdo general del beneficio, utilidad y eficacia del tratamiento. Nivel de evidencia: información proviene un único ECA, o de estudios no aleatorizados o equivalentes.

The European Association for the Study of the Liver, 2018 - “Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018” (EASL, 2018)

No incluyen al esquema extendido a 16 semanas más la adición de RBV. La GPC de la EASL recomienda como una opción de tratamiento, para pacientes con infección por VHC genotipo 1a naïve o previamente tratados, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child Pugh A), con niveles basales de RNA del VHC $\leq 800,000$ IU/ml, el uso de EBV/GZP por 12 semanas (Recomendación B1: recomendación fuerte con nivel de evidencia moderado). Asimismo, en el caso de pacientes con niveles basales de RNA del VHC $> 800,000$ IU/ml, no recomienda el uso de EBV/GZP (Recomendación A1).

La recomendación se basa en información no publicada provista por Merck, en donde se presentó resultados de los estudios C-EDGE-COINFECTION y C-EDGE TE que mostraban que la RVS12 se veía afectada por la presencia basal de polimorfismos NS5A en pacientes con RNA del VHC con niveles $> 800,000$ IU/ml. De manera que, como la GPC EASL 2018 ya no recomienda pruebas de resistencia antes de iniciar el tratamiento, el esquema EBV/GZP no se recomienda en pacientes con RNA del VHC con niveles $> 800,000$ IU/ml.

Adicionalmente, la GPC EASL refiere que existen numerosas y complejas interacciones medicamentosas con el uso de DAA, por lo que se debe realizar una evaluación de riesgo antes de iniciar y durante el tratamiento anti VHC. La GPC EASL también recomienda el uso de la página web de la Universidad de Liverpool (www.hep-druginteractions.org) (recomendación I, A). Específicamente, la GPC EASL recomienda considerar las interacciones medicamentosas en pacientes con co-infección VIH-VHC, y que se debe prestar especial atención a las antirretrovirales que están contraindicados, no recomendados o que requieren ajuste de dosis según el esquema de DAA (recomendación I, A). Por otro lado, las indicaciones de tratamiento son las mismas para pacientes co-infectados (i.e. VHC/VIH) que para pacientes mono-infectados, aunque con cambios en el tratamiento o ajuste dosis debido a las interacciones medicamentosas (recomendación I, A). Estas recomendaciones se basan que los resultados virológicos en los estudios son similares en pacientes co-infectados y en pacientes mono-infectados.

ii. Evaluación de tecnologías sanitarias

NICE 2016 - “Elbasvir–grazoprevir for treating chronic hepatitis C (TA413)”
 (“Elbasvir–Grazoprevir for Treating Chronic Hepatitis C | Guidance and Guidelines | NICE” n.d.)

En esta ETS NICE recomienda el uso de EBV/GZP de acuerdo con su etiqueta donde se indica para el genotipo 1a tratamiento por 12 semanas y considerarlo por 16 semanas en las personas que presenten niveles de RNA de VHC mayores a 800,000 IU/ml o polimorfismos NS5A que causan por lo menos una reducción de 5 veces la actividad de EBV. Cabe resaltar que la recomendación (condicional) se hace tras realizar un acuerdo de la reducción del precio a nivel nacional, que es confidencial y que fue utilizado en el modelo económico.

NICE consideró que el comparador más apropiado vendría a ser los nuevos DAA. La evidencia utilizada por NICE proviene de ocho ensayos clínicos. Cuatro de estos ECA tienen brazo comparador (3 con placebo y 1 con SOF/INF-PEG/RBV). El resto no tiene

brazo comparador. La RVS era mayor al 90 % en la mayoría de los casos, independientemente del genotipo, el estadio de cirrosis o el antecedente de tratamiento previo.

El comité encontró que las tasas de RVS para EBV/GZR eran comparables con SOF/INF-PEG/RBV para pacientes con genotipo 1a. NICE considero que la evidencia tenía bajo riesgo de sesgo, por lo que, concluye que EBV/GZP es eficaz en pacientes con VHC genotipo 1 y 4. Además, la compañía fabricante realizó un metaanálisis en red NMA para proveer estimados comparativos de RVS y desenlaces de seguridad entre EBV/GZP y los comparadores relevantes para 12 subpoblaciones dentro de las cuales se incluyó al genotipo 1a. Dicho NMA tuvo limitaciones importantes como la imputación de datos para los brazos faltantes usando PEG/RBV como brazo comparador. Los resultados de dicho NMA no encontraron diferencias significativas en las tasas de RVS entre EBV/GZR y otros DAA incluyendo ledipasvir/sofosbuvir, ombitasvir-paritaprevir-ritonavir/dasabuvir, y daclatasvir-sofosbuvir, en ninguno de los 12 subgrupos incluyendo genotipo 1a. NICE recalcó que los expertos clínicos consideran que todos los esquemas combinados de DAA son intercambiables pues tienen similar eficacia y tolerabilidad y que las decisiones de tratamiento se realizan básicamente guiadas por el costo. Así, concluyen que, a pesar de las limitaciones del NMA, el esquema EBV/GZP es similar en eficacia a otros esquemas de DAA.

En cuanto a la seguridad, NICE encontró que los EA más frecuentemente reportados incluían cefalea, fatiga y náusea. NICE considera que EBV/GZR tiene un perfil de seguridad tolerabilidad y favorable, y que este es similar a los perfiles de seguridad mostrados en todos esquemas combinados de DAA. Asimismo, concluyó que los EA asociados a EBV/GZR eran tolerables en general.

En cuanto a la costo-efectividad, el modelo realizado no toma en cuenta el esquema de semanas para genotipo 1a (de acuerdo con las indicaciones en la etiqueta), NICE consideró que esto tendría implicancias en el costo y en las tasas de RVS, y que el balance entre el costo de extender el tratamiento a 16 semanas y los beneficios de una tasa de RVS mejorada llevaban a incertidumbre sobre la costo-efectividad de la estrategia. Adicionalmente, como se mencionó anteriormente los costos utilizados corresponden a los obtenidos después de un descuento confidencial. Concluyó que EBV/GZP es costo efectivo (relación de costo-efectividad incremental (ICER) por debajo de £20,000 por año de vida ajustado por calidad ganado) y que tomando en cuenta los pocos pacientes que recibirían 16 semanas de tratamiento eran pocos, no se alteraría la conclusión de costo efectividad. Basado en ello emitió una recomendación a favor de EBV/GZP de acuerdo con su autorización comercial, incluyendo genotipo 1a. Acerca de cuan innovadora es la tecnología evaluada (i.e. EVR/GZR), NICE consideró que la innovación se encuentra en relación con la ventaja de no tener que usarlo con RBV lo cual es una ventaja para mejorar la tolerabilidad en pacientes con enfermedad renal. Sin embargo, este no corresponde a la población de la pregunta PICO de interés.

De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen se tiene que, el esquema evaluado por NICE no corresponde a la pregunta PICO, ni calza con exactitud con la población planteada en el presente dictamen. Además, si bien NICE recomienda el uso de EVR/GZR como una de las alternativas de tratamiento de pacientes con infección VHC genotipo 1, incluyendo el subtipo 1a, estas conclusiones no son extrapolables a nuestro contexto por las siguientes razones: 1) la recomendación está condicionada a un descuento confidencial, 2) el modelo económico según el cual se considera costo-efectivo al esquema EBV/GZR no considera el esquema correspondiente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen y no es

transferible a nuestro contexto; 3) la ventaja de innovación de este esquema con respecto a otros DAA se encuentra en que como no requiere RBV puede ser usado en pacientes renales, lo cual no es aplicable a este dictamen cuyo esquema si considera la adición de RBV. Adicionalmente, el resultado del NMA realizado por NICE concluye que no existen diferencias en cuanto a eficacia y seguridad con respecto a los otros esquemas combinados de DAA.

iii. Revisiones Sistemáticas

Jacobson et al., 2017 “Safety and Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Compensated Cirrhosis: An Integrated Analysis” (Jacobson et al. 2017b)

La RS se realizó con el objetivo de evaluar el efecto de EBV/GZP en pacientes con infección VHC y en pacientes con cirrosis compensada, combinando los resultados de seis ECA (Clinicaltrials.gov no: NCT02092350, NCT02105662, NCT02105467, NCT02105701, NCT01717326, and NCT02105454), incluyendo pacientes previamente tratados. La RS incluyó en el análisis a 402 pacientes con VHC genotipo 1, 4 y 6, y con cirrosis hepática compensada (i.e. Child A). Todos los pacientes recibieron EBV/GZP con o sin RBV por 12 a 18 semanas. Por lo que, la población del estudio incluye a la población de nuestra pregunta PICO.

El desenlace principal fue RVS a las 12 semanas, definida como niveles de RNA del VHC menor a 15 IU/mL. Los pacientes cirróticos previamente tratados que recibieron esquemas extendidos por 16 semanas más RBV fueron 37, de los cuales el 100 % alcanzó RVS a las 12 semanas. Del total sólo 30 tenían infección VHC genotipo 1a, todos ellos alcanzaron RVS. Todos pacientes con genotipo 1a con variantes resistentes (n=2) o sin variantes resistentes (n=27) que recibieron tratamiento por 16 a 18 semanas alcanzaron RVS a las 12 semanas. Es decir que, el número de pacientes con variantes resistentes incluido para recibir el esquema extendido fue muy bajo, sobre todo considerando que en los esquemas de 12 semanas con o sin RBV la falla virológica fue mayor en pacientes VHC genotipo 1a comparado con los pacientes con VHC genotipo 1b o 4.

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos grado 3 o 4, de aumento en los niveles de transaminasas hepáticas asintomáticas se reportaron en 2,3 % (6 de 264) de los pacientes que recibían EBV/GZP y EA serios se describieron en 3,0 % (8 de 264) de los pacientes.

El presente dictamen incluyó este estudio de síntesis por haber incluido a pacientes VHC genotipo 1, cirróticos (Child A), previamente tratados y el esquema de interés de la pregunta PICO, sin embargo, los hallazgos deben tomarse con cautela, pues tiene como limitaciones importantes un tamaño de muestra muy pequeño y la falta de comparación con otros DAA.

iv. Estudios primarios

Kwo et al. 2016 “Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir combination, with or without Ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection” (Kwo et al. 2017)

El ECA C-EDGE-TE fue un estudio fase III, aleatorizado, de grupos paralelos, de etiqueta abierta, se realizó con el objetivo evaluar la posible extensión del tratamiento con EBV/GZP (i.e. a 16 semanas) y/o la adición de RBV, en pacientes con falla a tratamiento previo con INF-PEG/RBV, con o sin cirrosis genotipo 1, 4 y 6. Para ello, el estudio buscó determinar si la proporción de pacientes que alcanzaban RVS con los esquemas EBV/GZP de 12 o 16 semanas de tratamiento, con o sin RBV, era mayor comparado con la tasa de referencia (58 %) obtenida de un ECA de pacientes previamente tratados que comparo simeprevir más INF-PEG/RBV con INF-PEG/RBV. El estudio fue financiado por Merck & Co.

El estudio incluyó pacientes con antecedente de tratamiento previo con INF-PEG/RBV definidos como respuesta nula, respuesta parcial o recaída. Además, el estudio permitió la inclusión de pacientes con cirrosis, co-infección por VIH naïve o con tratamiento antirretroviral (i.e. tenofovir, abacavir, emtricitabina, o lamivudina, más raltegravir, dolutegravir o rilpivirina). Todos los pacientes incluidos presentaron RNA de VHC basal > 10,000 IU/mL. Por otro lado, se excluyeron a los pacientes con cirrosis descompensada, co-infección con virus de la hepatitis B, o uso previo de cualquier DAA.

Un total de 420 pacientes con antecedente de tratamiento previo con IFN-PEG/RBV, fueron asignados aleatoriamente 1:1:1:1 a recibir EBV/GZP por 12 o 16 semanas, con o sin RBV, estratificados de acuerdo con la presencia de cirrosis y por tipo de falla a tratamiento (i.e. respuesta nula, respuesta parcial o recaída).

El desenlace principal se midió como la proporción de pacientes que alcanzaron RVS12 después del término del tratamiento. Asimismo, se evaluó seguridad y tolerabilidad. El análisis de los resultados fue por protocolo.

Respuesta Viral Sostenida

En general, los pacientes que recibieron EBV/GZP más RBV por 16 semanas alcanzaron una RVS12 de 98.1 % (IC95 % 92.0-99.4), que fue superior a la tasa de respuesta de referencia de 58 % (p<0.001). Dicha tasa corresponde a un control histórico, y fue obtenida de un estudio realizado anteriormente en pacientes previamente tratados donde se comparó simeprevir más INF-PEG/RBV versus INF-PEG/RBV (Zeuzem et al. 2014). Adicionalmente, se realizó un análisis por subgrupos, por protocolo, donde se encontró una tasa de RVS12 del 100 % (55/55) en los pacientes con genotipo 1a que recibieron EBV/GZP más RBV por 16 semanas; y una tasa de RVS12 de 93.8 % en pacientes con cirrosis.

Tasa de Falla virológica

Entre los pacientes tratados por 16 semanas más RBV, no hubo incidencia de falla virológica, incluyendo 6 pacientes con presencia de polimorfismos basales y pacientes con previa respuesta nula.

Eventos Adversos

Los EA más frecuentes fueron fatiga (23.1 %), cefalea (19.8 %), y náuseas (11.0 %). La mayoría de los EA fueron considerados de intensidad leve o moderada. Ocurrieron

EA serios en 3.8 % de los pacientes. Adicionalmente, la suspensión del tratamiento debido a EA ocurrió en 1.7 % de pacientes, más frecuentemente en el brazo de tratamiento de 16 semanas con EBR/GZR más RBV (n=5), aunque los autores no atribuyen dichas suspensiones a la droga de estudio. Los EA fueron más frecuentes en pacientes que recibieron EBR/GZR más RBV por 16 semanas comparado al esquema sin RBV (76 % versus 44 % respectivamente). Además, aproximadamente 5 % de los pacientes en los brazos donde se adicionó RBV reportaron EA grado 3 o 4, en contraste con los esquemas sin RBV donde no se presentó ninguno.

De acuerdo con los autores, los desenlaces fueron consistentes sin importar el estatus de cirrosis, tipo de falla a tratamiento o carga viral basal, lo que para ellos indicaría que la presencia de polimorfismo NS5A podría usarse para definir el esquema de EBV/GZP óptimo para pacientes con genotipo 1a, es decir, para identificar al subgrupo de pacientes que se beneficiarían con la adición de RBV y la extensión del tratamiento a 16 semanas. Asimismo, los autores refieren que, si no es posible realizar la prueba de polimorfismo, el esquema EBV/GZP por 16 semanas más RBV sería un tratamiento eficaz para no respondedores o respondedores parciales con infección por VHC genotipo 1a.

De relevancia para la pregunta PICO del dictamen, el estudio de Kwo et al., mostró de manera exploratoria, que el uso de EBV/GZP más RBV por 16 semanas obtuvo una RVS a la semana 12 de 100 % en pacientes con infección VHC genotipo 1a, previamente tratados (55 de 55) (el estudio no reporta el intervalo de confianza). Este ECA ha sido considerado por ser la mejor evidencia disponible concerniente al esquema extendido a 16 semanas más RBV, sin embargo, corresponde a evidencia indirecta pues no se compara contra los otros esquemas de DAA.

V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria recoge la evidencia disponible con respecto a la eficacia y seguridad del uso de EBV/GZP para el tratamiento de la hepatitis C genotipo 1a en pacientes con tratamiento previo, estadio F4 (Child-Pugh A). Así, se identificaron tres GPC (OMS, EASL y AASLD/IDSA), una ETS (NICE), una RS y un ECA. Los desenlaces clínicos evaluados fueron la RVS, tasa de recaída, mortalidad y los eventos adversos asociados.

Las GPC identificadas difieren entre sí en sus recomendaciones respecto al esquema EBV/GZP por 16 semanas más RBV. Así, la GPC de la OMS del 2018 no considera al esquema EBV/GZP como alternativa de tratamiento para pacientes con infección VHC genotipo 1a pues recomiendan el uso de esquemas pangentípicos. Además, en la versión anterior del 2016 señalan que para EBV/GZP la presencia de polimorfismos NS5A en pacientes con VHC genotipo 1a conlleva a una eficacia disminuida en comparación con los que no los presentan (RVS de 69 % versus 96 %, respectivamente). La GPC de la EASL del 2018 tampoco incluye en sus recomendaciones al esquema EBV/GZP por 16 semanas más RBV. Cabe resaltar que la versión anterior de la GPC EASL (GPC EASL 2016), si incluía al esquema de EBV/GZP por 16 semanas más RBV en sus recomendaciones para pacientes con niveles basales de RNA del VHC >800,000 IU/ml (5.9 log₁₀ IU/ml) y en pacientes con polimorfismos NS5A. Sin embargo, ahora en la versión actualizada de la GPC EASL (EASL 2018) se recomienda el esquema de 12 semanas en pacientes con RNA del VHC ≤800,000 IU/ml, mientras que en los pacientes con RNA del VHC >800,000 IU/ml recomienda no usar EBV/GZP. La recomendación de no usar el esquema EBV/GZP se basa en que en pacientes con presencia de polimorfismos NS5A y con RNA del VHC

>800,000 IU/ml la eficacia de dicho esquema se ve reducida significativamente (29 %, en reportes no publicados realizados por el fabricante para la GPC EASL).

La GPC de la ASLD/IDSA, emite sus recomendaciones con diferenciación en la duración del esquema EBV/GZP de acuerdo con la presencia de polimorfismos NS5A previa al tratamiento. En pacientes con infección VHC genotipo 1a naïve, el uso de EBV/GZP más RBV por 16 semanas tiene menor fuerza de recomendación y de nivel de evidencia en comparación con EBV/GZP por 12 semanas, pues se basa en la extrapolación de resultados en una población diferente (i.e. del estudio fase III C-EDGE en pacientes previamente tratados, donde no se encontró falla virológica entre los 58 pacientes con infección VHC genotipo 1a tratados por 16 semanas más RBV) (Kwo et al. 2017).

En la RS identificada sobre eficacia y seguridad, el análisis integrado exploratorio de Jacobson et al., encontró que todos los pacientes cirróticos (n=37), previamente tratados que recibieron el esquema EBV/GZP por 16 semanas más RBV alcanzaron RVS. Específicamente, en cuanto a los pacientes genotipo 1a, los 30 pacientes previamente tratados con esquemas de 16 o 18 semanas alcanzaron RVS. Finalmente, en relación con la presencia de variantes resistentes (polimorfismos NS5A) que recibieron 16 semanas incluyó a dos pacientes, ambos alcanzaron RVS. En cuanto a la seguridad, en el total de pacientes incluidos, se reportaron elevaciones de transaminasas de grado 3 y 4, en el 2.3 % de los casos y se reportaron eventos adversos serios en el 3 % de los pacientes. El presente dictamen incluyó este estudio de síntesis debido a contar con pacientes VHC genotipo 1 cirróticos previamente tratados y el esquema de interés de la pregunta PICO. Sin embargo, los hallazgos deben tomarse con cautela, pues tiene como limitaciones importantes un tamaño de muestra muy pequeño, no se compara con otros DAA y que los resultados provienen de un análisis por subgrupo.

NICE recomienda el uso de EBV/GZP como una de las alternativas de tratamiento de pacientes con infección VHC genotipo 1, incluyendo el subtipo 1a. Las conclusiones de la ETS de NICE se sustentan en los resultados de una evaluación económica y de un NMA. El NMA concluye que no existen diferencias en cuanto a eficacia y seguridad con respecto a los otros esquemas combinados de DAA, que incluye a los esquemas disponibles en EsSalud (ledipasvir/sofosbuvir, ombitasvir-paritaprevir-ritonavir/dasabuvir, y daclatasvir-sofosbuvir) y al subgrupo de pacientes con VHC genotipo 1a. Así, para NICE, como los DAA son intercambiables en cuanto a sus perfiles de eficacia y seguridad, la elección del DAA estaría guiada por el costo del tratamiento. Para ello realizaron una evaluación económica, sin embargo, los resultados de la evaluación económica no son extrapolables a nuestro contexto por las siguientes razones: la recomendación está condicionada a un descuento confidencial y porque el modelo económico según el cual se considera costo-efectivo al esquema EBV/GZP no considera el esquema correspondiente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen (i.e. EBV/GZP más RBV por 16 semanas). Adicionalmente, la ventaja de innovación de este esquema con respecto a otros DAA se encuentra en que no requiere RBV por lo que puede ser usado en pacientes renales, sin embargo, dicha condición no corresponde a la población de interés de este dictamen.

A la fecha, no se han identificado ECA y controlados que evalúen la eficacia y seguridad de EBV/GZP comparado con otros esquemas combinados de DAA para el tratamiento de pacientes con infección VHC genotipo 1a, con tratamiento previo. En el presente dictamen se incluyó el ECA C-EDGE TE como evidencia indirecta, donde se compara EBV/GZP a una tasa de respuesta de referencia de 58 %, es decir, que se usó un control histórico que corresponde a la tasa de RVS obtenida de una ECA previo donde se comparó simeprevir más INF-PEG/RBV versus INF-PEG/RBV en pacientes

previamente tratados (Zeuzem et al. 2014). Adicionalmente, el ECA C-EDGE TE, encontró una RVS12 de 100 % (55/55) en el subgrupo de pacientes con genotipo 1a que recibieron EBV/GZP más RBV por 16 semanas. Por lo que, los resultados del ECA que responden a la PICO de interés del dictamen deben ser interpretados con cautela, debido a las limitaciones relacionadas al poco tamaño de muestra, por provenir de un análisis de subgrupo y porque no se realiza la comparación con los otros DAA de la pregunta PICO.

Si bien el uso de DAA permite el tratamiento para la infección VHC en pacientes con comorbilidades que anteriormente no podían recibir esquemas de tratamiento basados en interferón, esto implica que son pacientes que reciben múltiples fármacos y por lo tanto tendrán mayor riesgo de desarrollar interacciones medicamentosas. Todos los DAAs cuenta con una lista de potenciales interacciones medicamentosas. Así, un estudio observacional (Höner Zu Siederdisen et al. 2016) mostró que de 261 pacientes con infección por VHC candidatos a recibir DAA como tratamiento, el 80 % recibían entre uno a 15 fármacos. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inhibidores de bomba (24.1%), beta bloqueadores (18.4%), antagonistas de aldosterona (16.9 %), hormonas tiroideas (16.5 %), antagonistas de angiotensina (13.0%), IECA (11.1%), derivados de dihidropiridinas (10.7%), tiacidas (10%), sulfonamidas (9.2 %), etc. Así, uno de los principales desafíos es cuando un paciente presenta alguna coinfección o que presenta comorbilidades por lo que usa múltiples drogas con múltiples potenciales interacciones medicamentosas. Las interacciones medicamentosas pueden llevar a eventos adversos o la pérdida de la eficacia de alguno de los medicamentos (del DAA o del co-medicamento).

Esto es especialmente relevante en el contexto de la coinfección con VIH, donde las interacciones medicamentosas deben ser cuidadosamente consideradas. Así, EBV/GZP está contraindicado con los antirretrovirales como atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, efavirenz, cobicistat, EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF, etravirina, fosamprenavir, indinavir y nevirapina. Las GPC incluidas en el presente dictamen, recomiendan una evaluación previa al tratamiento anti VHC para identificar potenciales interacciones medicamentosas. Para lo que, se debe tener en cuenta el mecanismo de acción de los fármacos y evaluar si hay suficiente información sobre la potencial interacción medicamentosa. Pues a la fecha, aun se tiene poca información sobre las interacciones medicamentosas.

Entonces ante un escenario como este, donde el paciente presenta coinfección VIH/VHC, el especialista debe considerar como uno de los aspectos prioritarios es la valoración de las potenciales interacciones medicamentosas entre los DAA y los antirretrovirales. De acuerdo con las recomendaciones internacionales, se debe enfocar en las comorbilidades e intentar simplificar el tratamiento (por ejemplo, suspensión de algún medicamento o la disminución de dosis), antes de iniciar el tratamiento anti VHC. Para ello, existe una herramienta recomendada por las GPC, que es una página web de la Universidad de Liverpool (www.hiv.druginteractions.org) que permite evaluar posibles interacciones de cada DAA con una lista exhaustiva de fármacos. Allí, los fármacos se categorizarán como contraindicados o como potencial interacción. Muchas veces las potenciales interacciones medicamentosas pueden ser manejables, por lo que antes y durante el tratamiento anti VHC se puede evaluar la suspensión del fármaco concomitante; el cambio de medicamento; o la disminución de la dosis y continuar el medicamento estableciendo un plan de monitoreo cercano.

En nuestro contexto, una de las dificultades del uso del esquema EBV/GZP corresponde a que no es posible realizar el descarte basal de la presencia de polimorfismo NS5A. Dicho descarte está recomendado por la GPC AASLD/IDSA dado con el esquema EBV/GZP de 12 semanas, la presencia del polimorfismo NS5A se encuentra asociado a una marcada disminución de la eficacia en comparación con los

pacientes sin polimorfismo, con una tasa de RVS de 58 % versus 99 % respectivamente (Zeuzem et al. 2017). Así, en casos de presencia de polimorfismos NS5A se recomienda extender el tratamiento por 16 semanas (en vez de 12 semanas) y adicionar ribavirina (AASLD/IDSA). Posteriormente, la GPC de la EASL de 2018, no recomienda EBV/GZP en pacientes con niveles basales de RNA del VHC >800,000 IU/ml pues consideró que el factor de riesgo más importante de pérdida de eficacia es tener dichos niveles basales de RNA del VHC, dado que, en este subgrupo es donde se evidencia la disminución de la eficacia por la presencia de polimorfismos NS5A. En nuestro contexto, en la etiqueta de DIGEMID la duración del tratamiento (16 versus 12 semanas) no está condicionada a realizar un descarte previo de polimorfismo NS5A o niveles basales de RNA del VHC, en cambio, indican el esquema de 16 semanas en pacientes VHC genotipo 1a previamente tratados, posiblemente asumiendo que han fracasado al tratamiento previo debido a la presencia de los factores de riesgo de disminución de eficacia antes mencionados. De manera que, específicamente para el VHC genotipo 1a, la presencia del polimorfismo NS5A y/o niveles basales de RNA del VHC >800,000 IU/ml, son factores que deberían ser evaluados antes de indicar el tratamiento con EBV/GZP, lo que no ocurre con los otros esquemas disponibles en EsSalud.

Por otro lado, en el caso de pacientes con cirrosis, si bien el uso del esquema extendido de 16 semanas sería menor al tiempo de tratamiento de 24 semanas que se requeriría con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir más RBV o ledipasvir/sofosbuvir más RBV por 24 semanas en casos de pacientes con plaquetopenia, no sería mayor tiempo que las 12 semanas de ledipasvir/sofosbuvir más RBV o de daclatasvir/sofosbuvir más RBV. Por lo que, en cuanto a la duración del tratamiento, dentro de las opciones actualmente disponibles se encuentran esquemas más convenientes que el esquema extendido de EBV/GZP.

En relación con la posibilidad de interacciones medicamentosas de DAA con fármacos concomitantes, se debe tener en cuenta que de acuerdo con la literatura la gran mayoría de pacientes (~80 %) recibe medicación concomitante. Por lo que, este es un escenario que debe ser manejado por el médico tratante, debiendo hacer una evaluación inicial y monitoreo durante la administración de DAA. Ello puede llevar a la suspensión del medicamento concomitante o a disminución de la dosis. Además, se debe tener en cuenta que, todos los DAA tienen listas de medicamentos concomitantes contraindicados y de potenciales interacciones medicamentosas. Es más, la administración concomitante del esquema solicitado EBV/GZP con varios de los medicamentos antirretrovirales se encuentra contraindicada. Por lo que, no se puede generalizar el escenario específico que inspiró la solicitud del uso de EBV/GZP del presente dictamen y recomendar de manera general al esquema EBV/GZP como el medicamento más apropiado en el caso de interacciones medicamentosas, pues ello podría llevar a confusión ya que depende de la polifarmacia específica recibida por cada paciente.

Otro factor importante a analizar es la seguridad, que según la evidencia evaluada el esquema EBV/GZP tiene un perfil similar a los otros esquemas disponibles en EsSalud. Adicionalmente, como con varios esquemas de DAA, los pacientes requieren un descarte de infección concomitante por virus de la hepatitis B y realizar pruebas hepáticas basales. Dado que su uso se asocia a mayor de riesgo de reactivación del VHB, que en algunos casos ha resultado en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Además, con el esquema EBV/GZP se puede presentar elevación enzimas hepáticas, por lo que se recomienda realizar pruebas basales y de seguimiento a las 8 semanas o de acuerdo con la evolución clínica. ("208261Orig1s003lbledt.Pdf" n.d.).

Por otro lado, a la fecha la evidencia de uso de DAA no ha podido ser determinado en desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como la mortalidad y la

morbilidad por hepatitis C (Jakobsen et al. 2017). En cambio, los ECA evalúan la eficacia del tratamiento través de la RVS (i.e. carga viral no detectable a las 12 a 24 semanas después de haber completado la última dosis del tratamiento), lo cual corresponde a un desenlace subrogado de los desenlaces clínicamente significativos. Para el estudio de la hepatitis C se usa este desenlace subrogado para obtener resultados a menor plazo, dado que, de acuerdo con la historia natural de la enfermedad, la infección puede demorar décadas en llegar a cirrosis hepática, CHC o muerte. Además, en estudios de seguimiento, la RVS ha demostrado concordancia con una cura definitiva en más del 90 % de los casos (Swain et al. 2010), aunque, esto se basa en resultados de análisis que provienen de estudios observacionales, y no ha sido validado usando resultados de ECA (Jakobsen et al. 2017). De acuerdo con una RS, una vez alcanzada la RVS, el 99 % de los pacientes continúan libres de VHC (Smith-Palmer, Cerri, and Valentine 2015). Adicionalmente, existe plausibilidad biológica con respecto a que la eliminación del virus disminuiría la progresión de la enfermedad (“CochraneEASLJMP003.Pdf” n.d.). Ello se condice con estudios de seguimiento de largo plazo en donde se ha reportado que los pacientes que alcanzan RVS tienen una reducción del riesgo de desarrollar cirrosis, CHC, y mortalidad (Backus et al. 2011; Jafferbhoy, Gashau, and Dillon 2010).

En resumen, el presente dictamen tuvo en cuenta que los pacientes con infección por VHC genotipo 1a representan una proporción considerable del total de pacientes y que es importante que ellos reciban un tratamiento oportuno para evitar las complicaciones por VHC a largo plazo. En ese sentido, en EsSalud se usan esquemas combinados de DAA que han mostrado tasas de RVS mayores al 95 % como ledipasvir/sofosbuvir; ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir y daclatasvir/sofosbuvir. Asimismo, en el dictamen de uso de DDAs las recomendaciones del IETSI tomaron en cuenta que con un esquema de cuatro DAAs como ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir aumentaría el riesgo de IM, por lo que para esos casos se recomendó un esquema alternativo (i.e. daclatasvir/sofosbuvir). La aprobación de un nuevo esquema de tratamiento para pacientes con VHC genotipo 1a necesariamente requiere que éste demuestre un beneficio neto en comparación a los esquemas disponibles en términos de desenlaces de relevancia clínica para el paciente; que sea un esquema con igual perfil de eficacia y seguridad pero que implique un menor uso de recursos; o que pruebe ser una alternativa eficaz y segura para pacientes/condiciones que no cuenten con otro tratamiento alternativo dentro de la institución. Adicionalmente, la pregunta PICO del presente dictamen evalúa el uso del esquema EBV/GZP como una alternativa para pacientes con riesgo de potenciales IM con los esquemas actualmente disponibles. El esquema EBV/GZP no ha probado dar un beneficio adicional con respecto a lo disponible en la institución ni tampoco puede ser validado como la mejor alternativa para pacientes con riesgo de IM, pues la ocurrencia de IM entre los DAA y los medicamentos concomitantes dependerá específicamente de la polifarmacia de cada paciente y deberá ser evaluada de manera individual. Especialmente en el contexto de coinfección VIH/VHC, pues EBV/GZP presenta potenciales IM con múltiples antirretrovirales. La evidencia identificada para responder específicamente a la pregunta PICO de este dictamen es indirecta y de baja calidad (bajo tamaño de muestra, análisis de subgrupos, falta de comparador apropiado), donde los resultados de eficacia podrían estar sobreestimados o sujetos a error. Si bien, agencias como NICE y AASLD/IDSA consideran que la eficacia y seguridad del esquema EBV/GZP es similar a otros DAA, otras como la OMS y EASL ya no consideran este esquema dentro de sus recomendaciones para pacientes genotipo 1a, pues la tendencia actual es recomendar esquemas que engloben a la mayor cantidad de subgrupos de pacientes posibles, como los esquemas pangentotípicos. Además, existen algunas desventajas del uso del esquema EBV/GZP en pacientes con infección VHC genotipo 1a como son los factores asociados a una disminución significativa de la eficacia (presencia de polimorfismo, niveles basales de RNA del VHC >800,000 IU/ml). Así, el

esquema solicitado EBV/GZP, no aportaría un beneficio adicional importante al tratamiento de pacientes con infección por VHC genotipo 1a en comparación con los esquemas actualmente disponibles en EsSalud ni podría validarse como la única alternativa en casos de polifarmacia.

VI.

CONCLUSIONES

- Se evaluó el uso del esquema combinado elbasvir/grazoprevir (EBV/GZP) por 16 semanas más RBV, como alternativa de tratamiento para pacientes con infección VHC genotipo 1a, previamente tratados con INF-PEG/RBV, en estadio F4 (Child-Pugh A), con riesgo de interacciones medicamentosas que contraindiquen las opciones terapéuticas actualmente disponibles en EsSalud.
- La evidencia científica identificada incluye tres guías de práctica clínica (GPC) realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Asociación Americana de Estudio del hígado/ Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas (ASLD/IDSA, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Estudio del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés); una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) elaboradas por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés); una revisión sistemática; y un ensayo clínico de fase III (estudio EDGE TE).
- Las GPC incluidas difieren en sus recomendaciones. La GPC de la OMS del año 2018, no considera al esquema EBV/GZP más RBV por 16 semanas como alternativa de tratamiento para pacientes con infección VHC genotipo 1a. La GPC de la ASLD/IDSA del año 2018, recomienda el esquema EBV/GZP más RBV extendido a 16 semanas como una terapia alternativa para pacientes con infección VHC genotipo 1a, previamente tratados, con cirrosis compensada y con presencia de polimorfismos NS5A basales.
- La GPC de la EASL del año 2018 no incluye en sus recomendaciones al esquema EBV/GZP extendido a 16 semanas más RBV, para el tratamiento de pacientes con infección VHC genotipo 1a, previamente tratados y con cirrosis compensada (Child Pugh A).
- En la revisión sistemática (RS) desarrollada por Jacobson et al., realizaron un análisis exploratorio donde encontraron que todos los pacientes cirróticos (n=37), previamente tratados con el esquema EBV/GZP por 16 semanas más RBV alcanzaron RVS. Sin embargo, los hallazgos deben tomarse con cautela, puesto que tiene limitaciones importantes, que disminuyen su validez y confiabilidad tales como, la falta de comparación con otros DAA, análisis por subgrupo y un tamaño de muestra muy pequeño.
- La ETS desarrollada por NICE se recomienda el uso de EBV/GZP como una de las alternativas de tratamiento de pacientes con infección VHC genotipo 1, incluido el subtipo 1a. La recomendación de la ETS se basa en los resultados de una evaluación económica no es extrapolable a nuestro contexto (condicionada a un descuento confidencial y no considera el esquema extendido correspondiente a nuestra pregunta PICO) y de un metaanálisis en red (NMA), que concluye que no existen diferencias en cuanto a eficacia y seguridad con respecto a los otros esquemas combinados de DAA.
- No se han identificado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y controlados que evalúen la eficacia y seguridad de EBV/GZP por 16 semanas más RBV comparado directamente (*head-to-head*) con otros esquemas combinados de DAA para el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la hepatitis C genotipo 1a, con tratamientos previos. Frente a la ausencia de comparaciones *head-to-head*, se incluyó un estudio fase III C-EDGE TE (Kwo et al. 2017),

como evidencia indirecta. Dicho estudio observó, en un análisis por subgrupos, que el uso de EBV/GZP más RBV por 16 semanas en 55 pacientes, obtuvo una RVS a la semana 12 (RVS12) de 100 % en pacientes con infección VHC genotipo 1a, previamente tratados.

- El esquema bajo evaluación en este dictamen ha sido investigado en un subgrupo de un solo estudio fase III (C-EDGE TE) con una muestra pequeña, por lo que, los resultados de eficacia (RVS de 100 %) podrían estar sujetos a error y serían solo exploratorios.
- Las potenciales IM entre DAA y medicamentos concomitantes en pacientes con polifarmacia deben ser evaluadas individualmente pues todos los esquemas DAA, incluyendo EBV/GZP, tienen una lista de medicamentos con los que podrían tener IM. Específicamente en el caso de coinfección VIH/VHC, el esquema EBV/GZP podría tener IM con varios antirretrovirales. Por lo que, EBV/GZP no podría considerarse la mejor alternativa en caso de potenciales IM.
- Adicionalmente, el metaanálisis realizado en la ETS desarrollada por NICE, encontró que todos los DAA, entre los cuales se incluye EBV/GZP y los esquemas disponibles en EsSalud, muestran similitud en las tasas de RVS y en los perfiles de seguridad. Por lo que, en términos de eficacia y seguridad el esquema EBV/GZP no aportaría un beneficio adicional importante al tratamiento de pacientes con infección por VHC en comparación con los esquemas actualmente disponibles en EsSalud.
- Por lo descrito, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso fuera del peticionario de EBV/GZP por 16 semanas más RBV para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C, genotipo 1a, previamente tratados, en estadio y F4 (Child-Pugh A).

VII. RECOMENDACIONES

Existen otras alternativas de tratamiento que se encuentran disponibles en la Institución que podrían suponer un beneficio para el paciente con infección crónica por hepatitis C genotipo 1a, previamente tratados con IFN-PEG/RBV, en estadio F4 (Child-Pugh A), como ledipasvir/sofosbuvir, daclatasvir/sofosbuvir o ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir. Asimismo, el esquema de elección dependerá de la polifarmacia de cada paciente.

VIII.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

"208261Orig1s003bledt.Pdf." n.d. Accessed April 2, 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208261Orig1s003bledt.pdf.

Ahmed, Hussien, Abdelrahman Ibrahim Abushouk, Amr Menshawy, Attia Attia, Arwa Mohamed, Ahmed Negida, and Mohamed M. Abdel-Daim. 2018. "Meta-Analysis of Grazoprevir plus Elbasvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection." *Annals of Hepatology* 17 (1): 18–32. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7532>.

Asselah, Tarik, and Patrick Marcellin. 2015. "Optimal IFN-Free Therapy in Treatment-Naïve Patients with HCV Genotype 1 Infection." *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 35 Suppl 1 (January): 56–64. <https://doi.org/10.1111/liv.12745>.

Backus, Lisa I., Derek B. Boothroyd, Barbara R. Phillips, Pamela Belperio, James Halloran, and Larry A. Mole. 2011. "A Sustained Virologic Response Reduces Risk of All-Cause Mortality in Patients with Hepatitis C." *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 9 (6): 509-516.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.004>.

Borba, Helena H., Astrid Wiens, Laiza M. Steimbach, Cassio M. Perlin, Fernanda S. Tonin, Maria L. A. Pedroso, Fernando Fernandez-Llimos, and Roberto Pontarolo. 2017. "Network Meta-Analysis of First- and Second-Generation Protease Inhibitors for Chronic Hepatitis C Genotype 1: Efficacy Based on RVR and SVR 24." *European Journal of Clinical Pharmacology* 73 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2146-6>.

Chacaltana, Alfonso, and Julio Espinoza. 2008. "[Seroprevalence of the infection and risk factors of hepatitis B and C in healthy military personnel]." *Revista De Gastroenterología Del Peru: Organo Oficial De La Sociedad De Gastroenterología Del Peru* 28 (3): 217–25.

"CochraneEASLJMP003.Pdf." n.d. Accessed March 5, 2018. <http://www.journal-of-hepatology.eu/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jhepat/CochraneEASLJMP003.pdf>.

Dávalos Moscol, Milagros. 2009. "[Epidemiology of hepatitis C virus in Peru and Latin America]." *Revista De Gastroenterología Del Peru: Organo Oficial De La Sociedad De Gastroenterología Del Peru* 29 (4): 347–54.

"Elbasvir–Grazoprevir for Treating Chronic Hepatitis C | Guidance and Guidelines | NICE." n.d. Accessed May 7, 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta413>.

"English-Report.Pdf." n.d. Accessed October 24, 2018. <http://www.easl.eu/medias/cpg/2018/EASL%20Recommendations%20on%20Treatment%20of%20Hepatitis%20C%202018/English-report.pdf>.

Farfán, Gustavo, and César Cabezas. 2003. "[Prevalence of viral hepatitis type C in blood donors in Peru]." *Revista De Gastroenterología Del Peru: Organo Oficial De La Sociedad De Gastroenterología Del Peru* 23 (3): 171–76.

Ferreira, V. L., N. A. Assis Jarek, F. S. Tonin, H. H. L. Borba, A. Wiens, and R. Pontarolo. 2016. "Safety of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A

Network Meta-Analysis.” *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 41 (5): 478–85. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12426>.

Gane, E., Z. Ben Ari, L. Mollison, E. Zuckerman, R. Bruck, Y. Baruch, A. Y. M. Howe, et al. 2016. “Efficacy and Safety of Grazoprevir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection.” *Journal of Viral Hepatitis* 23 (10): 789–97. <https://doi.org/10.1111/jvh.12552>.

GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. 2015. “Global, Regional, and National Age-Sex Specific All-Cause and Cause-Specific Mortality for 240 Causes of Death, 1990-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.” *Lancet (London, England)* 385 (9963): 117–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2).

“HCVGuidance_May_24_2018b.Pdf.” n.d. Accessed October 24, 2018. https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_May_24_2018b.pdf.

Höner Zu Siederdisen, Christoph, Benjamin Maasoumy, Fiona Marra, Katja Deterding, Kerstin Port, Michael P. Manns, Markus Cornberg, David Back, and Heiner Wedemeyer. 2016. “Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort.” *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 62 (5): 561–67. <https://doi.org/10.1093/cid/civ973>.

Jacobson, Ira M., Eric Lawitz, Paul Y. Kwo, Christophe Hézode, Cheng-Yuan Peng, Anita Y. M. Howe, Peggy Hwang, et al. 2017a. “Safety and Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Compensated Cirrhosis: An Integrated Analysis.” *Gastroenterology* 152 (6): 1372-1382.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.050>.

Jacobson, Ira M., Eric Lawitz, Paul Y. Kwo, Christophe Hézode, Cheng-Yuan Peng, Anita Y. M. Howe, Peggy Hwang, et al. 2017b. “Safety and Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Compensated Cirrhosis: An Integrated Analysis.” *Gastroenterology* 152 (6): 1372-1382.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.050>.

Jafferbhoy, H., W. Gashau, and Jf Dillon. 2010. “Cost Effectiveness and Quality of Life Considerations in the Treatment of Hepatitis C Infection.” *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR* 2: 87–96.

Jakobsen, Janus C, Emil Eik Nielsen, Joshua Feinberg, Kiran Kumar Katakam, Kristina Fobian, Goran Hauser, Goran Poropat, et al. 2017. “Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012143.pub3>.

Kumada, Hiromitsu, Yoshiyuki Suzuki, Yoshiyasu Karino, Kazuaki Chayama, Norifumi Kawada, Takeshi Okanoue, Yoshito Itoh, et al. 2017. “The Combination of Elbasvir and Grazoprevir for the Treatment of Chronic HCV Infection in Japanese Patients: A Randomized Phase II/III Study.” *Journal of Gastroenterology* 52 (4): 520–33. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1285-y>.

Kwo, Paul, Edward J. Gane, Cheng-Yuan Peng, Brian Pearlman, John M. Vierling, Lawrence Serfaty, Maria Buti, et al. 2017. “Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir

Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection.” *Gastroenterology* 152 (1): 164-175.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.045>.

Lawitz, Eric, Edward Gane, Brian Pearlman, Edward Tam, Wayne Ghesquiere, Dominique Guyader, Laurent Alric, et al. 2015. “Efficacy and Safety of 12 Weeks versus 18 Weeks of Treatment with Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) with or without Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Previously Untreated Patients with Cirrhosis and Patients with Previous Null Response with or without Cirrhosis (C-WORTHY): A Randomised, Open-Label Phase 2 Trial.” *Lancet (London, England)* 385 (9973): 1075–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61795-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61795-5).

Lawitz, Eric, Fred Poordad, Julio A. Gutierrez, Jennifer T. Wells, Carmen E. Landaverde, Barbara Evans, Anita Howe, et al. 2017. “Short-Duration Treatment with Elbasvir/Grazoprevir and Sofosbuvir for Hepatitis C: A Randomized Trial.” *Hepatology (Baltimore, Md.)* 65 (2): 439–50. <https://doi.org/10.1002/hep.28877>.

Majumdar, A., M. T. Kitson, and S. K. Roberts. 2016. “Systematic Review: Current Concepts and Challenges for the Direct-Acting Antiviral Era in Hepatitis C Cirrhosis.” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 43 (12): 1276–92. <https://doi.org/10.1111/apt.13633>.

MINSALUD Ministerio de Salud. 2016. “Guía de Práctica Clínica Para La Tamización, Diagnóstico y Tratamiento de Personas Con Infección Por El Virus de La Hepatitis C Adopción.” http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_hepatitis/gpc_hepatitis_c_completa.aspx.

Mohd Hanafiah, Khayriyyah, Justina Groeger, Abraham D. Flaxman, and Steven T. Wiersma. 2013. “Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence.” *Hepatology (Baltimore, Md.)* 57 (4): 1333–42. <https://doi.org/10.1002/hep.26141>.

“Resistance Analysis of Virologic Failures in Hepatitis C Genotype 1-Infected Patients Treated With Grazoprevir + Elbasvir ± Ribavirin: The C-WORTHY Study.” n.d. Accessed April 23, 2018. http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_107.htm.

Sanchez, J. L., M. H. Sjogren, J. D. Callahan, D. M. Watts, C. Lucas, M. Abdel-Hamid, N. T. Constantine, et al. 2000. “Hepatitis C in Peru: Risk Factors for Infection, Potential Iatrogenic Transmission, and Genotype Distribution.” *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 63 (5–6): 242–48.

Smith-Palmer, Jayne, Karin Cerri, and William Valentine. 2015. “Achieving Sustained Virologic Response in Hepatitis C: A Systematic Review of the Clinical, Economic and Quality of Life Benefits.” *BMC Infectious Diseases* 15 (January): 19. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0748-8>.

Sperl, Jan, Gabor Horvath, Waldemar Halota, Juan Arenas Ruiz-Tapiador, Anca Streinu-Cercel, Ligita Jancoriene, Klara Werling, et al. 2016. “Efficacy and Safety of Elbasvir/Grazoprevir and Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin: A Phase III Randomized Controlled Trial.” *Journal of Hepatology* 65 (6): 1112–19. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.050>.

Swain, Mark G., Ming-Yang Lai, Mitchell L. Shiffman, W. Graham E. Cooksley, Stefan Zeuzem, Douglas T. Dieterich, Armand Abergel, et al. 2010. "A Sustained Virologic Response Is Durable in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin." *Gastroenterology* 139 (5): 1593–1601. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.009>.

WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. 2014. "Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection." http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1.

WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. 2016. "Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection."

Yao, Yinan, Ming Yue, Jie Wang, Hongbo Chen, Mei Liu, Feng Zang, Jun Li, Yun Zhang, Peng Huang, and Rongbin Yu. 2017. "Grazoprevir and Elbasvir in Patients with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection: A Comprehensive Efficacy and Safety Analysis." *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2017: 8186275. <https://doi.org/10.1155/2017/8186275>.

"Zepatier-Epar-Summary-Public_en.Pdf." n.d. Accessed October 24, 2018. https://www.ema.europa.eu/documents/overview/zepatier-epar-summary-public_en.pdf.

Zeuzem, Stefan, Thomas Berg, Edward Gane, Peter Ferenci, Graham R. Foster, Michael W. Fried, Christophe Hezode, et al. 2014. "Simeprevir Increases Rate of Sustained Virologic Response among Treatment-Experienced Patients with HCV Genotype-1 Infection: A Phase IIb Trial." *Gastroenterology* 146 (2): 430-441.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.058>.

Zeuzem, Stefan, Reem Ghalib, K. Rajender Reddy, Paul J. Pockros, Ziv Ben Ari, Yue Zhao, Deborah D. Brown, et al. 2015. "Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial." *Annals of Internal Medicine* 163 (1): 1–13. <https://doi.org/10.7326/M15-0785>.

Zeuzem, Stefan, Masashi Mizokami, Stephen Pianko, Alessandra Mangia, Kwang-Hyub Han, Ross Martin, Evguenia Svarovskaia, et al. 2017. "NS5A Resistance-Associated Substitutions in Patients with Genotype 1 Hepatitis C Virus: Prevalence and Effect on Treatment Outcome." *Journal of Hepatology* 66 (5): 910–18. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.007>.