



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° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE TELAPREVIR EN PACIENTES CON
HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS HEPATITIS C QUE HAN RECIBIDO
TERAPIA DUAL CON PEGINTERFERÓN ALFA Y RIBAVIRINA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS- DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Enero, 2016



IETSI
INSTITUTE
OF EVALUATION
OF TECHNOLOGIES
IN HEALTH AND
RESEARCH

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías.
3. Elena de las Nieves Tapia López - Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias.
4. María Cecilia Cabrera Cabrejos – Médico Asistente del Servicio de Gastroenterología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.
5. Rossana Román Vargas – Médico Jefe del Servicio de Hígado del Departamento de Aparato Digestivo del Hospital Edgardo Rebagliati Martins
6. Milagros Dávalos Moscol – Médico Jefe del Departamento del Aparato Digestivo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.



CONFLICTO DE INTERÉS.

La Dra. Rossana Román ha prestado servicios como consultora externa de Industrias Farmacéuticas Janssen y Roche.

La Dra. Milagros Dávalos Moscol en los últimos 05 años ha participado como Miembro de Advisor Board de Janssen, MSD y Bristol & Myers, además ha recibido subvención para asistir a congresos por Janssen, Bristol, Roche, Gilead, Bayer, MSD, Takeda y Roemmers y ha dado charlas a médicos subvencionadas por Bristol, MSD y Bayer.

Los otros autores manifiestan no tener ningún conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y Eficacia de telaprevir en el tratamiento de Hepatitis Crónica por virus de hepatitis C que han sido tratados con terapia dual con Peginterferón alfa y Ribavirina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú, 2016



ABREVIATURAS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
EA	Eventos adversos
EAs	Eventos adversos serios
EASL	European Association for the Study of the Liver
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
eRVR	Respuesta virológica rápida extendida
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
HCV	Hepatitis C virus
HCV RNA	Carga viral de Hepatitis C
HNERM	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
HNGAI	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
IFN	Interferón
MA	Meta-Análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
OMS	Organización Mundial de la Salud
PEG-IFN	Pegilado de IFN
PICO	Población, intervención, comparación, desenlaces
RBV	Ribavirina
RS	Revisión Sistemática
RVR	Respuesta virológica rápida
SMC	Scottish Medicines Consortium
RVS	Respuesta virológica sostenida



CONTENIDO

I. RESUMEN.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
A. ANTECEDENTES.....	6
B. ASPECTOS GENERALES.....	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TELAPREVIR.....	9
III. METODOLOGÍA.....	10
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	10
D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA.....	11
IV. RESULTADOS.....	12
A. GUÍAS CLÍNICAS.....	12
B. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	15
C. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	17
D. ENSAYOS CLÍNICOS.....	19
E. INFORMES DE SEGURIDAD:.....	21
V. DISCUSIÓN.....	22
VI. CONCLUSIONES.....	24
VII. RECOMENDACIONES.....	25
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
IX. ANEXOS.....	28
ANEXO N° 1: Condiciones de uso.....	28



I. RESUMEN

- De acuerdo a la revisión de la información científica existente, se concluye que el fármaco Telaprevir administrado en dosis de 750 mg, 03 veces al día (cada 8 horas) por 12 semanas asociado a peginterferón alfa y ribavirina es una intervención recomendada sobre la terapia dual de peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes con hepatitis crónica por virus de hepatitis C que han fallado o no han tenido respuesta adecuada con la terapia dual.
- Los estudios muestran que los pacientes que usaron Telaprevir lograron una tasa de respuesta viral sostenida (RVS) mayor respecto a los pacientes que usaron terapia dual. Asimismo, se mostró que en lo grupos que recibieron telaprevir el desarrollo de eventos adversos y abandono de tratamiento fue mayor.
- El tratamiento con terapia triple está indicado prioritariamente en pacientes con fibrosis significativa METAVIR F3 – F4. En pacientes con fibrosis METAVIR F2 es importante considerar el tratamiento temprano.
- El tratamiento antiviral de pacientes con cirrosis hepática solo está indicado en pacientes con enfermedad hepática compensada (estadio CHILD-PUGH A).
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba temporalmente el uso Telaprevir como tratamiento de base de la terapia triple junto a peginterferón alfa y ribavirina en aquel paciente que ha recibido terapia dual con peginterferón alfa 2a o 2b asociado a ribavirina y que no ha tenido respuesta adecuada, llámese respuesta nula, respuesta parcial o con recaída según lo establecido en el Anexo N° 1.
- Existe al momento nuevas alternativas que están ingresando al mercado peruano con aparente mejor perfil de eficacia y seguridad, se considera que el efecto de telaprevir se evaluará con los datos obtenidos de los pacientes que hayan recibido telaprevir por un lapso de un año a fin de determinar el impacto de su uso en los desenlaces clínicos de interés de este dictamen. Esta información será tomada en cuenta la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.





II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del Telaprevir en pacientes con diagnóstico de Hepatitis Crónica por virus de Hepatitis C que han fallado o no han tenido respuesta adecuada con la terapia dual de Peginterferón alfa y Ribavirina, con el objetivo de lograr respuesta viral sostenida. Se realiza esta evaluación a solicitud de los expedientes recibidos de los Servicios de Gastroenterología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (HNASS), Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo de Arequipa y Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco de Cusco.

Así, la Red Asistencial Rebagliati, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de Telaprevir según la siguiente pregunta PICO:



P	Pacientes adultos con diagnóstico de hepatitis C crónica, con estadio de fibrosis \geq F2 (METAVIR) con riesgo potencial de evolución a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, y menos posibilidad de respuesta a la terapia existente en el petitorio farmacológico.
I	Telaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4a del virus de la hepatitis C. La dosis recomendada es de 6 tabletas de 375mg al día divididas en 2 dosis, por vía oral, asociado a ingesta de 20g de grasa. La duración de la terapia triple (Telaprevir + I + RBV) es de 12 semanas, seguido de terapia doble (peginterferon alfa + RBV) hasta las 48 semanas. Esto incluye pacientes cirróticos.
C	La respuesta al re-tratamiento de terapia con IFN-peg + RBV (terapia incluida en el petitorio) en pacientes con hepatitis C crónica es de 24% en total, 15% en respondedores parciales y 5% en respondedores nulos. Cuando se compara con la terapia triple de telaprevir + IFN peg + RBV, la respuesta al tratamiento es de 83% en total, 59% en respondedores parciales y 29% en respondedores nulos
O	Los resultados claves en el uso de este medicamentos son los siguientes: <ul style="list-style-type: none">- Mayor posibilidad de alcanzar respuesta viral sostenida, es decir cura.- Al alcanzar la cura, en pacientes no cirróticos se anula la posibilidad de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular.- Se logra disminuir el riesgo de contagio y diseminación de la enfermedad en términos de salud pública.

Asimismo, la Red Sabogal envía 4 expedientes, la Red Cuzco envía 1 expediente y la red Arequipa envía 1 expediente cuyas preguntas PICO fueron la siguiente:

P	Pacientes adulto, independientemente del sexo con diagnóstico de hepatitis C crónica, con estadio de fibrosis \geq F3 (METAVIR) con riesgo potencial de evolución a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, y resistente a Peginterferón alfa + ribavirina, que tuvieron respuesta nula, parcial o recaída.
I	El Telaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C. La dosis recomendada es de 6 tabletas de 375mg al día divididas en 2 dosis, por vía oral, asociado a ingesta de 20g de grasa. La duración de la terapia triple (Telaprevir + I + RBV) es de 12 semanas, seguido de terapia doble (peginterferón alfa + RBV) hasta las 48 semanas.
C	El re-tratamiento de terapia con IFN-peg + RBV (terapia incluida en el petitorio) la respuesta a la terapia doble es de 24% en total, 15% en respondedores parciales y 5% en respondedores nulos. Cuando se comparara con la terapia triple de telaprevir + IFN peg + RBV, la respuesta al tratamiento es de 83% en total, 59% en respondedores parciales y 29% en respondedores nulos
O	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor posibilidad de alcanzar respuesta viral sostenida, es decir cura. - Al alcanzar la cura, en pacientes no cirróticos se anula la posibilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular y disminuye la posibilidad de cirrosis descompensada. - Se logra disminuir el riesgo de contagio y diseminación de la enfermedad en términos de salud pública.



Se realizó la primera reunión técnica con la Dra. Maria Cecilia Cabrera Cabrejos, médico asistente del Servicio de Gastroenterología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen y miembro del Comité de Expertos del IETSI, se ajustaron los términos de las preguntas PICO originales para llegar a un acuerdo que además de satisfacer la necesidad del caso de los pacientes que originaron las solicitudes, facilite la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Esta versión de pregunta PICO fue validada por la Dra. Rossana Román, Médico Jefe del Servicio de Hígado del Departamento de Aparato Digestivo del HNERM y la Dra. Milagros Dávalos, Médico Jefe del Departamento del Aparato Digestivo del HNERM, siendo la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación la siguiente:

P	Pacientes adultos con diagnóstico de Hepatitis crónica C activa, genotipo 1, respuesta nula, respuesta parcial o con recaída tras la terapia dual (IFN pegilado alfa 2a o 2b + ribavirina), con fibrosis significativa \geq F2.
I	Telaprevir 750mg + peginterferón alfa 2a + ribavirina (tratamiento de segunda línea)
C	Regímenes sin telaprevir
O	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad de vida - Sobrevida global - Respuesta viral sostenida (carga viral negativa 6 meses o 24 semanas después de la última dosis de medicación antiviral). - Detener progresión de cirrosis y disminuir la aparición de complicaciones de cirrosis (sangrado variceal, ascitis, encefalopatía, carcinoma hepatocelular), disminuyendo la necesidad de trasplante hepático. - Impedir la aparición de cirrosis - Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

La Hepatitis C crónica es un problema a nivel mundial, que puede causar enfermedad aguda y crónica. El proceso agudo es autolimitado, rara vez causa falla hepática y usualmente suele progresar a enfermedad crónica, el cual tiene un curso que suele culminar en cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular y teniendo finalmente la necesidad de trasplante hepático. El virus de la Hepatitis C se divide en 6 genotipos, los genotipos 1 y 4 son los más comunes, pero los genotipos 2 y 3 responden mejor al tratamiento antirretroviral que los serotipos 1 y 4 (1). En el Perú el genotipo predominante es el tipo 1, según lo reportado por Sánchez et al, además se sabe que esta presencia coincide a nivel de Latinoamérica (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que a nivel mundial se tiene más de 185 millones de personas infectadas, siendo 350'000 las personas que mueren anualmente por dicha infección (3), (4). En Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) se estima que hay más de 4 millones de personas infectadas y en Perú si bien no hay cifras actuales de prevalencia, se cuenta con reporte del año 2003 de Farfán G. y Cabezas C. de prevalencia de hepatitis C en donantes de sangre en el año 2001 de 0.6% (IC 95% 0.18 – 1.33) (5).

El tratamiento antiviral es la base principal en el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCV) que tiene como objetivo eliminar el virus RNA de Hepatitis C el cual se consigue logrando una respuesta virológica sostenida (RVS), definido como carga viral no detectable a las 24 semanas luego de la última dosis del tratamiento antiviral. (6). La decisión de cuando tratar y qué terapia usar depende de muchos factores los cuales incluyen: genotipo infectante, historia natural de la enfermedad y el estadio del mismo,

la expectativa de la efectividad del tratamiento, historia de tratamiento previo, posibles eventos adversos y la posibilidad de tolerar apropiadamente el régimen terapéutico.

El tratamiento estándar con peginterferón alfa y ribavirina (PR) durante 48 semanas consigue respuestas virológicas sostenidas (RVS) en un 50% o menor en pacientes con genotipo 1. Independientemente del genotipo, la probabilidad de RVS es mayor cuanto menor sea la carga viral y menor el grado de fibrosis. Una rápida respuesta virológica es un importante predictor de respuesta. Un tema preocupante en los fármacos antivirales es el desarrollo de resistencias.

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta actualmente con Ribavirina y Peginterferón alfa 2a, los mismos que se encuentran en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), aprobado en el año 2015, para el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica, pero debido a la falla al tratamiento o recaída de la enfermedad es que se solicita el uso de Telaprevir como medicamento fuera del petitorio, como base de la terapia triple contra virus de hepatitis C.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TELAPREVIR

Telaprevir es un inhibidor de proteasa, una enzima esencial para la replicación del VHC, el cual bloquea la acción de la enzima NS3-4a proteasa del virus de hepatitis C, esencial para su ciclo de vida.

La Oficina de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) (7) autorizó el 23 de mayo de 2011 el uso de Telaprevir por vía oral combinado con peginterferón alfa (2a o 2b) y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada incluyendo cirrosis, que no hayan recibido tratamiento previamente o que hayan tenido tratamiento previo con interferón (como primera línea) y que no hayan tenido respuesta alguna o hayan tenido respuesta parcial o hayan recaído.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (8) aprobó este medicamento el 19 de setiembre del 2011 para ser usado en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1. Se usa en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis), siempre que no hayan recibido tratamiento previo, hayan recibido tratamiento con INF alfa (pegilado o no pegilado) solo o en combinación con ribavirina incluyendo recaídas, respondedores parciales o con respuesta nula.

El objetivo de la presente evaluación es identificar la eficacia y seguridad de Telaprevir en pacientes con Hepatitis Crónica por virus de hepatitis C que hayan recibido tratamiento dual con peginterferón alfa 2a o 2b asociado a ribavirina y no hayan obtenido la respuesta deseada.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de Telaprevir en pacientes con diagnóstico de Hepatitis Crónica por virus de Hepatitis C en pacientes con tratamiento previo dual con peginterferón alfa 2a o 2b asociado a ribavirina.

Se realizó una búsqueda primaria de información generada por Guías de Práctica Clínica (GPC) a través de los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE) y National Library of Medicine (Pubmed-Medline. Posteriormente, se realizó una búsqueda dentro de los grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) tales como la Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Guideline of Clearinghouse, The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Scottish Medicines Consortium (SMC).



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales:

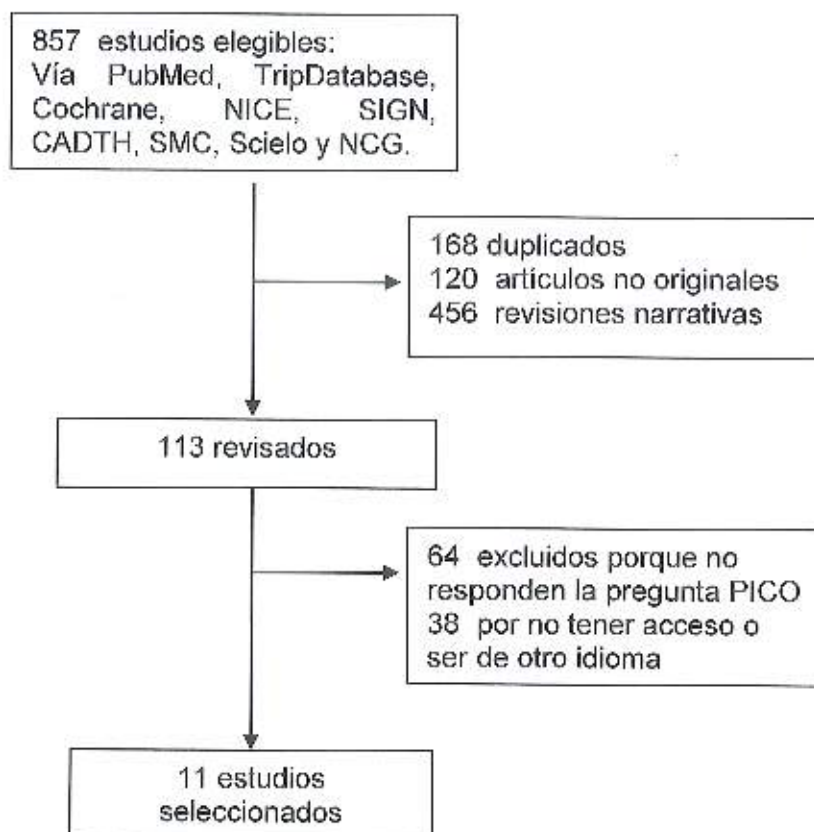
- Telaprevir
- Hepatitis C
- Viral Hepatitis
- Treatment experienced population
- Sustained viral response (SVR)

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. Se realizó además una revisión de los ensayos individuales incluidos y excluidos en estas revisiones así como de los estudios en desarrollo registrados en clinicaltrials.gov, para corroborar que el presente trabajo haya considerado todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés.



Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada



D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que evalúe el uso de Telaprevir como tratamiento de segunda línea en pacientes con diagnóstico de hepatitis Crónica por virus de hepatitis C que no han tenido respuesta adecuada al tratamiento dual con peginterferón alfa asociado a ribavirina según la pregunta PICO establecida.

IV. RESULTADOS

Por cada uno de los desenlaces se presenta la evidencia disponible en Guías de Práctica Clínica, Revisiones Sistemáticas y Ensayos clínicos.

A. GUÍAS CLÍNICAS

(1) Las guías de EASL 2014 (10) y AASLD (11) 2014.

Dentro de sus recomendaciones en pacientes con hepatitis viral C que han fallado a tratamiento previo no indican Telaprevir en ninguno de sus esquemas. Estas guías recomiendan el uso de Sofosbuvir, el cual no tiene registro sanitario en el Perú, además este medicamento lo asocian a Simeprevir, el cual tiene indicación solo para un grupo de pacientes portadores de virus hepatitis C genotipo 1b. Sin embargo, se debe considerar que las versiones preliminares de estas guías (años 2012 – 2013) consideraban dentro de sus recomendaciones a telaprevir asociado a peginterferón alfa y ribavirina, esto teniendo en cuenta el ingreso y aprobación reciente de medicamentos como Sofosbuvir y Simeprevir principalmente por entidades reguladoras internacionales.

(2) World Health Organization (WHO – Organización Mundial de la Salud OMS). Guía de Diagnóstico, Cuidado y Tratamiento de Pacientes con Infección por Hepatitis C. Abril 2014 (12)

En esta guía se realizan cinco recomendaciones:

- Accesibilidad al tratamiento de todo paciente con hepatitis C. Todo paciente adulto o niño con HVC, incluyendo a pacientes que se inyectan drogas deben poder acceder a tratamiento antiviral. (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada).
- Tratamiento con peginterferón y ribavirina: este tratamiento se recomienda más que el tratamiento con IFN no pegilado y ribavirina. (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada).
- Tratamiento con telaprevir o boceprevir: el tratamiento con antivirales de acción directa como telaprevir o boceprevir en combinación con peginterferón y ribavirina es sugerido en HVC genotipo 1 (independiente de ser 1a o 1b) más que el tratamiento con terapia dual (peginterferón y ribavirina). (recomendación condicional con evidencia de moderada calidad).
- Tratamiento con Sofosbuvir, el tratamiento con este antiviral en combinación con ribavirina con o sin peginterferón (dependiendo el tipo de genotipo del HVC) es recomendado en los genotipos 1, 2, 3 y 4 más que el tratamiento con terapia dual. (recomendación fuerte con evidencia de alta calidad).

- Tratamiento con simeprevir, se recomienda el tratamiento con simeprevir en combinación con peginterferón y ribavirina en personas con HVC genotipo 1b y en personas con HVC genotipo 1a sin mutación Q80K más que el tratamiento con terapia dual. (Recomendación fuerte y calidad de evidencia alta).

Esta guía resalta que las recomendaciones dadas respecto a sofosbuvir y simeprevir fueron dadas solo con precios obtenidos en EEUU de Norteamérica.

(3) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Manejo de Hepatitis C. A National Clinical Guideline. Jul 2013 (13)

La evidencia en la que se basa esta guía se ha realizado a través de una revisión sistemática de bases de datos como Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO y Cochrane Library durante los años 2006 – 2012. Esta guía se basa en niveles de evidencia y grados de recomendación:



Los Niveles de Evidencia son:

- 1++ Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECAs o ECA con bajo riesgo de sesgo.
- 1+ Meta-análisis bien conducidos, revisiones sistemáticas o ECAs con bajo riesgo de sesgo.
- 1 Meta-análisis, revisiones sistemáticas o ECAs con alto riesgo de sesgo
- 2++ Alta calidad de revisiones sistemáticas de estudios caso-control o cohortes. Alta calidad de estudio caso control o de cohorte con bajo riesgo de confusión o sesgo y alta probabilidad que la relación sea causal
- 2+ estudios de caso control o de cohorte con bajo riesgo de confusión o sesgo y probabilidad moderada que la relación sea causal.
- 2 estudios de tipo caso control o de cohorte con alto riesgo de sesgo o confusión y riesgo significativo que la relación no es causal.
- 3 estudios no analíticos (reportes de casos o series de casos)
- 4 Opinión de Expertos



Los grados de Recomendación están relacionados a la calidad de la evidencia sobre la cual se está dando la recomendación:

- A: Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ECA caracterizado como 1++ y con aplicabilidad directa a la población de interés o en base a estudios caracterizados como 1+, con aplicabilidad directa a la población de interés y con resultados consistentes.

- B: evidencia de nivel 2++, directamente aplicable a la población de interés y con resultados consistentes o evidencia extrapolable de estudio 1++ o 1+
- C: evidencia de nivel 2+, directamente aplicable a la población de interés y con resultados consistentes o evidencia extrapolable de estudios de nivel 2++
- D: evidencia de nivel 3 o 4 o evidencia extrapolable de estudios 2+

Conclusiones y Recomendaciones realizadas por esta guía:

- Todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis C genotipo 1 tratados previamente deben ser considerados a recibir tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina adicionando inhibidor de proteasa como base de terapia triple, teniendo en el Perú a Telaprevir y Boceprevir, siendo este último retirado del mercado nacional. Recomendación A.
- La terapia de respuesta guiada solo puede ser usada en pacientes sin tratamiento previo y pacientes que hayan recaído con tratamiento previo que no son cirróticos. Recomendación A.
- Pacientes infectados con genotipo 1 deben ser evaluados de una Respuesta Viral temprana a las 12 semanas. Recomendación A
- Pacientes con infección de genotipo 1 que fallan en lograr respuesta a las 12 semanas se debe considerar suspender el tratamiento. Recomendación A
- Pacientes con infección de genotipo 1 con respuesta viral temprana a las 12 semanas deben continuar tratamiento hasta las 48 semanas. Aquellos que resulten positivos a las semana 24 deben discontinuar el tratamiento. Recomendación A
- En Pacientes con hepatitis crónica por virus hepatitis C genotipo 1 que hayan tenido falla a tratamiento previo se debe considerar el tratamiento con régimen basado en inhibidor de proteasa. Recomendación A
- Pacientes con cirrosis compensada deben ser considerados para tratamiento, al menos exista alguna contraindicación. Recomendación A.

No hay estudios que comparen Telaprevir frente a Boceprevir por ello no se puede recomendar una droga sobre otra.

No hay evidencia identificada que sugiera qué peginterferón alfa usar de manera particular (2a o 2b) en combinación con un inhibidor de proteasa particular.

Terapia antiviral en pacientes con cirrosis: Respecto a telaprevir, indican que debe haber un uso cauteloso de inhibidores de proteasa en pacientes con cirrosis debido al desarrollo de resistencia a otros antivirales. Sin embargo no hay evidencia suficiente que indique que telaprevir es beneficioso en pacientes con cirrosis o fibrosis hepática.



B. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

(1) La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH) en el 2014 (9) publicó la *Evaluación del Tratamiento de Pacientes con Hepatitis C crónica genotipo 1, revisión basada en Evidencia de Guías de Práctica Clínica*.

Para esta evaluación se ha tenido en cuenta las bases de datos internacionales de mayor referencia y con publicaciones entre enero 2011 y mayo 2014. Los principales valores de búsqueda como PICO en estas guías fueron, P: pacientes adultos con hepatitis crónica C, genotipo 1 (con sub-poblaciones como pacientes sin tratamiento previo, pacientes con tratamiento previo que recaen, con respuesta parcial o sin respuesta al tratamiento, con fibrosis F0-F4, genotipo subtipo 1a o 1b, inadecuada respuesta (falla o intolerancia) a tratamiento previo con IFN y RBV, ausencia o presencia del polimorfismo Q80K, coinfección VIH (estas dos últimas variables no han sido evaluados en este dictamen)). En estas guías se ha buscado identificar las recomendaciones que se dan del manejo con antivirales en estos grupos de pacientes, opciones de tratamiento, tiempo de iniciación de tratamiento y tratamiento de sub-poblaciones. La calidad de estas guías fue evaluado por la herramienta AGREE II por un evaluador, los valores obtenidos de esta evaluación no se reportaron pero sí se realizó una descripción narrativa mostrando las fortalezas y limitaciones de cada guía incluida en esta evaluación.



Para la evaluación realizada por CADTH se identificaron 155 citas relacionadas con GPC, luego de la evaluación de los resúmenes, se seleccionaron 47 guías las cuales fueron evaluadas de manera completa por un evaluador. Tras la realización de un adecuado tamizaje de la calidad de metodología realizada, evaluación de las recomendaciones y las poblaciones a las que fue dirigida, la evaluación realizada por CADTH decidió contar con 5 GPC, las cuales cumplieron con los criterios de inclusión de esta evaluación.



Las guías seleccionadas del año 2014 fueron 3, siendo estas de la Asociación Americana del Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD), de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS – WHO, siglas en inglés de *World Health Organization*) y las guías seleccionadas del 2013 fueron 2, siendo estas la guía Británica de manejo de Hepatitis C en pacientes VIH y la Guía elaborada por la Red Escocesa de elaboración de Guías (SIGN, siglas en inglés de *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*).

Respecto a las recomendaciones en estas guías, en el inicio de tratamiento la guía **AASLD 2014** recomienda retrasar el tratamiento para algunos pacientes con fibrosis hepática de estadio temprano (METAVIR F0-F2), la guía **EASL 2014** recomienda que el tratamiento debe ser priorizado en pacientes con fibrosis significativa (F3 – F4), en pacientes con fibrosis F2 el tratamiento está justificado y en pacientes con fibrosis F0 – F1 la indicación y el tiempo de tratamiento debe ser individualizado por paciente. La

guía de la OMS indica que el tratamiento con IFN debe iniciar antes de que exista enfermedad hepática descompensada.

Respecto a las recomendaciones de tratamiento en pacientes que han recibido tratamiento previo dual y no han tenido respuesta favorable (respuesta nula, respuesta parcial o recaída), el reporte del CADTH resalta las siguientes recomendaciones de las GPC:

- AASLD 2014 recomienda tratamiento de combinación de sofosbuvir y simeprevir con o sin ribavirina. Los tratamientos alternativos incluyen sofosbuvir con peginterferón alfa asociado a ribavirina, simeprevir con peginterferón alfa asociado a ribavirina o sofosbuvir y ribavirina. Se debe tener en cuenta que en Perú no se tiene registro sanitario en DIGEMID de sofosbuvir, mientras que simeprevir es un medicamento de ingreso reciente y con registro sanitario por DIGEMID (RS EE00544).
- EASL 2014 recomienda medicamentos que no se encuentran disponibles actualmente en el Perú (sofosbuvir, daclatasvir), asimismo recomienda Simeprevir pero este medicamento lo recomienda asociado a sofosbuvir o en caso haya habido falla a daclatasvir (medicamento no disponible en el Perú).
- OMS (WHO – 2014) recomienda usar régimen de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

En el caso de pacientes con cirrosis hepática, la guía EASL recomienda terapia libre de IFN en pacientes con cirrosis hepática compensada, sin embargo IFN se puede considerar en aquellos pacientes que puedan tolerar el tratamiento.

Respecto a la guía del año 2013 realizada por SIGN, se considera que sus recomendaciones fueron realizadas antes de la introducción de los nuevos agentes de terapia contra el virus de la hepatitis C. Esta guía recomienda por ello el uso de terapia triple basado en un inhibidor de proteasa como Telaprevir asociado a peginterferón alfa y ribavirina en pacientes que hayan fallado al tratamiento previo (terapia dual de peginterferón alfa y RBV).

Es importante resaltar que como parte de la discusión de limitaciones de estas guías se resaltó que la guía de la OMS ha sido desarrollada para países en desarrollo, por ello que en Canadá (donde se realizó la evaluación de estas guías) estas recomendaciones no tienen aplicabilidad.

(2) National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en Abril 2012 (14). Publicó la evaluación de tecnología sanitaria realizada a telaprevir. En esta evaluación se considera que este medicamento en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es recomendado como opción de tratamiento en pacientes adultos con hepatitis C crónica genotipo 1 con enfermedad hepática compensada que no han sido previamente tratados o aquellos que han sido previamente tratados con interferón alfa (pegilado o

no) solo o en combinación con ribavirina y que hayan fallado a ese tratamiento previo (incluye pacientes con recaída, parcialmente respondedores y sin respuesta). La evaluación y recomendación se ha realizado en base al ensayo clínico REALIZE el cual incluyó pacientes que había recibido tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina pero que no habían tenido respuesta adecuada (respuesta nula) o que hayan recaído luego de tener una respuesta inicial favorable (recaída o respuesta parcial).

(3) The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (15). Publicó en junio de 2013 la recomendación final realizada en base a la evaluación de telaprevir por el Comité de Expertos en Medicamentos de Canadá (CDEC). Esta recomendación tiene como indicación a telaprevir como el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1 y enfermedad hepática compensada, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina si se cumplen los siguientes criterios clínicos y condiciones: niveles detectables de virus RNA de Hepatitis C en los últimos 6 meses y fibrosis estadio F2, F3 o F4; las condiciones requeridas fueron reducción del precio y un curso de tratamiento (12 semanas). En esta evaluación CDEC también recomienda suspender el tratamiento en todos los pacientes si los niveles de ARN de HCV son > 1,000 IU/mL en la semana 4 de tratamiento o en la semana 12 o que haya niveles detectables de ARN de HCV en la semana 24.

(4) The Scottish Medicines Consortium (SMC) en noviembre del 2011 (16). Publicó la evaluación de tecnología sanitaria realizada a telaprevir con el objetivo de recomendar su ingreso en el Sistema Nacional de Salud (SNS) de Escocia. Tras la evaluación realizada se concluye con recomendar el ingreso de telaprevir al SNS de Escocia con las siguientes indicaciones: usarlo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de hepatitis C crónica genotipo 1 con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirróticos) que no hayan o hayan sido tratados previamente con interferón alfa (pegilado o no pegilado) solo o en combinación con ribavirina incluyendo con recaída, respuesta parcial y respuesta nula.

C. REVISIONES SISTEMÁTICAS

(1) Treatment of Hepatitis C – A Systematic Review. Kohli A., et al 2014. (17)

El objetivo de esta revisión sistemática fue resumir la evidencia basada en seguridad, eficacia (medido por la RVS, el cual es el objetivo del tratamiento y se mide a las 12 y 24 semanas de tratamiento) y tolerancia a medicamentos aprobados por FDA (U.S Food and Drug Administration) basado en terapia con interferón.

La búsqueda de bibliografía se realizó en Web of Science, Scopus, Embase, Agricola, Cochrane Library, Cinahl Plus, Clinicaltrials.gov, Conference Papers index, Gideon, PsycINFO, Google Scholar and Oaister, ésta se realizó del 1 de enero del 2009 a 30 de mayo del 2014. Las publicaciones incluidas describen estudios de fase 2, 3 y 4 que evalúan tratamiento contra HCV.

La evidencia basada en el tratamiento de peginterferón alfa + RBV y Telaprevir/Boceprevir mostró que cuatro ensayos clínicos de nivel de evidencia 1B y dos de nivel 2B evaluaron telaprevir o boceprevir + peginterferón alfa + ribavirina en el tratamiento de pacientes con tratamiento previo. Pacientes con recaída o con respuesta parcial tienen una significativa mejora de RVS cuando tienen terapia triple con boceprevir o telaprevir, conteniendo régimen de hasta 48 semanas (rango de SVR 69-83%) comparado a terapia doble de peginterferón alfa + ribavirina. Pacientes con respuesta nula tienen un moderado incremento de RVS con terapia triple basada en telaprevir (SVR 39 - 56%) respecto a la terapia doble de peginterferón alfa+ ribavirina (SVR 9-17%).

La evaluación de simeprevir y sofosbuvir mostró lo siguiente: en simeprevir, la tasa de RVS fue de 67% - 80% con la terapia triple simeprevir respecto a la terapia dual que fue del 36% en un esquema de tratamiento de 12ss - 48ss. Respecto a los pacientes sin respuesta con tratamiento previo (respuesta nula), la terapia con simeprevir mostró una tasa de RVS entre 41% - 59% respecto a la terapia dual que fue del 19%, en pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo la tasa de RVS fue entre 65% - 86% respecto a la terapia dual que fue del 9% y en pacientes con recaída post tratamiento previo la tasa de RVS fue de 76% - 89% respecto a la terapia dual que fue del 37%. En el tratamiento con sofosbuvir la RVS fue de 89% - 90% en un tratamiento de 12 semanas de sofosbuvir + peginterferón + ribavirina, no habiendo beneficio al extender el tiempo de tratamiento (RVS 89% - 91%).

Respecto a la evaluación de eventos adversos y seguridad se reporta que la adición de telaprevir a la terapia dual de peginterferón alfa y ribavirina está asociado a incremento de fatiga, pirexia, náuseas, diarrea, hemorroides, prurito, rash, alopecia, insomnio y anemia. Además se reporta que la tasa de abandono de tratamiento se encuentra en mayor cantidad en quienes fueron tratados con telaprevir (9% - 26%) respecto a tratamiento dual de peginterferón alfa y ribavirina (2% - 16%). La asociación de sofosbuvir a peginterferón alfa y ribavirina incrementó los eventos adversos como fatiga, náusea, anemia, pirexia y neutropenia con un rango de pacientes que discontinuaron el tratamiento entre 2% - 6% en un periodo de 12 semanas de tratamiento. Finalmente, la adición de simeprevir está asociada con el incremento de eventos adversos como rash, hiperbilirrubinemia transitoria, prurito, náuseas, mialgia y disnea, siendo la tasa de abandono semejante a la que existe con tratamiento dual (25 - 11%).

Los resultados de esta revisión sistemática muestran resultados de efectividad semejantes entre telaprevir y simeprevir respecto a la tasa de RVS, sin embargo la principal diferencia entre ambos sería los eventos adversos y la tasa de abandono de tratamiento entre ambos tipos de tratamiento. Además esta revisión no realizó la evaluación de los siguientes desenlaces clínicos de interés de este dictamen: calidad de vida, sobrevida global, detención de progresión de cirrosis y disminución de aparición de complicaciones de cirrosis. Estos desenlaces no han sido medidos en los estudios incluidos en esta evaluación.

(2) Eficacia de Telaprevir y Boceprevir en pacientes con hepatitis C con tratamiento previo y sin tratamiento previo: Comparación indirecta usando Meta-Análisis en Red Bayesiana (2012) (18)

La revisión fue realizado acorde a la guía de buenas prácticas clínicas PRISMA (artículos de información preferidos para las revisiones sistemáticas y meta-análisis). Todos los artículos fueron revisados dos veces por dos revisores antes de incluirse en la revisión, con la inclusión de un tercer revisor en caso existiera diferencia de opinión. Los estudios incluyeron pacientes adultos con HVC genotipo 1, sin tratamiento previo o con falla a tratamiento previo estándar. Los estudios incluidos fueron ensayos clínicos aleatorizados de fase II, III y IV comparando terapia triple basada en telaprevir o boceprevir respecto a la terapia dual (peginterferón alfa 2a o 2b asociado a ribavirina). Este análisis tuvo como objetivo la comparación indirecta de la eficacia de telaprevir y boceprevir combinado con peginterferón alfa 2a o 2b y ribavirina en lograr la respuesta viral sostenida (RVS) definido como nivel de ARN indetectable de virus de hepatitis C luego de 24 semanas de haber culminado el tratamiento en pacientes con hepatitis viral crónica C sin tratamiento previo y con tratamiento previo, esto debido a la no disponibilidad de estudios de comparación directa entre telaprevir y boceprevir.

El meta-análisis en Red Bayesiano fue realizado considerando como el principal desenlace clínico a la respuesta viral sostenida (RVS) asumiendo el modelo de efectos fijos y dado el número reducido de estudios analizados no se calcularon los niveles de heterogeneidad entre los estudios (Q e I^2). En pacientes con tratamiento previo, solo se ha considerado pacientes con recaída post tratamiento o con respuesta parcial, esto al no haber resultado de pacientes con respuesta nula en estudios de boceprevir.

Once publicaciones fueron incluidas, siendo 3 de ellas realizadas en pacientes con tratamiento previo (2 con Boceprevir y 1 con Telaprevir). El análisis realizado en los pacientes con tratamiento previo reportó en el grupo de telaprevir respecto al grupo de terapia dual (pegIFN + RBV) un valor de OR de 13.11 (7.3 -24.43), mientras que boceprevir tuvo un valor de OR de 5.36 (2.90 – 10.30) respecto a la terapia dual. El OR de telaprevir versus boceprevir fue de 2.45 (1.02-5.08) teniendo telaprevir una probabilidad de mayor eficacia (0.978), sobre todo en pacientes recaedores o respondedores parciales.

Este estudio reportó como alguno de sus limitaciones el número pequeño de estudios en el caso de pacientes con tratamiento previo (2 de boceprevir y 1 de telaprevir).

D. ENSAYOS CLÍNICOS

Zeuzem S., et al. (2011) estudio REALIZE (19). Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes que no lograron SVR con tratamiento previo de peginterferón alfa 2a/ribavirina o peginterferón alfa 2b/ribavirina. La falla a la respuesta al tratamiento previo se definió en la semana 12 si tuvieron carga viral RNA

de Hepatitis C o si recayeron luego de un tratamiento previo (es decir, tuvieron RNA no detectable al final del tratamiento y en la semana 24 del seguimiento se evidenció carga viral de RNA de hepatitis C). En el grupo de pacientes que no respondieron al tratamiento se encuentran a. pacientes con respuesta nula y b. pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo.

Un total de 663 pacientes fueron asignados a tres grupos de tratamiento, el primer grupo recibió telaprevir por 12 semanas con peginterferón asociado a ribavirina por un total de 48 semanas, el segundo grupo recibió peginterferón asociado a ribavirina por 4 semanas, luego 12 semanas de telaprevir y completaron las 48 semanas con peginterferón y ribavirina; finalmente el tercer grupo (grupo control) recibió 48 semanas de terapia dual (peginterferón y ribavirina).

El desenlace clínico primario evaluado fue la proporción de pacientes con recaída o con respuesta parcial o respuesta nula tras el tratamiento previo (terapia dual) que han logrado una respuesta viral sostenida (RVS) definido como RNA de VHC indetectable a las 24 semanas de la última administración del tratamiento. Los desenlaces clínicos secundarios evaluados fueron el efecto de la diferencia en la administración de telaprevir entre el grupo 1 y 2, la proporción de pacientes con RNA indetectable a las 4 y 8 semanas, la proporción de pacientes que hayan tenido recaída y la variación del nivel del Log₁₀ de RNA del VHC respecto al basal.

La tasa de RVS fue significativamente mayor en ambos grupos que utilizaron telaprevir respecto al grupo control, siendo la tasa de RVS en pacientes con recaída de 83% en el primer grupo de telaprevir, 88% en el segundo grupo de telaprevir y 24% en el grupo control; en los pacientes con respuesta parcial la tasa de RVS fue de 59%, 54% y 15% respectivamente entre los grupos de tratamiento y en pacientes con respuesta nula la tasa de RVS fue de 29%, 33% y 5% respectivamente, siendo estadísticamente significativos ($p < 0.001$). La tasa de RVS fue significativamente mayor en el subgrupo de personas con respuesta parcial o recaída tras el tratamiento previo respecto al grupo de control (78% vs 21%, $p < 0.001$).

La tasa de recaída fue menor en los dos grupos de telaprevir comparado al grupo de control en los pacientes con recaída, respuesta parcial o respuesta nula a la terapia previa. En los pacientes que tuvieron recaída al tratamiento previo, se observó falla viral en 3 (1%) pacientes en los dos grupos de telaprevir y 18 (26%) en el grupo control. En los pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo, se observó falla viral en 9 (18%) pacientes del primer grupo de telaprevir, 9 (19%) en el segundo grupo de telaprevir y 19 (70%) en el grupo control. Finalmente en los pacientes con respuesta nula, la falla viral se observó en 41 (57%) pacientes del primer grupo de telaprevir, 35 (47%) pacientes del segundo grupo de telaprevir y 31 (84%) pacientes del grupo control. Las fallas virales y recaídas fueron asociadas en su mayoría al surgimiento de variantes virales con reducida sensibilidad a telaprevir.



Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia (ocurrieron en más del 25% de pacientes) en los grupos de telaprevir fueron fatiga, prurito, rash, náusea, enfermedad tipo influenza, anemia y diarrea. Los eventos adversos grado 3 que se reportaron fueron principalmente anemia, neutropenia y leucopenia, estando presente con mayor frecuencia en los dos grupos de telaprevir que en el grupo control (37% versus 22%). Estos eventos adversos y eventos adversos serios han conllevado a la discontinuación del tratamiento en el 12% de participantes de los grupos de tratamiento con telaprevir comparado con ningún paciente en el grupo control.

Este estudio ha evaluado algunas variables de interés de la pregunta PICO de este dictamen como la tasa de RVS y los eventos adversos, siendo la tasa de RVS con resultados a favor de los grupos de telaprevir respecto al grupo control (terapia dual), sin embargo respecto al desarrollo de eventos adversos, estos han sido desarrollado con mayor frecuencia en los grupos de tratamiento con telaprevir existiendo incluso mayor frecuencia de abandono de tratamiento en estos pacientes.

E. INFORMES DE SEGURIDAD:

Comunicado de la FDA sobre la seguridad de Medicamentos (20): El 19/12/2012, La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), recibió informes sobre severas reacciones de la piel, alguna de ellas fatales, en pacientes que tomaron Telaprevir asociado a terapia con peginterferón alfa y ribavirina. Incluso se reporta que algunos pacientes que persistieron con el tratamiento combinado de telaprevir asociado a la terapia dual, presentaron erupción progresiva y síntomas sistémicos. Las reacciones cutáneas severas reportadas incluyen erupción por medicamentos con eosinofilia (un nivel más alto de lo normal de los glóbulos blancos denominados eosinófilos) y síntomas sistémicos (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms o DRESS) y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS por sus siglas en inglés) en pacientes bajo un tratamiento combinado con telaprevir. Estas severas reacciones cutáneas requirieron hospitalización y, algunas de ellas, resultaron en muerte. Los indicios y síntomas de DRESS pueden incluir erupción cutánea, fiebre, hinchazón facial y evidencia de compromiso de órganos internos (por ejemplo, hepatitis). Es posible que los pacientes tengan eosinofilia o no. Los indicios y síntomas del SJS pueden incluir fiebre, lesiones y úlceras en los ojos o los labios. Si se produce alguna de estas reacciones cutáneas severas, es necesario que los profesionales de la salud suspendan de inmediato los tres componentes del tratamiento combinado con telaprevir y que el paciente reciba atención médica de urgencia. También se recomienda suspender todos los medicamentos que puedan estar asociados con reacciones cutáneas severas.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación ha encontrado evidencia científica que respalda el uso de Telaprevir como medicamento base del régimen de terapia triple (asociado a peginterferón alfa y ribavirina) en pacientes con diagnóstico de Hepatitis Crónica por Virus de Hepatitis C, que han tenido tratamiento previo con terapia dual (peginterferón alfa 2a o 2b asociado a Ribavirina) y que han fallado de alguna manera (esto es, recaída, respuesta parcial o respuesta nula). Esta evidencia ha sido respaldada por las recomendaciones de Guías de Práctica Clínica Internacionales (AASLD, EASL, OMS y de SIGN) así como los resultados de estudios de meta-análisis y revisiones sistemáticas siendo estos basados en un estudio de fase III de buena calidad metodológica, además de evaluación de tecnología sanitaria respecto al efecto sobre la respuesta viral sostenida (RVS) y eventos adversos principalmente.

Así, si bien las guías de práctica clínica AASLD y EASL en sus versiones actualizadas recomiendan Sofosbuvir y Simeprevir como alternativas de tratamiento principales en hepatitis C, se debe tener en cuenta que Sofosbuvir no tiene registro sanitario en el Perú y Simeprevir es un medicamento con ingreso reciente al mercado peruano (RS EE0544) e indicación para el tratamiento de pacientes con hepatitis C genotipo 1b o 1a sin mutación Q80K, lo que haría necesario un estudio de eficacia, seguridad y evaluación de costo efectividad idealmente. Por otro lado, las GPC de la OMS y SIGN recomiendan a telaprevir como tratamiento base de la terapia triple asociado a peginterferón alfa y ribavirina en pacientes que han recibido terapia dual y que no han tenido respuesta óptima. La evaluación de guías realizadas por el CADTH (9) resalta que las recomendaciones dadas en la guía de la OMS han sido desarrolladas para países en desarrollo.

En cuanto a los estudios tipo meta-análisis y/o revisiones sistemáticas que evaluaron la eficacia y seguridad de tratamientos para Hepatitis C crónica, se identificaron a Kohli A., et al 2014 (17), D. Yang 2013 (21) y S. Cure 2012 (18), en esta revisiones se han evaluado los medicamentos disponibles para hepatitis C en pacientes con terapia previa, evaluación de telaprevir en pacientes con tratamiento previo y sin tratamiento previo, y finalmente evaluación de telaprevir versus boceprevir respectivamente. En todas estas revisiones, el desenlace clínico de eficacia fue la Respuesta Viroológica Sostenida (RVS) definido como RNA viral de hepatitis C indetectable a las 24 semanas de haber culminado el tratamiento, siendo los resultados a favor de la terapia triple de base en telaprevir respecto a la terapia dual así como respecto a boceprevir. Además se debe tener en cuenta que incluso entre los pacientes que no han tenido respuesta adecuada al tratamiento previo (terapia dual), los pacientes que sufrieron recaídas y los que respondieron parcialmente tienen mayor opción de responder a la terapia triple (mejor porcentaje de RVS respecto a los que no tuvieron alguna respuesta a la terapia dual).



En cuanto al perfil de eventos adversos, se debe considerar que la adición de telaprevir a la terapia dual según el estudio realizado, aumenta los eventos adversos identificándose principalmente fatiga, pirexia, náuseas, diarrea, hemorroides, prurito, rash, alopecia, insomnio y anemia, reportándose además mayor tasa de abandono de tratamiento en los pacientes que recibieron telaprevir. Además, acorde al comunicado de la FDA del 2012, hay reporte de reacciones severas en piel como erupciones por medicamento con eosinofilia, síntomas sistémicos y síndrome de Stevens-Johnson en pacientes que han tenido terapia triple con telaprevir, lo cual ha causado hospitalización de estos pacientes, incluso muerte.

En el tratamiento de pacientes con cirrosis hepáticas se recomienda que los pacientes tengan enfermedad hepática compensada, es decir ser estadio Child - Pugh A para recibir tratamiento triple en base a telaprevir.

Es importante considerar que las revisiones consideradas en este dictamen no han evaluado los siguientes desenlaces clínicos de interés en este Dictamen, calidad de vida, supervivencia global y detención de progresión a cirrosis o disminución de aparición de complicaciones de cirrosis. Los desenlaces clínicos que se han medido han sido en su mayoría la Respuesta Viroológica Sostenida (RVS) y eventos adversos.

Pese a que no se han medido todos los desenlaces clínicos de interés de la pregunta PICO de este Dictamen, la presente evaluación de tecnología ha encontrado evidencia científica que apoya objetivamente la eficacia Telaprevir como tratamiento de base de la terapia triple junto a peginterferón alfa y ribavirina basado en el aumento de la Respuesta Viroológica Sostenida (RVS) respecto a la terapia dual. Sin embargo, es importante considerar que respecto al desarrollo de eventos adversos, el estudio de Zeuzem S., et al reportó que los EA y EAS aparecieron con mayor frecuencia en los grupos de tratamiento con telaprevir respecto al grupo control, existiendo incluso mayor frecuencia de abandono de tratamiento en estos pacientes. Por lo descrito, su uso está justificado en aquellos pacientes que no han tenido la respuesta adecuada al tratamiento dual (respuesta nula, respuesta parcial y recaída) acorde a los resultados de eficacia, sin embargo se debe considerar los eventos adversos que este medicamento trae consigo.

Sin embargo, respecto a las alternativas de tratamientos nuevos como simeprevir (que tiene registro sanitario peruano) y sofosbuvir (no disponible en Perú) según el estudio de Kholi A. (17), la efectividad medida por la tasa de RVS ofrece ventaja en el tratamiento con sofosbuvir respecto a simeprevir y telaprevir, sin embargo respecto a seguridad es simeprevir quien ofrece ventaja, siendo por ello importante considerar la evaluación de efectividad y seguridad de estos medicamentos así como un posterior análisis de costo - efectividad.

VI. CONCLUSIONES

- De acuerdo a la revisión de la información científica existente, se concluye que el fármaco Telaprevir administrado en dosis de 750mg, 03 veces al día (cada 8 horas) por 12 semanas asociado a peginterferón alfa y ribavirina es una intervención recomendada sobre la terapia dual de peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes con hepatitis crónica por virus de hepatitis C que han fallado o no han tenido respuesta adecuada con la terapia dual.
- Los estudios muestran que los pacientes que usaron Telaprevir lograron una tasa de respuesta viral sostenida (RVS) mayor respecto a los pacientes que usaron terapia dual. Asimismo, se mostró que en lo grupos que recibieron telaprevir el desarrollo de eventos adversos y abandono de tratamiento fue mayor.
- El tratamiento con terapia triple está indicado prioritariamente en pacientes con fibrosis significativa METAVIR F3 – F4. En pacientes con fibrosis METAVIR F2 es importante considerar el tratamiento temprano.
- El tratamiento antiviral de pacientes con cirrosis hepática solo está indicado en pacientes con enfermedad hepática compensada (estadio CHILD-PUGH A).
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba temporalmente el uso de telaprevir como tratamiento de base en la terapia triple junto a peginterferón alfa y ribavirina en aquel paciente que ha recibido terapia dual con peginterferón alfa 2a o 2b asociado a ribavirina y que no ha tenido respuesta adecuada, llámese respuesta nula, respuesta parcial o con recaída según lo establecido en el Anexo N° 1.
- Existe al momento nuevas alternativas que están ingresando al mercado peruano con aparente mejor perfil de eficacia y seguridad, se considera que el efecto de telaprevir se evaluará con los datos obtenidos de los pacientes que hayan recibido telaprevir por un lapso de un año a fin de determinar el impacto de su uso en los desenlaces clínicos de interés de este dictamen. Esta información será tomada en cuenta la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado el medicamento se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, tres informes con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD. El primer informe debe ser remitido luego de las 4 semanas de haber sido utilizado el medicamento, el segundo informe de seguimiento luego de las 12 semanas de iniciado el medicamento, y el tercer informe de seguimiento será emitido luego de las 24 semanas de la última dosis del tratamiento.

Desenlaces Clínicos

- Respuesta viral sostenida: valores indetectable de ARN de virus de hepatitis C a las 24 semanas de haber culminado la terapia triple.
- Progresión de daño hepático o cirrosis.
- Disminución de aparición de complicaciones de cirrosis (sangrado variceal, ascitis, encefalopatía y carcinoma hepatocelular).
- Disminución de necesidad de trasplante hepático.
- Eventos adversos: principalmente lesiones en piel (acorde al informe dado por la FDA de erupciones tipo Síndrome de Stevens-Johnson).
- Eventos adversos serios o de grado 3: anemia, leucopenia, neutropenia.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Consensus proposals for a unified systems of nomenclature of Hepatitis C virus genotypes.* Simmonds P., et al. 4, 2005, *Hepatology*, Vol. 42, págs. 962-973.
2. M., Dávalos. *Epidemiología de hepatitis C en el Perú.* Lima : Unidad de Hígado - HNERM - EsSalud.
3. *Global Epidemiology of Hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence.* Mohd Hanafiah K., et al. 4, 2013, *Hepatology*, Vol. 57, págs. 1333-42.
4. *The Global Burden of Hepatitis C.* D., Lavanchy. 1, 2009, *Liver Internal*, Vol. Suppl, págs. 74-81.
5. *Prevalencia de Hepatitis Viral C en Donante de Sangre del Perú.* C., Farfán G. Cabezas. 23, 2003, *Revista de Gastroenterología. Perú*, págs. 171-176.
6. 2015, UpToDate. Patient Evaluation and Selection for Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection. [En línea] [Citado el: 2015.]
7. Administration, U.S Food and Drug. Drugs @ FDA. [En línea] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails>.
8. (EMA), European Medicines Agency. [En línea] 03 de 10 de 2011. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/02313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
9. Health, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Treatments for Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C: A Review of Evidence-based Guidelines.* CADTH. 2014.
10. Liver, EASL - European Association for the Study of the. *Recommendations on Treatment of Hepatitis C.* Geneva : s.n., 2014.
11. (AASLD), American Association for the Study of Liver Disease. *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C.* AASLD, IDSA & IAS-USA. 2014.
12. Organization, World Health. *Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hpatitis C Infection.* WHO - OMS. Paris - Francia : s.n., 2014.
13. (SIGN), Scottish Intercollegiate Guidelines Network. [En línea] 2013. [Citado el: 01 de diciembre de 2015.] <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Telaprevir for the Treatment of genotype 1 chronic hepatitis C.* National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2012. NICE technology appraisal guidance 252.
15. Health, Canadian Agency for Drugs and Technologies in. *CDEC Final Recommendation: Telaprevir.* s.l. : CADTH, 2013.



16. Scottish Medicines Consortium (SMC). *Telaprevir*. Scottish Medicines Consortium (SMC). 2011. SMC N° 742/11.
17. *Treatment of Hepatitis C: A Systematic Review*. Kohli A., et al. 6, 2014, Clinical Review & Education from JAMA, Vol. 312, págs. 631-640. doi:10.1001.
18. *Efficacy of Telaprevir and Boceprevir in treatment-naive and treatment-experienced genotype 1 chronic hepatitis C patients: an indirect comparison using Bayesian network meta-analysis*. S. Cure., et al. 11, s.l. : Current Medical Research & Opinio, 2012, Vol. 28, págs. 1841-1856.
19. *Telaprevir for Retreatment of HCV Infection*. Zeuzem S., et al. 25, s.l. : N Engl J Med, 2011, The New England Journal of Medicine, Vol. 364, págs. 2417-2428.
20. Administration, FDA. Food and Drug. [En línea] 19 de 12 de 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm333159.htm>.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir telaprevir debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico:

Diagnóstico / condición de salud	Paciente con diagnóstico de Hepatitis crónica por virus de Hepatitis C
Grupo Etario	Adultos
Estado general del paciente	Pacientes estables, independientes y sin descompensación hepática al momento de la valoración. Los pacientes cirróticos deben estar compensados (puntuación A del score Child- Pugh).
Condición clínica del paciente	METAVIR F2, F3 y F4 (Fibrosis significativa) Sin contraindicaciones para uso de peginterferón alfa 2a, ribavirina o telaprevir.
Valoración basal de la enfermedad para comparación posterior	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serología positiva para Virus de Hepatitis C 2. Genotipo 1 3. Carga Viral 4. Perfil Hepático 5. Score Child-Pugh 6. Estadio de fibrosis hepática medido por: <ol style="list-style-type: none"> a) Anatomía Patológica o b) Métodos no invasivos confiables: <ul style="list-style-type: none"> - Elastografía hepática (por ejemplo FIBROSCAN®) - Biomarcadores patentados para tal fin como FibroTest®. - En ausencia de los anteriores y para fibrosis avanzada adjuntar puntuación de fibrosis en base a exámenes de laboratorio disponibles (sistemas de puntuación APRI, FIB4, FORNS, entre otros) 7. Hemograma (plaquetas > 70,000/mm³, Leucocitos > 1500/mm³ y sin anemia significativa). 8. En pacientes cirróticos adjuntar exámenes de endoscopia digestiva, imagenología y puntuación CHILD-PUGH y MELD, con una antigüedad no mayor de tres meses, en los que se descartan descompensaciones como sangrado variceal, ascitis o carcinoma hepatocelular.



Resultados a esperar	Respuesta Viral Sostenida (RVS) definida como carga viral indetectable a las 24 semanas después de haber terminado tratamiento. Evitar progresión a cirrosis y/o carcinoma hepatocelular.
-----------------------------	--

