

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C CON SOFOSBUVIR/DACLATASVIR Y GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR/SOFOSBUVIR

Normativa de Cobertura

Realizada: febrero 2005
Última revisión: noviembre 2023

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C CON
SOFOSBUVIR/DACLATASVIR Y GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR/SOFOSBUVIR

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: Prof. Agda. Dra. Nelia Hernández
Dr. Edgar Lima Porley

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2005). *“Tratamiento de la Infección por el Virus de la Hepatitis C con Sofosbuvir/Daclatasvir y Glecaprevir/Pibrentasvir/Sofosbuvir. Normativa De Cobertura”*. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Hepatopatías por Virus C.....	4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	6
Criterios de inclusión.....	6
Criterios para ser discutidos en forma individualizada	6
Criterios de exclusión.....	6
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	7
Esquema de tratamientos en pacientes que no recibieron antivirales directos	7
Esquema de tratamiento en pacientes recaedores a un tratamiento previo con sofosbuvir+NS5A	7
Fármacos, composición, dosis y posología:	7
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	8
Evaluación técnica de las solicitudes	8
Requisitos del trámite de autorización	8
Ingreso de la solicitud	8
Historia Clínica	8
Paraclínica necesaria para la autorización:	8
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	10
BIBLIOGRAFIA	11

INTRODUCCIÓN

Hepatopatías por Virus C

El virus de la hepatitis C (VHC) es una de las causas de hepatopatía crónica en el mundo occidental.

Alrededor del 80-90% de los pacientes portadores de la infección son asintomáticos, hasta las etapas evolucionadas de la enfermedad. De todos los pacientes infectados, un 80% evolucionará a enfermedad hepática crónica y 20-30% a enfermedad hepática significativa que presentará complicaciones, internaciones, cáncer de hígado o necesidad de un trasplante hepático.

La infección crónica por el virus de la hepatitis C es una enfermedad con afectación primordialmente hepática pero potencialmente multisistémica. Las consecuencias hepáticas y extrahepáticas pueden aparecer en cualquier momento de la evolución desde la primo infección.

Más allá de las complicaciones propiamente hepáticas, tiene demostrada relación con el desarrollo de crioglobulinemia y por ende con el compromiso que esta puede determinar en la piel, el riñón, ojos, etcétera. La glomerulonefritis membrano proliferativa es una causa de insuficiencia renal frecuentemente vinculada a la infección por VHC al igual que la porfiria cutánea tarda y el linfoma no Hodgkin (este último más frecuente en los mayores de 60 años). Numerosos trabajos demuestran que el virus C es un factor de riesgo para el desarrollo de una diabetes no insulino dependiente y que su curación mejora significativamente el control metabólico de esta enfermedad. Los pacientes trasplantados renales con infección por VHC tienen una peor morbilidad a largo plazo.

La asociación de la infección por VHC a otras comorbilidades como el hígado graso no alcohólico, hepatopatías autoinmunes o metabólicas (hemocromatosis) acelera la progresión de la enfermedad hepática y aumenta los porcentajes de evolución a la cirrosis y sus complicaciones. En la coinfección por VIH se ha demostrado una clara mejoría en las curvas de supervivencia de aquellos pacientes que además de mantener controlada la infección por VIH con los antiretrovirales, logran la curación del VHC.

Desde la disponibilidad de los antivirales directos la tasa de curación es de más del 95%, en plazos de 12 semanas y casi sin efectos secundarios.

La indicación de tratamiento surge a partir de la demostración de la replicación viral. Para la planificación del tratamiento y su evolución, es importante conocer la estadificación del grado de fibrosis hepática.

Grado de fibrosis hepática:

Para su clasificación se encuentran disponibles las técnicas directas (biopsia hepática) o indirectas físicas (elastografía) o bioquímicas (Score de APRI).

Esta clasificación requería de la biopsia hepática, método invasivo que para esta patología, ha sido relegado a circunstancias especiales y en la mayoría de los casos es posible una estimación de la fibrosis a punto de partida de técnicas indirectas y no invasivas como la elastografía o el score de APRI.

El desarrollo de la elastografía, técnica cada vez más elegida al ser no invasiva, permite clasificar en diferentes estadios según el valor obtenido en kPa que se equiparan al score de Metavir, de acuerdo con la siguiente escala: <7,2 (F0-F1), 7,2-8,2 (F2), 9,5-12,5 (F3), 12,5-14,5 (F3-F4) y >14,5 (F4).

El APRI, score indirecto bioquímico, permite una aproximación al grado de fibrosis. Valores menores a 0.7 sugieren ausencia de fibrosis significativa (F0-F2), valores superiores a 1.5 se asocian a la presencia de fibrosis significativa (F3 – F4).

Fórmula para cálculo de score APRI:

$$\text{APRI: } \frac{\text{Valor de AST (UI/L)} / \text{Valor superior normal de AST (UI/L)} \times 100}{\text{Plaquetas (10}^9\text{/L)}}$$

Definiciones operativas:

- a. **Respuesta virológica sostenida:** ausencia de replicación viral a las 12 semanas de finalizado el tratamiento. Define la curación de la infección.
- b. **Ausencia de respuesta virológica sostenida:** replicación viral detectable a las 12 semanas de finalizado el tratamiento. Persiste la infección y debe considerarse un segundo plan de tratamiento.

El Fondo Nacional de Recursos tomará a su cargo el financiamiento del tratamiento de la infección hepática por virus C dentro del marco establecido en este documento.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

El FNR cubrirá el tratamiento de la infección crónica por el Virus de la Hepatitis C en todos los grados de fibrosis, exclusivamente bajo los criterios que se detallan a continuación:

Criterios de inclusión

- Infección por VHC Crónica, replicativa.
- Pacientes con adicciones activas (alcohol o drogas), deben tener evaluación de profesional de salud mental, que acompañe al paciente durante su tratamiento para favorecer la adherencia.

Criterios para ser discutidos en forma individualizada

- Edades de < 18 años o pacientes mayores a 70 años.
- Hepatocarcinoma actual o pasado.
- Hepatitis aguda por virus C.
- Carga viral de VIH detectable.
- Carga viral de VHB detectable.
- Embarazo.
- Cirrosis descompensada.

Criterios de exclusión

- Pobre expectativa de vida por otras situaciones co- mórbidas.
- Podrá considerarse motivo de aplazamiento o no autorización los antecedentes de no adherencia a tratamientos previos.

En caso de infección de la pareja, se deberán agotar los mecanismos para realizar tratamiento concomitante.

A todos los pacientes candidatos a tratamiento, que no presenten serología positiva para los virus de la Hepatitis A (VHA IgG) y/o B (VHB anticuerpo anticore o anticuerpo de superficie positivo), se les deberán implementar los respectivos esquemas de vacunación antes del inicio del tratamiento del VHC.

Las recomendaciones para los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada (estadios 4 y 5, eGFR <30 ml / min / 1,73 m²), son las mismas que para los pacientes con función renal normal.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

1. Esquema de tratamientos en pacientes que no recibieron antivirales directos

Score de APRI ≥ 1.5	APRI > a 0.7 y < a 1.5		Score de APRI ≤ 0.7
	Plaquetas <150 mil	Plaquetas ≥150 mil	
Sofosbuvir + Daclatasvir 24 semanas	Sofosbuvir + Daclatasvir 24 semanas	Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas	Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas

2. Esquema de retratamiento en pacientes recaedores a un tratamiento previo con sofosbuvir+ daclatasvir

- Glecaprevir + Pibrentasvir + Sofosbuvir por 16 semanas.

Fármacos, composición, dosis y posología:

- Sofosbuvir 400 mg/día + Daclatasvir 60 mg (en comp separados o en presentación co-formulada).
- Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg (3 comp juntos por día).

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta, además de la infección por el Virus de la Hepatitis C, una valoración en forma integral que incluya: edad, calidad de vida, comorbilidades y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable con posibilidades ciertas de rehabilitación.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la Institución en la cual se asista el paciente (Prestador de asistencia).

Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante.

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) que debe ser completado por el médico responsable de la solicitud.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

La misma debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claros los motivos de la indicación.

El envío de esta historia clínica es indispensable ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización:

- Es indispensable enviar, para la evaluación del protocolo, el resultado de los exámenes que se detallan, con no más de 6 meses de antigüedad a la fecha de presentación. En caso de fibrosis no significativa la antigüedad de la ecografía de abdomen puede ser de hasta 12 meses.

- **Un detallado listado de la medicación concomitante que recibe el paciente**, por cualquier otra patología, debe ser incluido en el resumen de la historia clínica y deben evaluarse las eventuales interacciones con el esquema antiviral solicitado; esto es responsabilidad absoluta del equipo médico tratante; las solicitudes podrán ser rechazadas si este ítem no está llenado. Si el paciente no recibe otra medicación, esto debe quedar reflejado en el formulario.
- Certificado de vacunación para Hepatitis A y Hepatitis B en pacientes susceptibles de adquirir estas infecciones (la vacuna de la hepatitis A puede ser enviada en la evolución y se solicitará en la siguiente solicitud de DPP y/o en el formulario de realización).
- Cálculo del score de APRI en función de los resultados de laboratorio enviados
- Hemograma completo.
- Bilirrubinas, GOT, GPT y Fosfatasa alcalina.
- Tasa de protrombina e INR.
- Creatininemia.
- Demostración de la replicación viral del VHC mediante carga viral o PCR o genotipo.
- HBsAg y anti-HBc. De ser ambos positivos se debe aportar carga viral Virus B.
- VIH, en caso de positividad confirmada debe aportarse población linfocitaria y carga viral.
- Ecografía abdominal.
- Evaluación por profesional de salud mental, en pacientes con adicciones y/o portadores de afección neuropsiquiátrica o en situación de riesgo por tratamiento farmacológico.
- En el paciente cirrótico es obligatoria la realización de una endoscopia digestiva alta con evaluación de la presencia o no de elementos de Hipertensión portal (Várices esofagogástricas o gastropatía de la hipertensión portal), sin que esto limite el inicio del tratamiento (puede ser enviada en la evolución y se solicitará en la siguiente solicitud de DPP).

En la Historia Clínica deben constar los resultados de los mismos

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar o ampliar los estudios paraclínicos. En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la Institución de origen del paciente deberá hacer llegar al Fondo Nacional de Recursos, la solicitud de dosis próxima con un mínimo de 3 días de antelación, en formulario diseñado para este propósito (vía web), teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente en caso de que ellas existan, así como eventos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

El seguimiento de los tratamientos autorizados, se realizará a través:

- PCR o Carga viral de VHC a las 12 semanas luego de finalizado el tratamiento (con envío de resumen del tratamiento).
- En el caso de que no se alcance una respuesta virológica sostenida (ausencia de replicación viral a las 12 semanas de finalizado el tratamiento con Sofosbuvir + Daclatasvir) se podrá solicitar el retratamiento con Glecaprevir + Pibrentasvir + Sofosbuvir por 16 semanas.

BIBLIOGRAFIA

1. Ridruejo E, Galdame O, en representación de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis por VHC. Actualización 2020. <https://www.aaeeh.org.ar/es/consensos-guias>
2. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2020;73; 1170–218.
3. Lok A, Sulkowski M, Kort J et al. Efficacy of Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Treatment Failure after NS5A Inhibitor Plus Sofosbuvir Therapy. Gastroenterology (2019), doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.008>.
4. Shen C, Fan H, Ge Z, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in HCV Patients With Previous Direct-Acting Antiviral Therapy Failures: A Meta-Analysis. Front. Med.(2020), doi: 10.3389/fmed.2020.592472.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B Y RECURRENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR (Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo-PRAC1). Nota Inf. Diciembre de 2016. Referencia MUH (FV), 17/2016.5 p.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ledipasvir–sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. Technology appraisal guidance [TA363] Published date: 25 November 2015.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C (TA330). Technology appraisal guidance [TA330] Published date: 25 February 2015.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ombitasvir – Paritaprevir Ombitasvir – paritaprevir – ritonavir – ritonavir with or without dasabuvir for treating chronic hepatitis C. Technology appraisal guidance [TA365] Published date: 25 November 2015.

9. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017 Jan; 66(1):153-194.
10. Poordad F, Dieterich D. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat*. 2012 Jul; 19(7):449-64.
11. Fondo Nacional de Recursos. Informe de la Comisión Técnica Asesora a la Comisión Honoraria Administradora del Fondo Nacional de Recursos. Montevideo, Diciembre 2016.
12. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, Asmuth D, Gaggar A, Ni L, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Rodriguez-Torres M, Dieterich D; PHOTON-1 Investigators. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014 Jul 23-30; 312(4):353-61. Erratum in: *JAMA*. 2014 Nov 12; 312(18):1932.
13. World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care, and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: Updated version April 2016.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
15. The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Last Updated: September 21, 2017.
16. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
17. Fierer DS, Wyles DL. Retratamiento de la infección por hepatitis C después de múltiples fracasos de la terapia antiviral de acción directa. *Foro Abierto Infect Dis* 2020; 7:ofaa095.
18. Vermehren J, Peiffer KH, Welsch C, et al. La eficacia y seguridad del tratamiento antiviral de acción directa y la importancia clínica de las interacciones entre medicamentos en pacientes de edad avanzada con infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44:856.