

IFARMA  
COLOMBIA  
26/dic/2018

INFORME FUNDACIÓN  
**IFARMA**

RED LATINOAMERICANA POR EL ACCESO A MEDICAMENTOS

MEDICAMENTOS PARA HEPATITIS C  
PARTE II: ANÁLISIS DE LA VÍA CLÍNICA Y GUÍAS  
DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA HEPATITIS C  
2016-2018

---

Por: Oscar Ivan Andía Salazar, MD  
Director OBSERVAMED-FMC  
MED-INFORMATICA EDITORES



Informe Fundación

**IFARMA**

Red Latinoamericana por el Acceso a Medicamentos

IFARMA  
COLOMBIA  
26/dic/2018

**Medicamentos para Hepatitis C  
Parte II: Análisis de la Vía clínica y  
Guías de Práctica Clínica para  
Hepatitis C 2016-2018**

Actualizado a 26 de diciembre de 2018

Por: Oscar Ivan Andia Salazar, MD  
Director OBSERVAMED-FMC  
MED-INFORMATICA EDITORES

## FUNDACION IFARMA

Francisco Rossi Buenaventura  
Director

### Consejo Directivo:

Luisa Fernanda Ponce de León  
Juan Ignacio Arango Fonnegra  
Joan Rovira Forns  
Alvaro Zerda Sarmiento  
Maria Imelda Moreno  
Julian Lopez  
Lucia Ayala

### Equipo de trabajo:

Luis Guillermo Restrepo Vélez  
Miguel Ernesto Cortés Gamba  
Claudia Marcela Vargas Peláez  
Sandra Yaneth Gomez Fierro  
Luz Marina Umbasia Bernal  
Mayra Vasquez  
Maria Fernanda Vargas

**MED-INFORMATICA EDITORES S.A.S.**

Carrera 47 A N° 114 A – 39 Bogotá Colombia Tel.Fijo 2132421 Cel 304 403 8009

[www.med-informatica.com](http://www.med-informatica.com) E-Mail: [medinformatica.com@gmail.com](mailto:medinformatica.com@gmail.com)

## Tabla de contenido

### Parte II: Análisis de la Vía clínica y Guías de Práctica Clínica para Hepatitis C 2016-2018

<b>1. Guía de Práctica Clínica de 2016 para Hepatitis C crónica .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Análisis Guía de Práctica Clínica de 2016 .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2. Conclusiones Guía de Práctica Clínica de 2016.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Vía Clínica de 2017 para el tratamiento de Hepatitis C crónica .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Análisis Vía Clínica de 2017 para el tratamiento de Hepatitis C crónica .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2. Conclusiones Vía Clínica de 2017 .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Guía de Práctica Clínica de 2018 para Hepatitis C crónica .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1. Análisis Guía de Práctica Clínica de 2018 .....</b>	<b>9</b>
<b>3.2. Conclusiones Guía de Práctica Clínica de 2018.....</b>	<b>13</b>
<b>4. Recomendaciones .....</b>	<b>14</b>

# 1. Guía de Práctica Clínica de 2016 para Hepatitis C crónica

## 1.1. Análisis Guía de Práctica Clínica de 2016

La "[Guía de práctica clínica](#) para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de hepatitis C" de 2016 fue una adaptación de la [GPC de la OMS](#) de abril de 2016 ([AR](#)). Algunas de sus orientaciones, por ejemplo, la del punto 3.3. "Recomendaciones para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1" que clasificó la asociación Daclatasvir + Asunaprevir de Bristol Myers Squibb como "esquema **alternativo Recomendación condicional, calidad de la evidencia muy baja**" (gráfico N°1) se relacionaron con cambios como el abandono progresivo de dicha asociación, que había sido la más vendida y recobrada en Colombia el año 2016.

### Gráfico N°1: Recomendación sobre Daclastavir + Asunaprevir en GPC de Hepatitis C

#### 3.3.2 Esquemas alternativos

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1b sin evidencia de polimorfismo NS5a, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + asunaprevir por 12 semanas.

**DAKLINZA + SUNVEPRA** (Recomendación condicional, calidad de la evidencia muy baja)

Pero el mismo punto, mostró errores notorios al calificar como "esquema **preferido**" y "**Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta**" (gráfico N°2) la asociación fija Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir (VIEKIRA PAK de Abbvie-Abbott) que no aparecía en la lista de productos aprobados por la EMA. Pese a esta recomendación, esta asociación -que fue la más vendida y recobrada en 2017- no fue incluida entre las adquisiciones de la política de compra centralizada y está en desuso.

### Gráfico N°2: Recomendación sobre VIEKIRA PAK en GPC de Hepatitis C

#### 3.3 Recomendaciones para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1

##### 3.3.1 Esquemas preferidos

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de paritaprevir + ritonavir + ombitasvir diario (Dosis fija) + dasabuvir por 12 semanas.

**VIEKIRA PAK Abbie-Abbott** (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)

Otros "esquemas preferidos" de esta [GPC](#), como las asociaciones Sofosbuvir+Ledipasvir (Harvoni® de Gilead) y Daclatasvir+Sofosbuvir (Daklinza® de Bristol Myers Squibb + Sovaldi® de Gilead), con "**Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada**" (gráfico N°3) cobraron mayor relevancia.

### Gráfico N°3: Cuatro "Esquemas preferidos" en GPC para Hepatitis C

#### 3.3 Recomendaciones para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1

##### 3.3.1 Esquemas preferidos

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de paritaprevir + ritonavir + ombitasvir diario (Dosis fija) + dasabuvir por 12 semanas.

**VIEKIRA PAK Abbie-Abbott** (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de ledipasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

**HARVONI Gilead-Gador** (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.  
**DAKLINZA + SOVALDI** (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)
- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 con tratamiento previo con telaprevir o boceprevir, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.  
**DAKLINZA + SOVALDI** (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

## 1.2. Conclusiones Guía de Práctica Clínica de 2016

En la “ruta clínica” de la [Resolución 1692](#) de 2017 del Ministerio de Salud, en lugar de la [Guía de práctica clínica](#) de 2016, apareció la [Vía clínica para el tratamiento de Hepatitis C crónica](#) de marzo de 2017, la cual –aunque dice asumir recomendaciones de la [GPC](#) de 2016- en la práctica las modifica, especialmente en lo relacionado con el esquema preferido Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir (Viekira® Pak de Abbvie-Abbott, el más vendido y recobrado en 2017) que pasa a un segundo plano y –de acuerdo con las [GPCde 2018](#)- prácticamente entró en desuso.

Puede decirse que pese a su contribución al cambio de prácticas irracionales vigentes en Colombia, como el uso de la asociación Asunaprevir + Daclatasvir (que Bristol Myers Squibb se atrevió a registrar como asociación obligatoria, con protección de datos de prueba) algunas de las recomendaciones de la [GPC](#) de 2016, ya estaban obsoletas prácticamente antes de terminar la traducción de la [GPC-OMS](#) al español.

## 2. Vía Clínica de 2017 para el tratamiento de Hepatitis C crónica

### 2.1. Análisis de la Vía clínica de 2017

La [Vía clínica para el tratamiento de Hepatitis C crónica](#) de marzo de 2017 (ver [AR](#)) se justifica así: “*En 2017 el Ministerio de Salud y Protección Social publicó la Resolución 1692 de 2017 Por la cual se establecen los criterios para la compra centralizada, distribución y suministro de medicamentos para la hepatitis C crónica y el seguimiento a los pacientes diagnosticados con dicha patología y se dictan otras disposiciones, medicamentos que no son cubiertos actualmente por el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC. Como parte de este esfuerzo, surgió la necesidad de elaborar una vía clínica, que a partir de las recomendaciones de la GPC, permitiera precisar las intervenciones que deben proporcionarse a los pacientes con esta enfermedad, en cada etapa del curso de su atención dentro del sistema de salud, desde el diagnóstico hasta el cierre del caso; con el propósito de favorecer la administración oportuna del tratamiento y el adecuado seguimiento de su toxicidad y efectividad*”. Por lo tanto, presenta indicaciones para la tamización, diagnóstico, tratamiento, seguimiento, monitoreo y cierre de caso, de pacientes que sufren Hepatitis C crónica. Incluye lineamientos para entrega de medicamentos y reportes al sistema de información. La [Vía clínica](#) de 2017 para Hepatitis C crónica es un recurso nuevo y específico para la implementación de la [Resolución 1692](#) de 2017. Es diferente de la [Guía de práctica clínica](#) de 2016 y del [Protocolo de Vigilancia en Salud Pública de Hepatitis B y C](#) en su versión 07 del 29 de diciembre de 2017 [AR](#). Se trata de un documento completo, donde se definen con precisión:

- Los diez Algoritmos clínicos
  - Algoritmo general, pág.24
  - Algoritmo 1. Tamización y diagnóstico, pág.24
  - Algoritmo 2a. Evaluación para el inicio del tratamiento, pág.27
  - Algoritmo 2b. Evaluación para el inicio del tratamiento, pág.28
  - Algoritmo 3. Prescripción del tratamiento, pág.31

- Algoritmo 3a. Prescripción y suministro del tratamiento para genotipo 1 y 2, pág.35
  - Algoritmo 3b. Prescripción y suministro del tratamiento para genotipo 3, 4, 5 o 6, pág.36
  - Algoritmo 4. Suministro del tratamiento supervisado y seguimiento a la adherencia, pág.40
  - Algoritmo 5. Monitorización de reacciones adversas y efectividad, pág.41
  - Algoritmo 6. Cierre del caso, pág.44
- b) Los comportamientos y exposiciones de riesgo que requieren tamización para hepatitis C
- Personas que han recibido intervenciones médicas o dentales en entornos de asistencia médica en los que las prácticas de control de infecciones están por debajo de los estándares.
  - Personas que han recibido transfusiones de sangre antes del momento en el que las pruebas serológicas de VHC de los donantes de sangre se iniciara, o en países en los que las pruebas serológicas de VHC de las donaciones de sangre no se llevan a cabo.
  - Personas que se inyectan drogas.
  - Personas que han tenido tatuajes, perforaciones corporales (piercings) o procedimientos de escarificación en lugares en los que las prácticas para el control de infecciones están por debajo de los estándares.
  - Niños nacidos de madres infectadas con VHC.
  - Personas con infección por VIH o hepatitis B.
  - Personas que han utilizado drogas intranasales.
  - Población privada de la libertad y personas encarceladas previamente.
  - Cualquier persona que haya nacido entre 1945 y 1965
  - Cualquier persona con pruebas hepáticas anormales o con una enfermedad hepática
  - Trabajadores de la salud o miembros de la seguridad pública (ej. Oficiales del servicio penitenciario o policía) que hayan estado en contacto con sangre en el trabajo a través de lesiones por pinchazo o con un objeto punzante.
  - Cualquier persona que se haya sometido a hemodiálisis.
  - Personas que recibieron transfusiones en Colombia hasta 1996.
- c) Las posibles manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C
- Crioglobulinemia mixta
  - Alteración de las glándulas salivales y lagrimales
  - Glomerulonefritis membranoproliferativa
  - Glomerulonefritis membranosa
  - Glomerulosclerosis segmentaria y focal
  - Linfomas no hodgkinianos
  - Púrpura trombocitopénica
  - Síndrome antifosfolípido
  - Porfiria cutánea tarda
  - Diabetes mellitus
  - Fibrosis pulmonar idiopática
  - Liquen plano
  - Vitíligo
  - Alteración tiroidea
  - Poliarteritis nudosa y otras vasculitis
  - Fibromialgia
  - Queratitis ulcerativa de Mooren
  - Retinopatía
- d) Las Indicaciones para biopsia hepática
- Se debe considerar biopsia hepática en pacientes con resultados de elastografía transitoria y marcadores séricos directos discordantes, o puntaje intermedio de APRI; en quienes esta situación afecte la decisión clínica.



- La biopsia hepática debe ser considerada en pacientes en quienes una estadificación de la fibrosis más exacta pueda impactar decisiones de tratamiento.
  - En los niños con anormalidades clínicas o de ultrasonido, o con niveles de ALT sérica persistentemente elevados (dos veces el límite superior de lo normal) se debe considerar realizar biopsia hepática. Se definen niveles de ALT persistentemente anormales o normales como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del límite superior de la normalidad, realizadas a intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.
  - La biopsia hepática debe realizarse si existe preocupación por causas adicionales de enfermedad hepática.
  - La repetición de biopsia hepática debe considerarse en pacientes con enfermedad leve que permanecen sin tratamiento, si la progresión de la fibrosis hepática podría influir en la decisión de optar por la terapia antiviral.
  - Se puede considerar la realización de biopsia en pacientes en quienes se requiera información adicional específica.
- e) Las indicaciones y contraindicaciones de los esquemas de tratamiento para Hepatitis C
- **Ledipasvir + Sofosbuvir**  
**Indicaciones:** Paciente con hepatitis C crónica genotipo 1 ( 1a y 1b), 4, 5 o 6, con las siguientes características:
    - Sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child A) o descompensada (Child B y C) y
    - Sin tratamiento previo o
    - Con tratamiento previo con peg-IFN y RBV o
    - Con tratamiento previo con inhibidores de proteasas de primera generación (Telaprevir o Boceprevir)
 Paciente con coinfección por VIH y las mismas características mencionadas, teniendo en cuenta las interacciones medicamentosas y ajustes de dosis de acuerdo a los antiretrovirales.  
**Contraindicaciones:** Paciente con genotipo 2 o 3. Paciente con insuficiencia renal crónica con TFG < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
  - **Daclatasvir + Sofosbuvir**  
**Indicaciones:** Paciente con hepatitis C crónica genotipo 1 (1a y 1b), 2 y 3, con las siguientes características:
    - Sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child A) o descompensada (Child B y C) y
    - Sin tratamiento previo o
    - Con tratamiento previo con peg-IFN y RBV o
    - Con tratamiento previo con inhibidores de proteasas de primera generación (Telaprevir o Boceprevir)
 Paciente con coinfección por VIH y las mismas características mencionadas, teniendo en cuenta las interacciones medicamentosas y ajustes de dosis de acuerdo a los antiretrovirales.  
**Contraindicaciones:** Paciente con insuficiencia renal crónica con TFG < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
  - **Paritaprevir + Ombitasvir + Ritonavir + Dasabuvir**  
**Indicaciones:** Paciente con hepatitis C crónica genotipo 1 (1a o 1b) con las siguientes características:
    - Sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child A) y
    - Sin tratamiento previo o
    - Con tratamiento previo con peg-IFN y RBV
 Paciente con coinfección por VIH y las mismas características mencionadas, teniendo en cuenta las interacciones medicamentosas y ajustes de dosis de acuerdo a los antiretrovirales.  
 Paciente con las mismas características mencionadas, y con insuficiencia renal crónica avanzada (TFG < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> – 80 ml/min/1.73m<sup>2</sup> o en terapia de remplazo renal).  
**Contraindicaciones:** Paciente con genotipo 2, 3, 5 o 6. Paciente con cirrosis descompensada (Child B o C).
  - **Daclatasvir + Asunaprevir**  
**Indicaciones:** Pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1b con las siguientes características:
    - Sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child A) y



- Sin tratamiento previo o Con tratamiento previo con peg-IFN y RBV
- Contraindicaciones:** Paciente con genotipo 1a, 2, 3, 4, 5 o 6. Paciente con polimorfismo de la N5SA. Pacientes previamente tratados con inhibidores de proteasas de primera generación (Telaprevir o Boceprevir).
- **Simeprevir + Sofosbuvir**
  - Indicaciones:** Paciente con hepatitis C crónica genotipo 1, con las siguientes características:
    - Sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child A) y
    - Sin tratamiento previo o
    - Con tratamiento previo con peg-IFN y RBV
  - Contraindicaciones:** Paciente con insuficiencia renal crónica con TFG < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Paciente con todas las siguientes características  Genotipo 1<sup>a</sup>  Cirrosis  Polimorfismo Q80K
- **Sofosbuvir + Ribavirina**
  - Indicaciones:** Paciente con hepatitis C crónica genotipo 2, con las siguientes características:
    - Sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child A) y
    - Sin tratamiento previo o
    - Con tratamiento previo con peg-IFN y RBV
  - Contraindicaciones:** Paciente con insuficiencia renal crónica con TFG < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Paciente con anemia. Se debe tener precaución con el uso de RBV en pacientes en edad fértil, porque es teratogénico. Se debe esperar por lo menos 6 meses luego de su uso para considerar embarazo.
- **Sofosbuvir + Ribavirina + Interferón Pegilado 2 a**
  - Indicaciones:** Paciente con hepatitis C crónica genotipo 3, con las siguientes características:
    - Sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child A) y
    - Sin tratamiento previo o
    - Con tratamiento previo con peg-IFN y RBV o
    - Con tratamiento previo con SOF + RBV
  - Contraindicaciones:** Paciente con insuficiencia renal crónica con TFG < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Paciente con intolerancia previa o efectos secundarios al interferón pegilado. Paciente con anemia. Se debe tener precaución con el uso de RBV en pacientes en edad fértil, porque es teratogénico. Se debe esperar por lo menos 6 meses luego de su uso para considerar embarazo

Y así sucesivamente, con:

- f) La duración de los esquemas de tratamiento y adición de ribavirina para pacientes sin cirrosis
- g) La duración de los esquemas de tratamiento y adición de ribavirina para pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A)
- h) Las dosis de medicamentos para hepatitis C en población mayor de 18 años
- i) La frecuencia de monitorización de pacientes en tratamiento para la hepatitis C según el tipo de esquema
- j) El manejo de reacciones adversas según el esquema de tratamiento

Luego la [Vía clínica](#) de 2017 especifica indicaciones precisas para

- a) Tamización y diagnóstico, pág.45
- b) Evaluación para el inicio del tratamiento, pág.46
- c) Prescripción del tratamiento, pág.48
- d) Suministro del tratamiento supervisado y seguimiento a la adherencia, pág.49
- e) Monitorización de reacciones adversas y respuesta al tratamiento, pág.51
- f) Cierre del caso, pág.53
- g) Indicadores para el seguimiento de la implementación, pág.54

Estas precisiones tienen un carácter práctico indudable y a ellas (antes que a las Guías de Práctica Clínica) se deben los resultados positivos en la implementación de la [Resolución 1692](#) de 2017 y la política pública de compras centralizadas.

Pese a todo lo anterior, existen aprendizajes del primer año de implementación que ameritan la inclusión de rectificaciones como las que se señalan a continuación.

## 2.2. Conclusiones Vía clínica de 2017

La Vía clínica de 2017, debe ser corregida con inclusiones y exclusiones que ya aparecen en la [GPC de 2018](#), como por ejemplo:

- La inclusión de la asociación pangenotípica Sofosbuvir + Velpatasvir que no se menciona en la Vía clínica de 2017, pero ya está incluida en la versión preliminar de la GPC de 2018 y en el plan de compras a la OPS;
- La exclusión de la asociación Daclatasvir + Asunaprevir que se menciona en la Vía clínica de 2017, pero ya se desaconseja en la versión preliminar de la GPC de 2018.

La Vía clínica de 2019, debe incluir aprendizajes del primer año de implementación de la Vía clínica de 2017, como por ejemplo:

- Una definición más específica del rol de los médicos generales en los procesos de tamización, diagnóstico y **tratamiento**. La concentración de la prescripción solo en especialistas -en la práctica muy escasos- constituye una limitante importante que debe resolverse.
- La inclusión de los medicamentos y demás recursos para esta patología en el Plan Obligatorio de Salud POS, hoy Plan Básico de Salud PBS con cargo a la UPC. Esta inclusión en el PBS cambiaría sustancialmente la implementación.
- La inclusión del régimen subsidiado, que quedó excluido de las medidas correctivas de la Resolución 1692, pese a que en el régimen subsidiado, las entidades territoriales y regímenes especiales podría estar el origen del crecimiento exponencial de ventas y recobros de 2016. Estos regímenes deben incluirse y la GPC de 2018 debe contener recomendaciones específicas para ellos en la implementación..

## 3. Guía de Práctica Clínica de 2018 para Hepatitis C crónica

### 3.1. Análisis Guía de Práctica Clínica de 2018

En un proceso similar a la elaboración de la [GPC](#) de 2016, en julio de 2018 apareció la versión en inglés de las “[Directrices](#) para el cuidado y tratamiento de personas con diagnóstico de infección crónica por virus de Hepatitis C” de la OMS ([AR](#)). Y al igual que en 2016, el Ministerio de Salud acaba de presentar la versión preliminar de su [Guía de Práctica Clínica 2018](#) “Para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C” que busca adaptar las directrices de la OMS al contexto colombiano, manteniendo los capítulos de tamización y diagnóstico de 2016 y actualizando las secciones de recomendaciones de tratamiento, resumen recomendaciones y el capítulo de implementación. Los principales cambios en las recomendaciones de tratamiento, están resumidos en su Anexo N°15 (pág.243) que por su importancia, transcribimos a continuación:

#### ***Daclatasvir + asunaprevir:***

***GPC-2016:*** Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1b sin evidencia de polimorfismo N5Sa, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + asunaprevir por 24 semanas. Este esquema aplica para pacientes sin tratamiento previo o con falla previa a interferón pegilado + ribavirina. No hay evidencia que sustente su uso en pacientes previamente tratados con telaprevir o boceprevir (7.3.1)

***GPC-2018:*** Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, No se recomienda como una opción terapéutica el uso de Daclatasvir + Asunaprevir, dado que se considera un esquema sub- optimo. (2018, nueva) (8.2.1)

**Razón para el cambio:** Las tasas de RVS que se han reportado para este esquema en pacientes con o sin experiencia en el tratamiento están en el rango de 89-92%, valores que se consideran subóptimos.

**Daclatasvir + sofosbuvir:**

**GPC-2016:** Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas (7.2.3). Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 con tratamiento previo con telaprevir o boceprevir, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas (7.2.4). Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 2, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas (7.6.1). Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas (7.7.2).

**GPC-2018:** Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se sugiere como una opción terapéutica alternativa el uso de Daclatasvir + Sofosbuvir por 12 semanas. (2018, modificación) (8.2.2).

**Razón para el cambio:** La actual recomendación reemplaza las 4 recomendaciones mencionadas debido a las características del esquema, que por tratarse de la combinación de medicamentos pangenotípicos hacen que se sugiera su uso para los pacientes de cualquier genotipo con o sin experiencia en el tratamiento. Las tasas reportadas de RVS para pacientes con infección por VHC de cualquier genotipo están en el rango de 88-98%.

**Ledipasvir + sofosbuvir:**

**GPC-2016:** Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de ledipasvir + sofosbuvir por 12 semanas (7.2.2).

**GPC-2018:** Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 4, 5 y 6 sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se recomienda como una opción terapéutica el uso Ledipasvir + Sofosbuvir por 12 semanas. (2018, modificación) (8.2.5).

**Razón para el cambio:** En la actualidad se dispone de evidencia para este esquema en pacientes de todos los genotipos que alcanzan una tasa de RVS que varía entre 64-98%, obteniendo mejores resultados para los genotipos 1,4, 5 y 6.

**Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir:**

**GPC-2016:** Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de paritaprevir + ritonavir + ombitasvir diario (Dosis fija) + dasabuvir por 12 semanas.

Este esquema aplica para pacientes sin tratamiento previo o con falla previa a interferón pegilado + ribavirina. No hay evidencia que sustente su uso en pacientes previamente tratados con telaprevir o boceprevir. No se debe usar en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B - C) (7.2.1).

**GPC-2018:** Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1b sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento excepto con inhibidores NS5a o NS3; se sugiere como una opción terapéutica el uso Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir por 12 semanas. (2018, modificación) (8.2.6).

*Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1a sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se sugiere como una opción terapéutica alternativa el uso paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir/Dasabuvir + Ribavirina por 12 semanas. (2018, modificación) (8.2.6)*

**Razón para el cambio:** *En las recomendaciones actuales (2018), se modifica la recomendación del 2016 para hacer diferenciación entre los subgenotipos 1a y 1b debido a la nueva evidencia que muestra tasas de RVS con este esquema en pacientes con genotipo 1 que varían de 92-96% para el subgenotipo 1a y 92-98% para el subgenotipo 1b. También se hace énfasis en la falla al tratamiento previo de los pacientes del subgenotipo 1a, que no deben haber tenido experiencia previa con inhibidores NS5a o NS3.*

En líneas generales, puede decirse que al margen de las modificaciones detalladas en el anterior resumen, existen unos puntos específicos de inclusiones y omisiones que deberían ajustarse para llevar esta [GPC de 2018](#) a niveles de utilidad superior frente a su predecesora [GPC](#) de 2016.

- **Recomendaciones para tamización de la infección por VHC**

El hecho de mantener las recomendaciones de 2016, puede ser contradictorio con las pautas de tratamiento, que en la práctica privilegian el uso de recursos pangenotípicos. Si asumimos que una de las ventajas de los tratamientos pangenotípicos está en que permiten obviar ciertas medidas diagnósticas, las recomendaciones de tamización y diagnóstico tendrían que ajustarse para mostrar la conducta más apropiada ante esa eventualidad.

- **Evaluación para el tratamiento**

El punto 8.1 (pág.88) en el tercer punto de buena práctica dice “Una vez se cuente con opciones de tratamiento pangenotípico no es necesario realizar estudios de genotipo, excepto, si no hay respuesta viral sostenida con el uso de un medicamento pangenotípico está indicado a descartar la presencia del genotipo 3”. Aunque esto parece contradecir el anterior punto, en realidad es coincidente porque su implementación implicará pérdida de información epidemiológica de los genotipos dominantes en Colombia. La migración a los tratamientos pangenotípicos con pérdida de la información epidemiológica podría no ser la mejor opción, especialmente cuando la tipificación de los genotipos más frecuentes (1, 1b) puede implicar una reducción de costos en tratamiento, que podría ser muy superior al ahorro en exámenes de tipificación.

- **Recomendaciones para el tratamiento**

El orden de opciones terapéuticas del punto 8.2 no es alfabético y no parece estar parametrizado (Sofosbuvir puede aparecer en distintas posiciones en cada asociación). Tampoco parece asignar prelación de acuerdo con la efectividad clínica. Esto no sería problemático si no existiese un eclecticismo en el formato de “resumen de evidencia” que dice mucho del interés académico de dichos resúmenes, pero no corresponde a las razones científicas por las cuales existe una especie de lista positiva en las opciones que incluye la OPS en su modelo de compras.

La falta de énfasis en la evidencia científica de las opciones que ofrece la OPS y están disponibles para Colombia, podría sugerir la existencia de un “determinismo económico” en la oferta de OPS.

- **Determinismo de las opciones incluidas en el programa de OPS**

La [GPC de 2018](#) (punto 8.2) resume la evidencia y razones para la recomendación de glecaprevir + pibrentasvir, sofosbuvir + velpatasvir, sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, ledipasvir + sofosbuvir, elbasvir + grazoprevir, paritaprevir/ritonavir + ombitasvir/dasabuvir + ribavirina, daclatasvir + sofosbuvir y daclatasvir + asunaprevir, pero -en la práctica- las opciones reales se reducen a Daclatasvir 60 mg, Sofosbuvir 400 mg, Ledipasvir 90 mg + Sofosbuvir 400 mg y Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg, que están incluidas en la oferta de la OPS. Por esta razón puede decirse que existe un determinismo hacia opciones OPS que daría un interés solo académico a los resúmenes de evidencia y recomendaciones de las demás opciones.

- **Recomendaciones y evidencia sofosbuvir + velpatasvir**  
La versión preliminar de la [GPC de 2018](#), en el punto 2.5 (pág.35) dice “6. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6 sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN r Ns3, se recomienda el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas. (2018, nueva). (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)”. En el punto 2.6 (pág.38) dice “15. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, excepto el genotipo 3, con cirrosis, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, r, inhibidores Ns3 o Ns5a; se recomienda el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas. (2018, nueva). (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja a moderada)”. Luego (pág.40) “21. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 con cirrosis, sin tratamiento previo, se recomienda como opción terapéutica el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas. (2018, nueva) (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja a moderada)”. En el punto 8.2.2 (pág.91) resume la evidencia de esta asociación y repite la recomendación del punto 6 de la pág.35. En el punto 8.3.1 (pág.109) repite la recomendación del punto 2.6 de la pág.38 y en el punto 8.3.4 (pág.117) repite la recomendación del punto 21 de la pág.40. La asociación fija sofosbuvir + velpatasvir aparece también en el punto 10.2.1.1 de “Priorización de recomendaciones para trazar el plan de implementación (Recomendación 6, de la pág.139, la Tabla 13 de la pág.140 y la Tabla 14 de la pág.145. Por todo esto, puede verse que la [GPC de 2018](#) se ajusta al uso del pangenotípico sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa® de Gilead) en la siguiente fase de la política pública de la Resolución 1692.
- **Asuntos operativos y de implementación: Rol de Médicos Generales**  
En el capítulo 10 (pág.136), en “Generalidades de la implementación de la guía” se omiten ciertos aspectos que resultan vitales para perfeccionar la política pública de compras centralizadas de la Resolución 1692, como son una definición más específica del rol del talento humano de atención primaria en salud, concretamente los médicos generales que deberían participar más activamente en los procesos de tamización, diagnóstico y tratamiento.
- **Operatividad e implementación: Inclusión en POS (hoy PBS)**  
Otra decisión, vital para el éxito de esta política pública (que no se menciona en la [GPC de 2018](#)) es la inclusión de los medicamentos y demás recursos para esta patología en el Plan Obligatorio de Salud POS, hoy Plan Básico de Salud PBS, con cargo a la UPC.
- **Operatividad e implementación: Ampliación a Régimen subsidiado y especiales**  
En los informes de la Cuenta de Alto Costo y la respuesta del Ministerio de Salud a las peticiones de la Federación Médica Colombiana (punto 5.2 de la página 28 de este informe), se especifica que el régimen subsidiado queda excluido de esta política pública, pese a que en este régimen, las entidades territoriales y regímenes especiales podría estar el origen del crecimiento exponencial de ventas y recobros de 2016.  
Claramente, estos regímenes deben incluirse en las medidas correctivas de la Resolución 1692 y la [GPC de 2018](#) debe contener recomendaciones específicas para estos regímenes, entre sus asuntos operativos y de implementación.
- **Incorporación y fortalecimiento de componentes farmacoeconómicos en la GPC**  
Esta [GPC de 2018](#) comparte con las [GPC de las demás patologías](#) una debilidad estructural en el análisis de los componentes farmacoeconómicos. Esto genera una clara tendencia al eclecticismo farmacoeconómico en las recomendaciones, que -al no priorizar las opciones más costoeficientes- deja a los prescriptores a merced de las presiones de los actores con poder mercadotécnico.

Varias de estas modificaciones no fueron incluidas en la [Vía Clínica de 2017](#), por lo cual se supone que la actualización de esta Vía -prevista para 2019- incluirá modificaciones recientes de la GPC de 2018, tal como sucedió con la Vía clínica de 2017, en relación con la GPC de 2016.



### 3.2. Conclusiones Guía de Práctica Clínica de 2018

- El análisis de la Guía de Práctica Clínica de Hepatitis C crónica de 2016, y la versión preliminar de la GPC de 2018, muestra como principales modificaciones:
  - a) La no recomendación de uso de la asociación Daclatasvir + Asunaprevir por considerar sus resultados “sub-óptimos”.
  - b) El reemplazo de 4 recomendaciones de la asociación Daclatasvir + Sofosbuvir en la GPC de 2016 por una en la GPC de 2018 que la reconoce como pangenotípico en casos sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento.
  - c) El reemplazo de la recomendación de la asociación Ledipasvir + Sofosbuvir para Genotipo 1 en la GPC de 2016 por pangenotípico (genotipos 1,4, 5 y 6) en la GPC de 2018, para casos sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento.
  - d) La modificación de la recomendación de la GPC de 2016 para la asociación Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir para diferenciación entre los subgenotipos 1a y 1b debido a nueva evidencia.

Al margen de estas modificaciones, existen aspectos que deben considerarse para llevar esta [GPC de 2018](#) a niveles de utilidad superior a los de su predecesoras GPC de 2016 y [Vía Clínica 2017](#):

- a) Si se asume que una de las ventajas de los tratamientos pangenotípicos está en que permiten obviar ciertas medidas diagnósticas, las recomendaciones de tamización y diagnóstico no se ajustaron para mostrar la conducta más apropiada ante los cambios en estos temas.
- b) La migración a los tratamiento pangenotípicos, con pérdida de la información epidemiológica **podría no ser la mejor opción**, especialmente cuando la tipificación de los genotipos más frecuentes (1, 1b) puede implicar una reducción de costos en tratamiento, que podría ser muy superior al ahorro en exámenes de tipificación. Esta posibilidad no aparece evaluada.
- c) El orden de opciones terapéuticas no es alfabético, no parece estar parametrizado y no parece asignar prelación de acuerdo con la efectividad clínica. Este eclecticismo y falta de énfasis en la evidencia científica de las opciones que ofrece la OPS podría sugerir la existencia de un “determinismo económico” hacia la oferta de OPS.
- d) Se resumen la evidencia y razones para la recomendación de glecaprevir + pibrentasvir, sofosbuvir + velpatasvir, sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, ledipasvir + sofosbuvir, elbasvir + grazoprevir, paritaprevir/ritonavir + ombitasvir/dasabuvir + ribavirina, daclatasvir + sofosbuvir y daclatasvir + asunaprevir, pero no se enfatiza la evidencia científica que conduce a la selección (con opción real de uso) de Daclatasvir 60 mg, Sofosbuvir 400 mg, Ledipasvir 90 mg + Sofosbuvir 400 mg y Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg, que están incluidas en la oferta de la OPS.
- e) Varias recomendaciones parecen ajustarse al uso del pangenotípico sofosbuvir + velpatasvir, Eplclusa® de Gilead, que aparece en el plan de compras para la nueva fase de implementación de la Resolución 1692, pero no quedan suficientemente claras las razones de esa selección.
- f) Como ya se mencionó, entre las recomendaciones de implementación, no aparece una definición más específica del rol de los médicos generales en los procesos de tamización, diagnóstico y tratamiento. La concentración de la prescripción solo en especialistas -en la práctica muy escasos- constituye una limitante importante.
- g) Tampoco aparece la inclusión de los medicamentos y demás recursos para esta patología en el Plan Obligatorio de Salud POS, hoy Plan Básico de Salud PBS con cargo a la UPC, algo que sería lo más lógico. Esta inclusión en el PBS cambiaría sustancialmente la implementación.
- h) El régimen subsidiado quedó excluido de las medidas correctivas de la Resolución 1692, pese a que en este régimen, las entidades territoriales y regímenes especiales podría estar el origen del crecimiento exponencial de ventas y recobros de 2016. Estos regímenes deben incluirse y la GPC de 2018 debe contener recomendaciones específicas para ellos en la implementación.
- i) La [GPC de 2018](#) comparte con las [GPC de las demás patologías](#) la debilidad estructural en el análisis de los componentes farmacoeconómicos. Esta tendencia al eclecticismo económico en las recomendaciones, deja a los prescriptores, a merced de las presiones mercadotécnicas.

## 4. Recomendaciones

- 1) Entre los ajustes pertinentes de la Resolución 1692 de 2017 y la GPC de 2018 deben plantearse:
  - a) Una definición más específica del rol de los médicos generales quienes deberían participar más activamente en los procesos de tamización, diagnóstico y tratamiento;
  - b) La inclusión de los medicamentos y demás recursos para esta patología en el Plan Obligatorio de Salud POS, hoy Plan Básico de Salud PBS, con cargo a la UPC;
  - c) La inclusión del régimen subsidiado, las entidades territoriales y regímenes especiales, lo cual equivale a la inclusión de más del 50% de la población que actualmente estaría excluida.
- 2) Por las limitaciones evidenciadas en la Resolución 1692 de 2017, adelantar los ajustes en el seguimiento de detalles económicos, en la sistematicidad y precisión de datos y la periodicidad de su publicación, pero además entender que –por mucho que se perfeccionen- este tipo de medidas no pueden reemplazar medidas más estructurales para el manejo de costos razonables como son las Declaratoria de Interés Público con fines de Licencia Obligatoria y todas las formas de defensa del interés público en temas de propiedad intelectual. Medidas estructurales que deben adoptarse por encima de las presiones comerciales e independientemente de la intensidad de las mismas.
- 3) Dado que la [GPC de 2018](#) comparte con las [GPC de las demás patologías](#) una debilidad estructural en el análisis de los componentes farmacoeconómicos, definir una línea general de mayor fortalecimiento de dichos contenidos a fin de erradicar el eclecticismo farmacoeconómico de las recomendaciones actuales, que -al no priorizar las opciones más costoeficientes- dejan a los prescriptores a merced de las presiones de los actores con mayor poder mercadotécnico. FIN