



RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Manejo y tratamiento de la infección crónica por Virus de la Hepatitis C - 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con hepatitis C crónica (cirróticos y no cirróticos) ¿Se debe “realizar tratamiento con antivirales de acción directa (AAD)” en comparación a “usar peg interferón y ribavirina”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con Hepatitis C crónica (cirróticos y no cirróticos).

Intervención: Realizar tratamiento con antivirales de acción directa (AAD).

Comparación: Usar peg interferón y ribavirina.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, morbilidad asociada a hepatitis c, calidad de vida, eventos adversos serios.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre hepatitis C (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en personas con hepatitis C crónica, en quienes se compara el uso de antivirales de acción directa comparado con peginterferón y ribavirina.

Se identificaron 33 revisiones sistemáticas que incluyeron más de 100 estudios primarios. Debido a la alta heterogeneidad entre las poblaciones, intervenciones, comparaciones y desenlaces, no se pudo construir una matriz de evidencia.

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	44 [1-44]
Estudios primarios	Más de 100 ensayos aleatorizados*

* No fue posible estimar el total de estudios relevantes dentro de la matriz de evidencia, ya que no fue posible construirla.

Selección de la evidencia

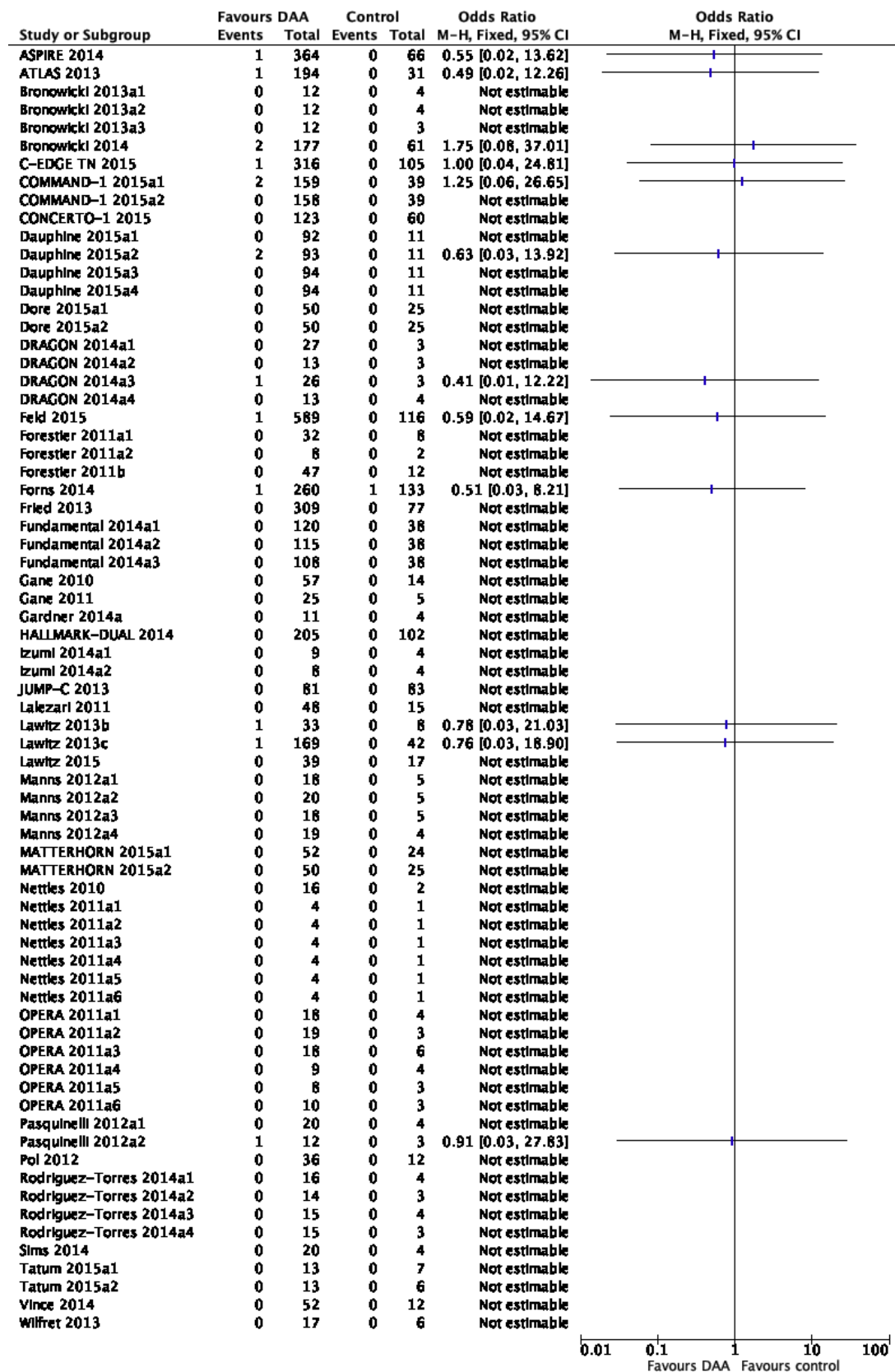
Debido a la alta heterogeneidad entre las poblaciones, intervenciones, comparaciones y desenlaces, se decidió seleccionar tres revisiones sistemáticas [1] que a juicio del equipo metodológico corresponden a la mejor evidencia (mayor certeza de evidencia).

Estimador del efecto

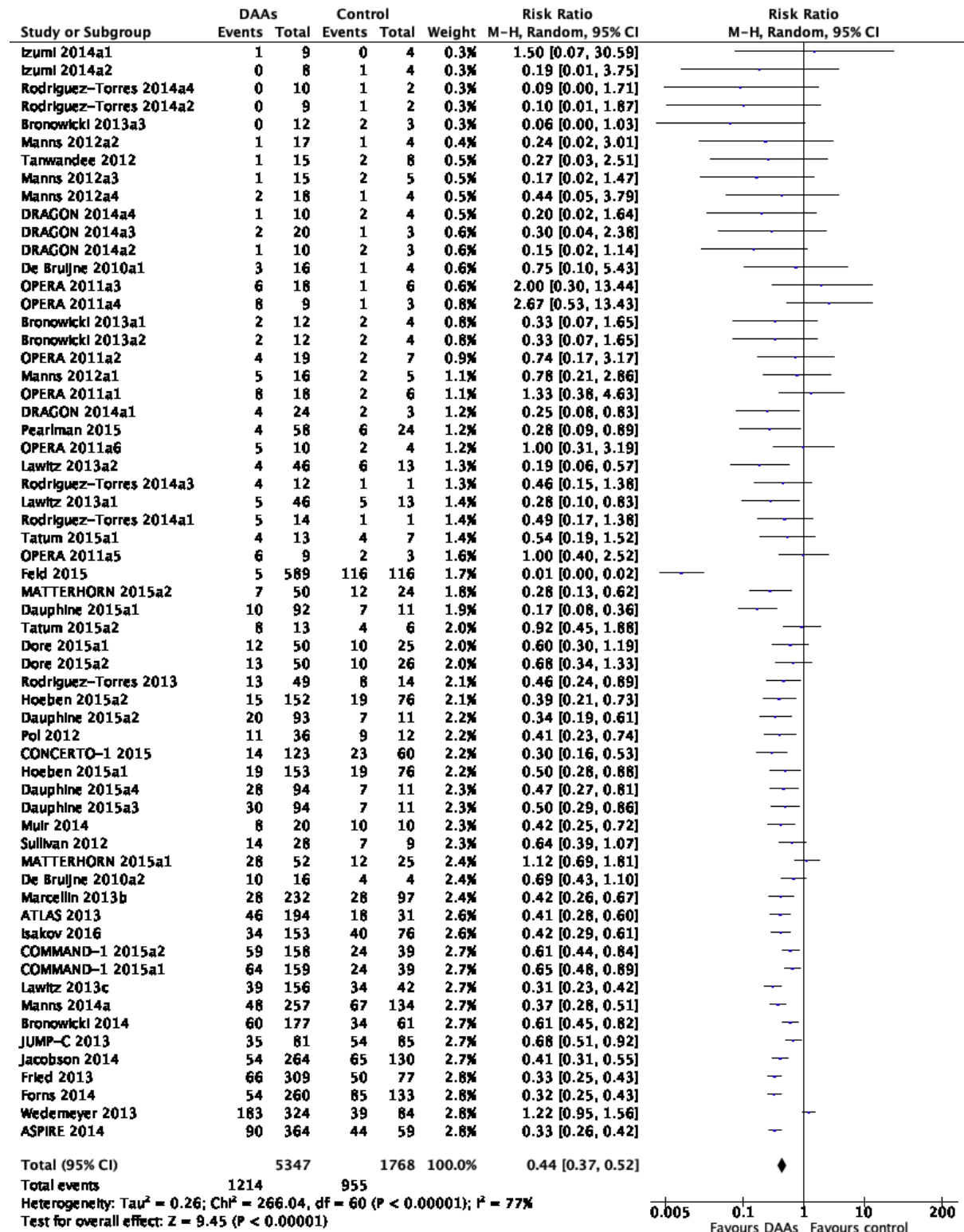
Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática [1] que incluye el total de los estudios posiblemente relevantes. Sin embargo, debido a los datos no balanceados, gran número de ensayos sin eventos y la rara incidencia de eventos en el grupo control, la revisión sistemática decidió utilizar técnica de metanálisis fijo (fixed-effect meta-analysis) y corrección recíproca de celdas cero (reciprocal zero cell correction).

Metanálisis

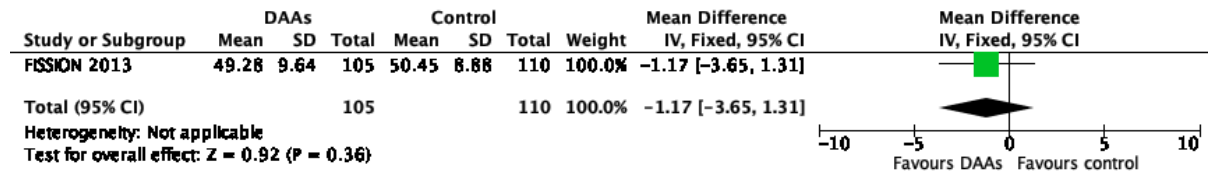
Mortalidad



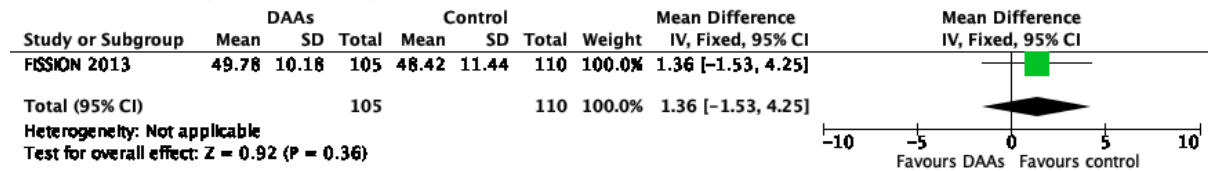
Sin respuesta virológica sostenida (evidencia indirecta para morbilidad asociada a hepatitis C)



Calidad de vida (función física)



Calidad de vida (salud mental)



Eventos adversos serios

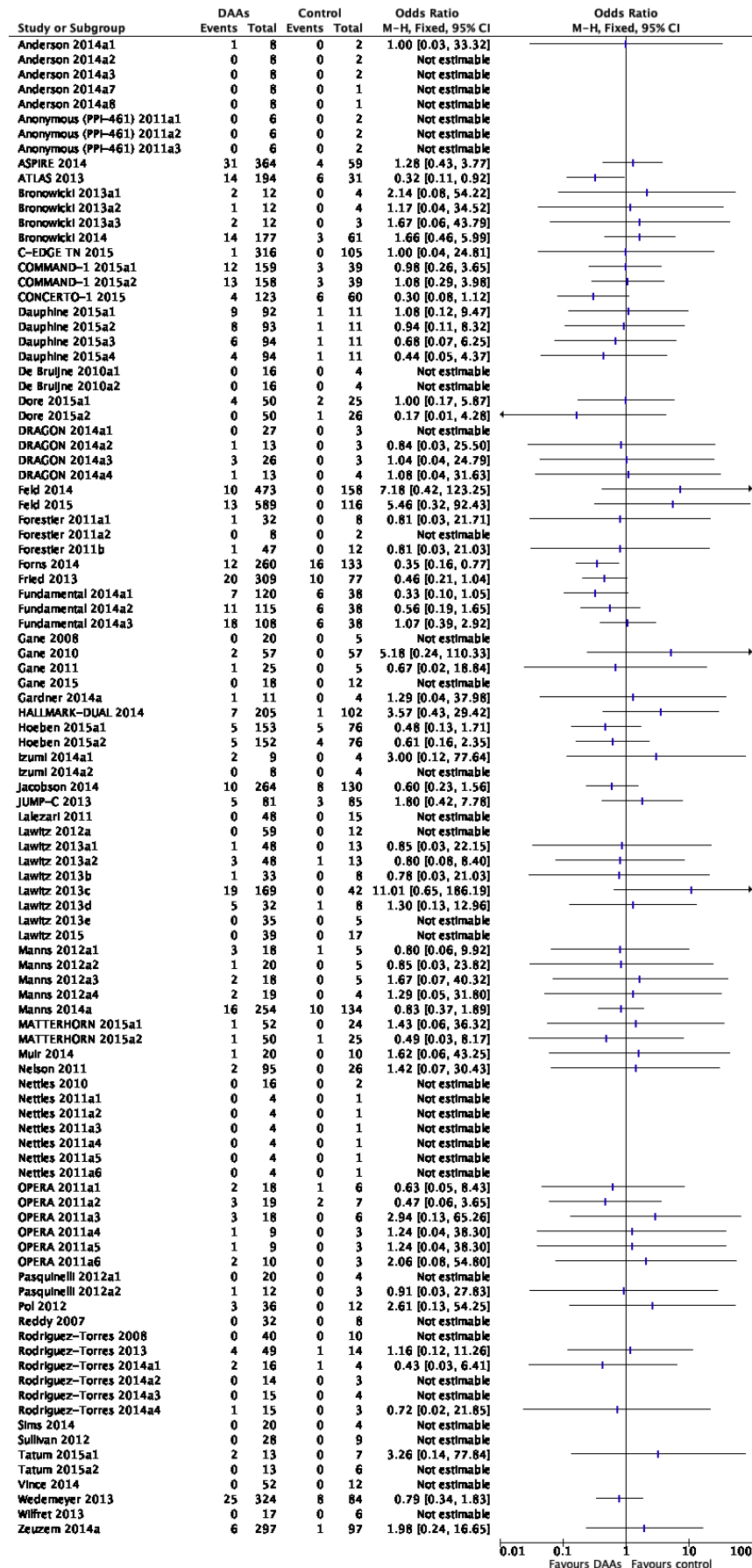
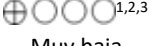






Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA COMPARADO CON PEG INTERFERÓN Y RIBAVIRINA EN HEPATITIS C CRÓNICA.						
Pacientes	Personas con hepatitis C crónica (cirróticos y no cirróticos).					
Intervención	Antivirales de acción directa (AAD).					
Comparación	Peg interferon y ribavirina.					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ revisión	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN AAD	CON AAD	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (seguimiento promedio a 34 semanas)	OR 3,72 (0,53 a 26,18) -- 2.996 pacientes / 1 revisión sistemática [1].	8 por 1000	27 por 1000	Diferencia: 19 más (4 menos a 158 más)	 Muy baja	Antivirales de acción directa comparado con peg interferón y ribavirina podría aumentar la mortalidad en personas con hepatitis C crónica (cirróticos y no cirróticos). Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Morbilidad asociada a hepatitis C***	No se encontraron estudios que evalúen morbilidad asociada a hepatitis C. Sin embargo, se identificó evidencia indirecta: Una revisión [1] (7115 pacientes) reportó que 1.214 de 5.347 (22,7%) no tuvieron respuesta virológica sostenida en el grupo que recibió AAD comparado con 955 de 1.768 pacientes (54,0%) en el grupo control (RR 0,44; IC 95% 0,37 a 0,52).				 Muy baja	Antivirales de acción directa comparado con peg interferón y ribavirina en personas con hepatitis C crónica (cirróticos y no cirróticos) podría disminuir la morbilidad asociada a hepatitis C. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Calidad de vida (función física)****	-- 215 pacientes/ 1 revisión sistemática [1]	50,5 puntos	49,3 puntos	DM: 1,2 puntos menos (3,65 menos a 1,31 más)	 Muy baja	Antivirales de acción directa comparado con peg interferón y ribavirina en personas con hepatitis C crónica (cirróticos y no cirróticos) podría tener poca diferencia en calidad de vida (función física). Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Calidad de vida (salud mental)****	-- 215 pacientes/ 1 revisión sistemática [1]	48,4 puntos	49,8 puntos	DM: 1,4 puntos más (1,53 menos a 4,25 más)	 Muy baja	Antivirales de acción directa comparado con peg interferón y ribavirina en personas con hepatitis C crónica (cirróticos y no cirróticos) podría tener poca diferencia en calidad de vida (salud mental). Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos serios*****	OR 0,93 (0,75 a 1,15) -- 15.817 pacientes / revisión sistemática [1]	79 por 1000	74 por 1000	Diferencia: 5 menos (1 a 26 menos)	 Muy baja	Antivirales de acción directa comparado con peg interferón y ribavirina podría tener poco impacto en efectos adversos serios tales en personas con hepatitis C crónica (cirróticos y no cirróticos). Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.// OR: Odds ratio.// DM: Diferencia de medias.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

Los riesgos/promedio SIN AAD están basados en los riesgos/promedio del grupo control en los estudios con eventos. El riesgo/promedio CON AAD (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo/diferencia de medias (y su margen de error).

**Seguimiento promedio a 34 semanas (entre 1 día a 120 semanas).

***El desenlace morbilidad asociada a hepatitis C se refiere a la ocurrencia de desenlaces como cirrosis hepática o trasplante hepático.

****Calidad de vida medido utilizando el Cuestionario de Salud SF-36. El cual está compuesto por 36 preguntas (ítems) que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud. Posee diferentes secciones, de acuerdo a distintos aspectos de la calidad de vida: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. La escala va de 0 a 100, existiendo una mayor calidad de vida a mayor puntaje. La diferencia mínima importante es de 4,2 puntos [45].

*****Efectos adversos serios tales como cualquier evento médico desafortunado que resultó en la muerte, puso en peligro la vida, requirió hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, o resultó en una discapacidad o incapacidad persistente o significativa.

¹ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que el riesgo de sesgo de la mayoría de los ensayos es alto o no está descrito. Además, varios ensayos hay sospecha de reporte selectivo.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva a una decisión clínica diferente. Además, en el desenlace mortalidad se decidió disminuir un nivel adicional por la muy baja cantidad de eventos.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que los resultados provienen de estudios que comparan agregar antivirales

de acción directa a peg interferón y ribavirina comparado con no agregar.

⁴Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia, debido a que se observó heterogeneidad significativa entre los estudios (I²=72%).

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

REFERENCIAS

1. Jakobsen, Janus C, Nielsen, Emil Eik, Feinberg, Joshua, Katakam, Kiran Kumar, Fobian, Kristina, Hauser, Goran, Poropat, Goran, Djurisc, Snezana, Weiss, Karl Heinz, Bjelakovic, Milica, Bjelakovic, Goran, Klingenberg, Sarah Louise, Liu, Jian Ping, Nikolova, Dimitrinka, Koretz, Ronald L, Gluud, Christian. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;9(9):CD012143.
2. Ahmed H, Elgebaly A, Abushouk AI, Hammad AM, Attia A, Negida A. Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir with and without ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *Antiviral therapy*. 2017;22(5):369-379.
3. Alavian S.M., Rezaee-Zavareh M.S.. Daclatasvir-based treatment regimens for hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Hepatitis Monthly*. 2016;16(9):e41077.
4. Bansal S, Singal AK, McGuire BM, Anand BS. Impact of all oral anti-hepatitis C virus therapy: A meta-analysis. *World journal of hepatology*. 2015;7(5):806-13.
5. Bath RM, Doering BE, Nailor MD, Goodlet KJ. Pharmacotherapy-Induced Hepatitis B Reactivation Among Patients With Prior Functional Cure: A Systematic Review. *The Annals of pharmacotherapy*. 2019;53(3):1060028018800501.
6. Berden FA, Aaldering BR, Groenewoud H, IntHout J, Kievit W, Drenth JP. Identification of the Best Direct-acting Antiviral Regimen for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017;15(3):349-359.
7. Borba HH, Wiens A, Steimbach LM, Perlin CM, Tonin FS, Pedroso ML, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Network meta-analysis of first- and second-generation protease inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1: efficacy based on RVR and SVR 24. *European journal of clinical pharmacology*. 2017;73(1):1-14.
8. Cabibbo G, Petta S, Barbàra M, Missale G, Virdone R, Caturelli E, Piscaglia F, Morisco F, Colecchia A, Farinati F, Giannini E, Trevisani F, Craxì A, Colombo M, Cammà C, ITA.LI.CA study group. A meta-analysis of single HCV-untreated arm of studies evaluating outcomes after curative treatments of HCV-related hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017;37(8):1157-1166.
9. Castro R, Crathorne L, Perazzo H, Silva J, Cooper C, Varley-Campbell J, Marinho DS, Haasova M, Veloso VG, Anderson R, Hyde C. Cost-effectiveness of diagnostic and therapeutic interventions for chronic hepatitis C: a systematic review of model-based analyses. *BMC medical research methodology*. 2018;18(1):53.
10. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, Karlberg J, Lau G. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2017;66(1):13-26.
11. Chen K, Lu P, Song R, Zhang J, Tao R, Wang Z, Zhang W, Gu M. Direct-acting antiviral agent efficacy and safety in renal transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection: A PRISMA-compliant study. *Medicine*. 2017;96(30):e7568.

12. Chhatwal J, He T, Hur C, Lopez-Olivo MA. Direct-Acting Antiviral Agents for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection are Cost Saving. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017;15(6):827-837.e8.
13. Dall'Agata M, Gramenzi A, Biselli M, Bernardi M. Hepatitis C virus reinfection after liver transplantation: is there a role for direct antiviral agents?. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(28):9253-9260.
14. Dashti-Khavidaki S, Khalili H, Nasiri-Toosi M. Potential nephrotoxicity of sofosbuvir-based treatment in patients infected with hepatitis C virus: a review on incidence, type and risk factors. *Expert review of clinical pharmacology*. 2018;11(5):525-529.
15. Druyts E, Lorenzi M, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2015;108(4):299-306.
16. El Kassas M, Shimakawa Y, Ali-Eldin Z, Funk AL, Wifi MN, Zaky S, El-Raey F, Esmat G, Fontanet A. Risk of HBV reactivation with direct-acting antivirals against HCV: a cohort study from Egypt and meta-analysis of published data. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2018;38(12):2159-2169.
17. Fabrizi F, Lampertico P, Messa P. [Direct-acting antiviral agents, hepatitis C and dialysis: an update]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*. 2018;35(5).
18. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Annals of internal medicine*. 2017;166(6):637-648.
19. Fathi H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: a large-scale systematic review. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):722.
20. Ferreira VL, Tonin FS, Assis Jarek NA, Ramires Y, Pontarolo R. Efficacy of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A Systematic Review of All Randomized Clinical Trials. *Clinical drug investigation*. 2017;37(7):1-12.
21. Gimeno-Ballester V, Buti M, San Miguel R, Riveiro M, Esteban R. Interferon-free therapies for Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 3 Infection: A Systematic Review. *Journal of viral hepatitis*. 2017;24(11):904-916.
22. Guarino M, Viganò L, Ponziani FR, Giannini EG, Lai Q, Morisco F, Special Interest Group on Hepatocellular carcinoma and new anti-HCV therapies” of the Italian Association for the Study of the Liver. Recurrence of hepatocellular carcinoma after direct acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection: Literature review and risk analysis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2018;50(11):1105-1114.
23. He T, Lopez-Olivo MA, Hur C, Chhatwal J. Systematic review: cost-effectiveness of direct-acting antivirals for treatment of hepatitis C genotypes 2-6. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;46(8):711-721.
24. Jiang XW, Ye JZ, Li YT, Li LJ. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(28):3181-3191.

25. Kalafateli M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Pharmacological interventions for acute hepatitis C infection. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;12:CD011644.
26. Kao CC, Lin YS, Chu HC, Fang TC, Wu MS, Kang YN. Association of Renal Function and Direct-Acting Antiviral Agents for HCV: A Network Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2018;7(10).
27. Lampejo T, Agarwal K, Carey I. Interferon-free direct-acting antiviral therapy for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals: A literature review. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2018;50(2):113-123.
28. Lee LY, Tong CY, Wong T, Wilkinson M. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. *International journal of clinical practice*. 2012;66(4):342-55.
29. Martin MT, Deming P. Closing the Gap: The Challenges of Treating Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection. *Pharmacotherapy*. 2017;37(6):735-747.
30. Mieke H Lamers, Mark Broekman, Joost PH Drenth, Christian Gluud. Aminoadamantanes versus other antiviral drugs for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;6(6):CD011132.
31. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, Coppola N, Preda CM, Yeh ML, Tang LSY, Belperio PS, Wilson EM, Yu ML, Zeuzem S, Herrmann E, Vermehren J. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2018;3(3):172-180.
32. Mücke MM, Herrmann E, Mücke VT, Graf C, Zeuzem S, Vermehren J. Efficacy and safety of direct-acting antivirals for hepatitis C in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2019.
33. Nuño Solinís R, Arratibel Ugarte P, Rojo A, Sanchez Gonzalez Y. Value of Treating All Stages of Chronic Hepatitis C: A Comprehensive Review of Clinical and Economic Evidence. *Infectious diseases and therapy*. 2016;5(4):491-508.
34. Pascual-Argente N, Puig-Junoy J, Llagostera-Punzano A. Non-healthcare costs of hepatitis C: A systematic review. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2018;12(1):1-12.
35. Rich ZC, Chu C, Mao J, Zhou K, Cai W, Ma Q, Volberding P, Tucker JD. Facilitators of HCV treatment adherence among people who inject drugs: a systematic qualitative review and implications for scale up of direct acting antivirals. *BMC public health*. 2016;16(1):994.
36. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Anti-viral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(1):27-38.e4.
37. Singh S, Nautiyal A, Loke YK. Oral direct-acting antivirals and the incidence or recurrence of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Frontline gastroenterology*. 2018;9(4):262-270.
38. Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinstian A, Teerawattananon Y. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(12):e0145953.

39. Tamborini Permunian E, Gervaso L, Gerdes V, Moja L, Guasti L, Squizzato A. Direct-acting antiviral drugs for chronic hepatitis C and risk of major vascular events: a systematic review. *Internal and emergency medicine*. 2018;13(5):775-790.
40. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ. SVR12 is higher than SVR24 in treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon plus ribavirin. *Clinical epidemiology*. 2014;6(1):49-58.
41. Wang X, Liu F, Wei F, Ren H, Hu H. Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 6: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(6):e100128.
42. Wijarnpreecha K, Chesdachai S, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Efficacy and Safety of Direct-acting Antivirals in Hepatitis C Virus-infected Patients Taking Proton Pump Inhibitors. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2017;5(4):327-334.
43. Xue W, Liu K, Qiu K, Shen Y, Pan Z, Hu P, Peng M, Chen M, Ren H. A systematic review with meta-analysis: Is ribavirin necessary in sofosbuvir- based direct-acting antiviral therapies for patients with HCV recurrence after liver transplantation?. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2019;83:56-63.
44. Yang YM, Choi EJ. Efficacy and safety outcomes of sofosbuvir-based treatment regimens for hepatitis C virus-infected patients with or without cirrhosis from phase III clinical trials. *Therapeutics and clinical risk management*. 2017;13:477-497.
45. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):790-800.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (HCV* OR (Hepatitis AND C) OR "hepatitis-C" OR "hep C" OR "hep-C" OR NANBH OR (non-A AND Non-B) OR (C AND virus))
- #2 ((antivir* AND direct*) OR DAAs OR DAA)
- #3 #1 AND #2