



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 o no cirróticos ¿Se debe “realizar tratamiento con antivirales directos (AAD) durante 8 semanas” en comparación a “realizar tratamiento con AAD durante 12 semanas”?

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

Población: Personas con hepatitis C crónica cirróticos o no cirróticos.

Intervención: Realizar tratamiento con antivirales directos (AAD) durante 8 semanas.

Comparación: Realizar tratamiento con AAD durante 12 semanas.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, morbilidad hepática, calidad de vida, eventos adversos totales, 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 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 compare el uso de antivirales, o esquemas de antivirales, por períodos diferentes de duración (no se restringió la búsqueda a tipos específicos de antivirales o esquemas, con el fin de no perder revisiones posiblemente relevantes) . Se identificaron tres revisiones sistemáticas que incluyeron 22 estudios primarios, de los cuales 17 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Diferentes duraciones del tratamiento con antivirales para hepatitis C crónica](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	3 [1-3]
Estudios primarios	17 ensayos aleatorizados [4-20], 5 estudios observacionales [21-25]

Selección de la evidencia

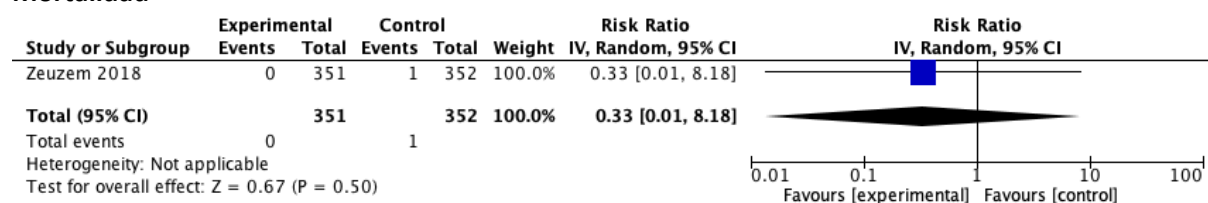
En la selección de los estudios, no se consideraron aquellos en los cuales el tratamiento se acorta o alarga dependiendo de la respuesta virológica luego de un periodo determinado, ni tampoco los que comparan antivirales o esquemas diferentes. Luego de analizar la matriz de evidencia, se concluyó que sólo un ensayo es relevante [9], ya que el resto de los estudios evaluaron el uso de esquemas o antivirales diferentes[4-8, 10-25].

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que ninguna revisión sistemática entrega un estimador del efecto para los desenlaces de interés. Por lo tanto, se decidió hacer el análisis necesario para construir la tabla de resumen de resultados directamente a partir de lo reportado por el estudio [9].

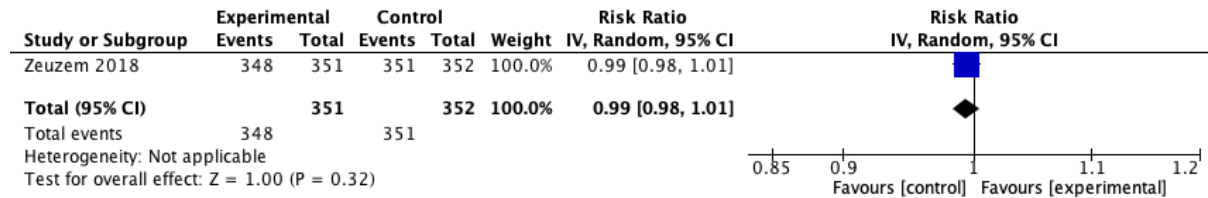
Metanálisis

Mortalidad



¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

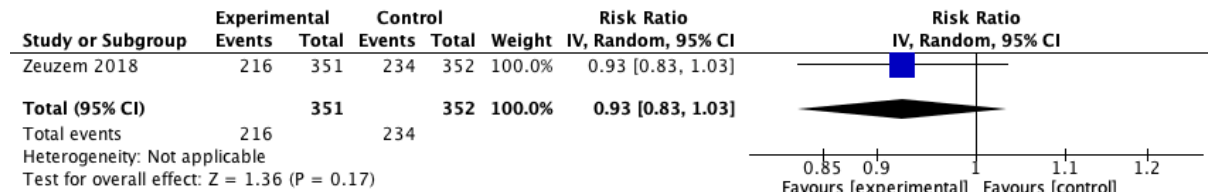
Respuesta virológica sostenida (evidencia indirecta para morbilidad asociada a hepatitis C)



Eventos

adversos

totales



Eventos adversos serios

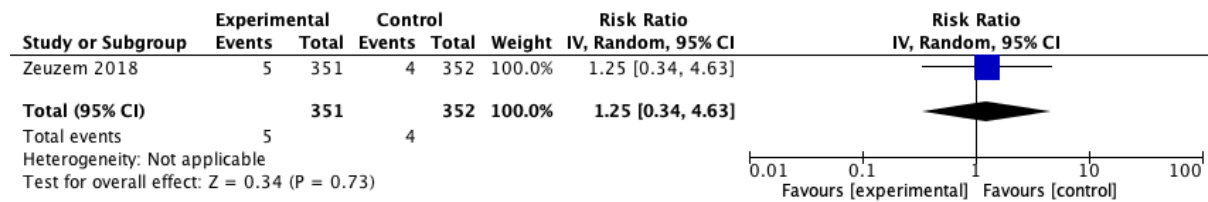






Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ANTIVIRALES DIRECTOS DURANTE 8 SEMANAS EN PERSONAS CON HEPATITIS C						
Pacientes	Personas con hepatitis C crónica cirróticos o no cirróticos.					
Intervención	Realizar tratamiento con antivirales directos (AAD) durante 8 semanas.					
Comparación	Realizar tratamiento con antivirales directos (AAD) durante 12 semanas.					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON AAD por 12 semanas	CON AAD por 8 semanas	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,33 (0,01 a 8,18) -- 1 ensayo/703 pacientes [9]	3 por 1000	1 por 1000	Diferencia: 2 menos (3 menos a 20 más)	 Muy baja	Realizar tratamiento con AAD durante 8 semanas comparado con 12 semanas en pacientes con hepatitis C podría disminuir la mortalidad. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Morbilidad hepática***	No se encontraron estudios que evalúen morbilidad hepática. Sin embargo, se identificó evidencia indirecta: Un ensayo [9] con 703 pacientes reportó un RR 0,99 (IC 95% 0,98 a 1,01) para el desenlace respuesta virológica sostenida.				 Moderada	Realizar tratamiento con AAD durante 8 semanas comparado con 12 semanas en pacientes con hepatitis C probablemente tiene poco impacto en morbilidad hepática.
Calidad de vida	No fue medido o reportado por los estudios.				--	--
Efectos adversos totales****	RR 0,93 (0,83 a 1,03) -- 1 ensayo/703 pacientes [9]	665 por 1000	618 por 1000	Diferencia: 47 menos (113 menos a 20 más)	 Baja	Realizar tratamiento con AAD durante 8 semanas comparado con 12 semanas en pacientes con hepatitis C podría disminuir la tasa de eventos adversos totales como dolor de cabeza, fatiga y dolor abdominal, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos serios****	RR 1,25 (0,34 a 4,63) -- 1 ensayo/703 pacientes [9]	11 por 1000	14 por 1000	Diferencia: 3 más (8 menos a 41 más)	 Moderada	Realizar tratamiento con AAD durante 8 semanas comparado con 12 semanas en pacientes con hepatitis C probablemente tiene poco impacto en la tasa de efectos adversos serios.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.// RR: Riesgo relativo// GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

*El riesgo **CON AAD por 12 semanas** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON AAD por 8 semanas** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

**Seguimiento a 3 meses.

***El desenlace morbilidad asociada a hepatitis C se refiere a la ocurrencia de desenlaces como cirrosis hepática o trasplante hepático. La respuesta virológica sostenida se definió como ausencia cuantificable de ARN de VHC postratamiento a las 12 semanas de seguimiento.

****Efectos adversos tales como dolor de cabeza, fatiga, dolor abdominal, entre otros. En los efectos adversos serios, los principales fueron alteraciones de pruebas hepáticas.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que en el ensayo no está claro el ocultamiento de la secuencia de aleatorización y no fue ciego. En el caso de los desenlaces morbilidad y eventos adversos serios se decidió no disminuir la certeza de la evidencia, ya que de no haber existido sesgo se podría esperar una conclusión aún más concordante con lo observado.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente. En el caso de mortalidad, se decidió disminuir dos niveles por pocos eventos (1 en el grupo control)

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que la respuesta virológica corresponde a un desenlace sustituto.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

REFERENCIAS

1. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell E, Fu R. Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. 2012;
2. Slavenburg S, Weggelaar I, van Oijen MG, Drenth JP. Optimal length of antiviral therapy in patients with hepatitis C virus genotypes 2 and 3: a meta-analysis. *Antiviral therapy*. 2009;14(8):1139-48.
3. Wang X, Fan X, Deng H, Zhang X, Zhang K, Li N, Han Q, Lv Y, Liu Z. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotypes 1-6 infection: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2019;
4. Andriulli A, Cursaro C, Cozzolongo R, Iacobellis A, Valvano MR, Mangia A, Minerva N, Bacca D, Stanzione M, Scuteri A, Montalto G, Andreone P. Early discontinuation of ribavirin in HCV-2 and HCV-3 patients responding to Peg-interferon alpha-2a and ribavirin. *Journal of viral hepatitis*. 2009;16(1):28-35.
5. Bonardi, R., Manca, A., Tabone, M., Mattalia, A., Rizzetto, M.. The efficacy of a 12 weeks course of pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN) and ribavirin (RBV) is similar to a standard 24 weeks course, regardless of basal viremic level. 12th ISHVLD. Published in: *Journal of Clinical Virology*. 2006;36:S138.
6. CERTAIN-1 - substudy 1. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, Kawakami Y, Sato K, Atarashi T, Naganuma A, Watanabe T, Eguchi Y, Yoshiji H, Seike M, Takei Y, Kato K, Alves K, Burroughs M, Redman R, Pugatch DL, Pilot-Matias TJ, Krishnan P, Oberoi RK, Xie W, Kumada H. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(4):557-565.
7. CLEO trial. Mecenate F, Pellicelli AM, Barbaro G, Romano M, Barlattani A, Mazzoni E, Bonaventura ME, Nosotti L, Arcuri P, Picardi A, Barbarini G, D'Ambrosio C, Paffetti A, Andreoli A, Soccorsi F, Club Epatologi Ospedalieri (CLEO) Group. Short versus standard treatment with pegylated interferon alfa-2A plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3: the cleo trial. *BMC gastroenterology*. 2010;10:21.
8. Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, Reichard O, Myrvang B, Sundelöf B, Ritland S, Hellum K, Frydén A, Florholmen J, Verbaan H, North-C Group. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008;47(1):35-42.
9. ENDURANCE-1. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, Asselah T, Bourlière M, Ruane PJ, Wedemeyer H, Pol S, Flisiak R, Poordad F, Chuang WL, Stedman CA, Flamm S, Kwo P, Dore GJ, Sepulveda-Arzola G, Roberts SK, Soto-Malave R, Kaita K, Puoti M, Vierling J, Tam E, Vargas HE, Bruck R, Fuster F, Paik SW, Felizarta F, Kort J, Fu B, Liu R, Ng TI, Pilot-Matias T, Lin CW, Trinh R, Mensa FJ. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *The New England journal of medicine*. 2018;378(4):354-369.
10. ENDURANCE-3. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, Asselah T, Bourlière M, Ruane PJ, Wedemeyer H, Pol S, Flisiak R, Poordad F, Chuang WL, Stedman CA, Flamm S, Kwo P, Dore GJ, Sepulveda-Arzola G, Roberts SK, Soto-Malave R, Kaita K, Puoti M, Vierling J, Tam E, Vargas HE, Bruck R, Fuster F, Paik SW, Felizarta F, Kort J, Fu B, Liu R, Ng TI,

- Pilot-Matias T, Lin CW, Trinh R, Mensa FJ. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *The New England journal of medicine*. 2018;378(4):354-369.
11. Farooqi JI, Farooqi RJ. Conventional interferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *Asian Pacific Digestive Week*. Kobe, Japan. 2007;:Abstract 218.
 12. Hadziyannis,SJ, Sette,H, Morgan,TR, Balan,V, Diago,M, Marcellin,P, Ramadori,G, Bodenheimer,H, Bernstein,D, Rizzetto,M, Zeuzem,S, Pockros,PJ, Lin,A, Ackrill,AM, null. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of internal medicine*. 2004;140(5):346-355.
 13. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Färkkilä M, Buhl MR, Mørch K, Dhillon AP, Alsö A, Hellstrand K, Westin J, Norkrans G, NORDynamIC Study Group. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008;47(6):1837-45.
 14. MAGELLAN-1. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hézode C, Felizarta F, Reindollar RW, Gordon SC, Pianko S, Fried MW, Bernstein DE, Gallant J, Lin CW, Lei Y, Ng TI, Krishnan P, Kopecky-Bromberg S, Kort J, Mensa FJ. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2018;67(4):1253-1260.
 15. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annesse M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *The New England journal of medicine*. 2005;352(25):2609-17.
 16. Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, Buggisch P, Rössle M, Hinrichsen H, Merican I, Ilan Y, Mauss S, Abu-Mouch S, Horban A, Müller TH, Welsch C, Chen R, Faruqi R, Pedicone LD, Wedemeyer H. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2011;55(3):554-63.
 17. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, Shafran SD, Barange K, Lin A, Soman A, Zeuzem S, ACCELERATE Investigators. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *The New England journal of medicine*. 2007;357(2):124-34.
 18. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;129(2):522-7.
 19. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, Chiu CF, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut*. 2007;56(4):553-9.
 20. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P, PEGASYS Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1724-32.
 21. CERTAIN-2. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, Atsukawa M, Naganuma A, Notsumata K, Osaki Y, Nakamuta M, Takaguchi K, Saito S, Kato K, Pugatch D, Burroughs M, Redman R, Alves K, Pilot-Matias TJ, Oberoi RK, Fu B, Kumada H. Efficacy and

- safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2018;67(2):505-513.
22. CERTAIN-1 substudy 2. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, Atsukawa M, Naganuma A, Notsumata K, Osaki Y, Nakamuta M, Takaguchi K, Saito S, Kato K, Pugatch D, Burroughs M, Redman R, Alves K, Pilot-Matias TJ, Oberoi RK, Fu B, Kumada H. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2018;67(2):505-513.
 23. EXPEDITION-2. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF, Soto-Malave R, Flisiak R, Bhagani S, Sherman KE, Shimonova T, Ruane P, Sasadeusz J, Slim J, Zhang Z, Samanta S, Ng TI, Gulati A, Kosloski MP, Shulman NS, Trinh R, Sulkowski M. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;67(7):1010-1017.
 24. SURVEYOR-I. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, Felizarta F, Sulkowski MS, Gane E, Maliakkal B, Overcash JS, Gordon SC, Muir AJ, Aguilar H, Agarwal K, Dore GJ, Lin CW, Liu R, Lovell SS, Ng TI, Kort J, Mensa FJ. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2017;67(2):263-271.
 25. SURVEYOR-II. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, Colombo M, Calinas F, Aguilar H, de Ledinghen V, Mantry PS, Hezode C, Marinho RT, Agarwal K, Nevens F, Elkhashab M, Kort J, Liu R, Ng TI, Krishnan P, Lin CW, Mensa FJ. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(3):417-426.

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* OR DAAs OR DAA)
- #3 #1 AND #2