

Plan de Salud del Gobierno (PSG) - Vital Oficina de Planificación y Estadísticas		
Policy: Política para el manejo de los pacientes diagnosticados con Hepatitis-C crónica		
Number of Policy: AC-OPCAC-2020-P001	Effective Date: 26 de Marzo de 2020	Number of Pages: 51
Approved By: Jorge F. Galva, JD, MHA. Signature: _____ Date: _____ Executive Director		
Reference: Normative Letter 20-0326 – Mavyret Inclusion in Drug Coverage Formulary Contract 7.5.12 – Pharmacy Services		

PROPÓSITO:

Establecer un protocolo uniforme para la cubierta de condición especial bajo Plan Vital para el manejo y tratamiento de los pacientes con el virus de la Hepatitis C Crónica (HCV). El objetivo final del tratamiento es curar en la mayoría de los casos los pacientes beneficiarios del Plan de Salud del Gobierno de PR (GHP) por sus siglas en inglés. Con el tratamiento se pretende eliminar el virus de Hepatitis C de nuestra población, medible por la respuesta virológica al tratamiento. El tratamiento durante los estadios o etapas tempranas de la infección ayudaría a preservar la función del hígado, evitar que progrese la enfermedad, reducir la incidencia de Cáncer hepatocelular y en última instancia la muerte prematura del paciente. También se espera reducir la necesidad de recurrir a trasplantes de hígado como tratamiento extraordinario en los pacientes con daño grave e irreversible de la función hepática. En los casos de pacientes post trasplantados, la expectativa es eliminar del paciente, el virus de Hepatitis C que afectará indudablemente al nuevo hígado u órgano trasplantado de no ser adecuadamente tratada la HCV.

INTRODUCCIÓN:

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa producida por el virus de hepatitis C (HCV) Este es un virus RNA monofilamento (single strand) de la familia de los flaviviridae.

De acuerdo al Centers for Disease Control and Prevention (CDC), se han identificado al menos seis genotipos distintos del virus de HCV y sobre 50 subtipos.

AL referirse a genotipos, se refiere a mutaciones genéticas encontradas en la cadena de RNA y que nos sirve para identificar la cepa del HCV.

Los distintos genotipos de HCV y subtipos tienen diferentes distribuciones a través del mundo.

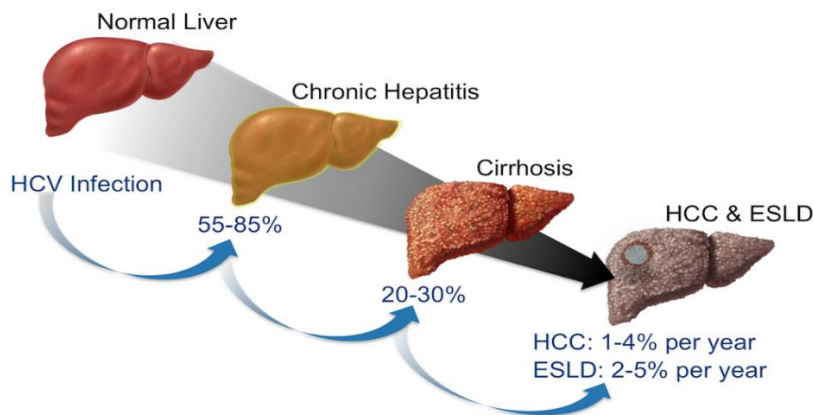
Genotipos 1,2 y 3 está distribuidos en el mundo entero. El 4 es más frecuente en el medio oriente, Egipto y países de África central. El 5 está representado exclusivamente en África del Sur, y el 6 en el sudeste asiático.

En los Estados Unidos el Genotipo 1 representa casi el 75% de los identificados, los demás son el tipo 2 y 3.

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE HEPATITIS (HCV) ^{1,2}

En etapas tempranas o agudas de la enfermedad (hepatitis C aguda) que se refiere a los primeros seis (6) meses post contagio o infección pudiera producir síntomas que incluyen fatiga, pérdida de apetito, náuseas, fiebre, molestias abdominales inespecíficas y dolor muscular y articular.

La HCV aguda puede tener una resolución espontánea en un 20-35% de los afectados.



¹ Veterans' Health Administration; May 2017

² Ver anejo 1

HCC corresponde a Hepato Celular Carcinoma en inglés y ESLD a Enfermedad hepática terminal o End Stage Liver Disease. Aproximadamente, un 55-85% de las personas infectadas con Hepatitis C desarrollarán enfermedad crónica.³ Los factores que se relacionan con la eliminación virológica de la infección aguda suelen ser:

- edad temprana al infectarse,
- mujer
- raza
- genotipo L28BF e
- infección aguda sintomática.

Un 20-30% de las personas que desarrollan Hepatitis C crónica, progresarán a estadios de cirrosis hepática.

Es difícil predecir aquellos pacientes que desarrollaran fibrosis y progresión a cirrosis en etapas tempranas de la enfermedad, sin embargo, hay ciertos factores que nos pueden ayudar, entre otros:

- 1- Infectarse con Hepatitis C a edad adulta (a mayor edad de infección, mayor posibilidad de progresión).
- 2- Varones
- 3- usuario de alcohol moderado a severo⁴
- 4- coinfección con HIV o Hepatitis B
- 5- hígado graso, y
- 6- Resistencia a la insulina.

Existe entre 1-4% de riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en los pacientes con Hepatitis C que progresaron a cirrosis hepática. Se sabe que hoy en día es posible prevenir estas complicaciones, con el tratamiento de los nuevos fármacos, que logran una cura virológica de

³ Thornton, K. (2018, May 31). National History of Hepatitis C Infection. Hepatitis C Online. (University of Washington). www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/initial-evaluation-chronic/core-concept/all.

⁴CDC Alcohol y Salud Publica: En los hombres, ingesta de alcohol fuerte se define como el consumo de 15 o más tragos por semana. En la mujer se define como el consumo de ocho (8) o más tragos semanales.

hasta un 95% de los pacientes con Hepatitis C. Hoy en día, la infección por HCV es la primera causa de trasplantes de hígado.

Mecanismos de Transmisión:

HCV es un patógeno que se transmite por exposición a sangre, derivados y fluidos corporales. Entre los modos observados de transmisión figuran: uso de agujas o jeringuillas no estériles, perforaciones corpóreas (body piercing), tatuajes (tattooing), compartir artículos o utensilios de higiene personal (tijeras y/o cortadores de uñas, navajas de afeitar). También el recibir transfusiones de sangre con sangre infectada, y más raramente por contacto sexual, y transmisión de madres a hijos durante el parto.

A la fecha de hoy no existen vacunas disponibles para la prevención de esta enfermedad y la única prevención posible es evitar conductas como algunas de las antes mencionadas. Es conocido que se está trabajando arduamente para lograr una vacuna para la prevención de esta enfermedad.

Sabemos que es más frecuente en:

- Hombres, sobre el 60% de los pacientes diagnosticados.
- Baby boomers: Hay mayor riesgo de tener la enfermedad aquéllos que nacieron entre 1945 y 1965.
- Un alto porcentaje de casos tienen o han tenido historial de uso de drogas intravenosas o por vía nasal.
- Cerca de un 50% de los casos diagnosticados tienen algún tatuaje.

Se conoce que la manera más frecuente de transmisión del virus es por exposición a sangre infectada, principalmente transfusión de sangre⁵ y/o uso de drogas intravenosas. Se sabe que mientras más frecuente y más tiempo la persona haya usado o se encuentre usando drogas intravenosas, mayor la posibilidad de que esté infectado. En cuanto a la transmisión sexual de Hepatitis C, hay diferentes opiniones. Es mucho menos frecuente la transmisión entre parejas

⁵ Esta vía de transmisión es cada vez más rara, ya que los bancos de sangre han tomado medidas amplias para cernir la sangre y sus derivados.

monógamas. La probabilidad de transmisión sexual de HCV aumenta en las siguientes circunstancias:

Múltiples parejas sexuales durante la vida

Sexo rudo y sexo anal.

Historial de enfermedades de transmisión sexual

HIV

Tener sexo sin protección con trabajadores/as sexuales o con usuario/a de drogas intravenosas

Otros modos de transmisión:

Según el CDC, el uso de Drogas intravenosas es el causante de cerca del 60% de las infecciones por HCV; otras vías conocidas de transmisión ocasionan el 20-30% de los casos de HCV sin embargo hay un 10% de infectados con HCV en los que no se sabe certeramente el modo o vía de transmisión. Se menciona transmisión vertical, transmisión parenteral por procedimientos médicos y dentales; esto es cada vez más raro desde que está disponible las pruebas de detección de Hepatitis C; y el uso de las protecciones universales.

No hay data concluyente que apunte que el uso de cocaína intranasal, el tatuarse o la práctica de perforaciones corporales (piercing) sea un factor de riesgo por el mero procedimiento. Se cree que en estos casos se debe a pobre higiene o falta de técnicas adecuadas de esterilización.

NOTAS SOBRE LA HEPATITIS C AGUDA

La Hepatitis C aguda se define como el período de los seis (6) meses subsiguientes a la infección o exposición al virus de hepatitis C.

Como se ha mencionado anteriormente un 20-35% de los casos se curan y estos pacientes nunca desarrollan Hepatitis C crónica.

Tampoco requerirán tratamiento para la hepatitis C.

Para determinar que un paciente tuvo una infección por Hepatitis C aguda se requiere que se realicen pruebas de anticuerpos contra la Hepatitis C y de este ser positivo, se debe de hacer

entonces pruebas de carga viral o HCV RNA. De ser negativa esta segunda prueba, se considera que el paciente tuvo una infección aguda pero que resolvió espontáneamente.

Si se identifica carga viral entonces estaríamos ante un caso de hepatitis C crónica⁶.

PRUEBAS DE LABORATORIOS⁷ Y OTRAS PRUEBAS PARA ESTABLECER ESTADIOS Y CONDICIÓN HEPÁTICA EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN DE HEPATITIS C.

Algoritmo diagnóstico inicial recomendado⁸:

⁶ Source: CDC. Testing for HCV infection: An update of guidance for clinicians and laboratorians. MMWR 2013;62(18).

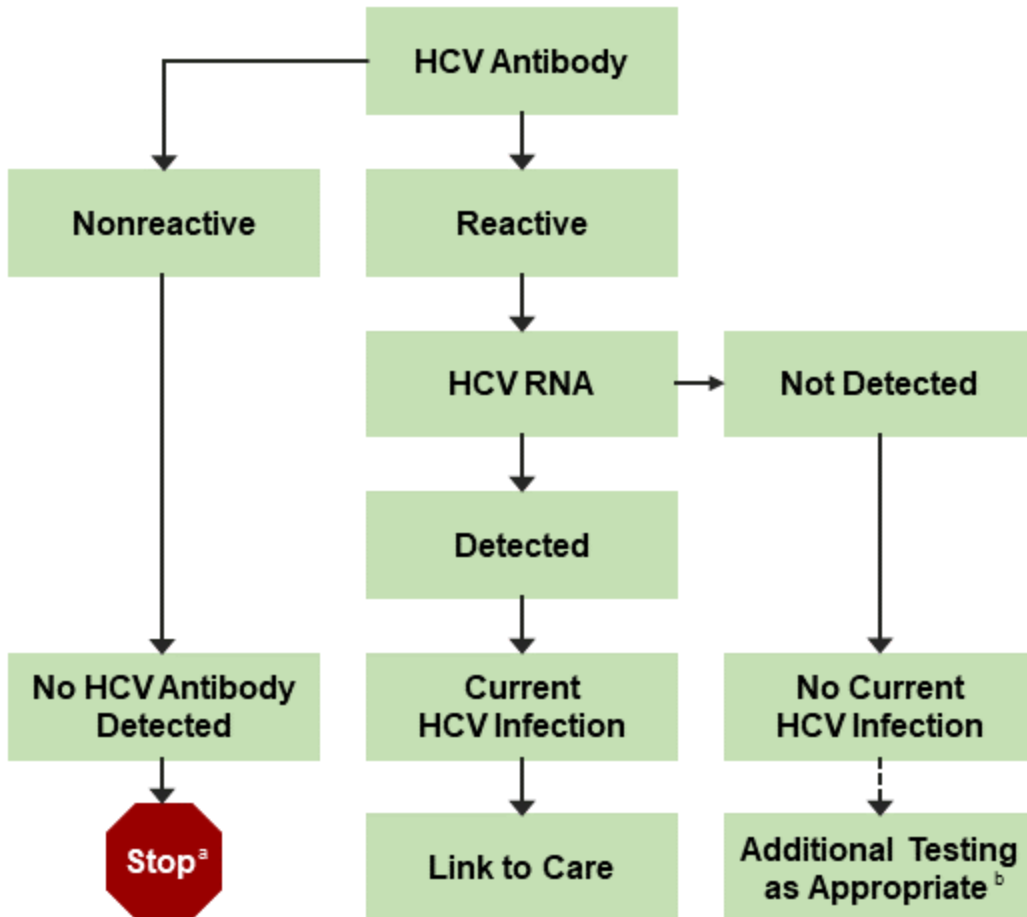
⁷ **Serologic assays: MEDSCAPE Hepatitis C Test Updated: Jul 29, 2019**

Author: Joel Schifter, MD; Chief Editor: Eric B Staros, MD

These tests detect antibodies to HCV (anti-HCV) and are used for screening and diagnosing HCV infection. Results are reported as anti-HCV positive or negative values. Three different assays are approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for clinical use, Abbott HCV enzyme immunoassay (EIA) 2.0 (Abbott laboratories), ORTHO HCV version 3.0 enzyme-linked immunoassay (ELISA) (Ortho-Clinical Diagnostics) and VITROS Anti-HCV assay (Ortho-Clinical Diagnostics). These tests have very high sensitivity and specificity for HCV detection (sensitivity of greater than 99%, specificity of 99% in immunocompetent patients).

A negative test is sufficient to exclude a diagnosis of chronic HCV infection in immune-competent patients. Those on hemodialysis and patients with immune deficiencies may have false-negative results, whereas false-positives may occur in patients with autoimmune disorders. [1, 2](#)

⁸ Según modificado por VA del algoritmo del CDC Source: CDC. Testing for HCV infection: An update of guidance for clinicians and laboratorians. MMWR 2013;62(18).



Interpretación		
Resultado	Interpretación	Acción ulterior
HCV Ab	no reactivo = negativo	
HCV Ab	reactivo = positivo	
HCV Ab Negativa	Nunca ha estado expuesto al virus de Hep. C.	Si el resultado de la prueba de anticuerpos es negativo (no reactivo), no se requiere acción ulterior. Si se sospecha de HCV aguda, se debe de ordenar, test para HCV RNA, ya que la prueba de anticuerpos puede que aún no haya convertido.

Interpretación

Resultado	Interpretación	Acción ulterior
HCV Ab Positiva	Indica exposición a HCV. Se debe Examinar para HCV RNA para determinar si es una Infección crónica o una que ha resuelto.	HCV Ab es positiva en HCV activa o en infección por HCV pasada y resuelta. También es posible que sea un falso positive. El próximo paso sería ordenar la prueba de HCV RNA para poder determinar que es una infección activa. Una prueba positiva para HCV Ab no tiene que repetirse en un futuro ya que permanecerá positiva siempre. También se mantendrá positiva luego de un tratamiento exitoso.

HCV Ab positivo y HCV RNA detectado	Infección por HCV activa. Si la infección ocurrió más de seis (6) meses antes. Estamos ante una infección crónica.	Hay que aconsejar al paciente y referirlo a un profesional calificado para tratar esta condición.
HCV Ab positivo y HCV RNA no detectado	No estamos ante una infección activa. El paciente se curó espontáneamente y no se convirtió en un paciente crónico o respondió adecuadamente al tratamiento.	No se requiere en la mayoría de los casos acción adicional o ulterior. Si hay dudas de un falso positive en la prueba de anticuerpos se debe de considerar repetirla usando una prueba de anticuerpos diferente.

Es conveniente ordenar lo que se denomina **HCV réflex testing**. Ya que, en estos casos, el laboratorio automáticamente realiza la prueba de HCV RNA en aquellos casos que la prueba de anticuerpos resultó positiva, evitando que el paciente tenga que repetir su visita al laboratorio y dilatar la angustia y el comienzo del tratamiento. En cuanto a la prueba de carga viral o HCV RNA, debe de realizarse siempre antes de comenzar el tratamiento, durante el tratamiento y unos tres

(3) meses posteriores al tratamiento, para poder determinar si la respuesta es o ha sido adecuada y si se ha logrado una cura viral luego del tratamiento.

Prueba de HCV RNA o carga viral:

Este tipo de prueba usa técnicas de amplificación de RNA como pueden ser PCR (**P**olymerase **C**hain **R**eaction) TMA (**T**ranscription **M**ediated **A**mplification) y bDNA (Branched chain DNA) El Resultado se expresa en unidades internacionales / mL (IU/mL).

Resultado de prueba de HCV RNA	Interpretación
Cantidad viral cuantificable	Infección por HCV activa
“Detectada”	Cuando se detecta HCV, pero las cantidades de UI son muy bajas para ser cuantificadas adecuadamente. Es un indicio de una carga viral extremadamente baja.
"<12 IU/mL" o "<15 IU/mL" o "<25 IU/mL" Todos estos resultados son inferiores a los limites bajos de cuantificación “LLOC” por sus iniciales en ingles.	HCV RNA no es detectable. No se detecta virus en el suero del paciente.

Prueba de identificación de Genotipos.

Se conocen al menos seis genotipos diferentes del HCV, que se denominan del 1-6. Además, se han reconocido al menos 50 subtipos que se denominan con letras en minúsculas, ej. 1a, 1b, y así subsecuentemente. La identificación del genotipo es importante ya que es esencial para escoger el mejor tratamiento y predecir la respuesta al mismo.

Pruebas de resistencia HCV o HCV Resistance Testing (RAV testing)

Resistance Associated Variants (RAVs) Se refiere a mutaciones que pueden ocurrir en las enzimas que son blanco de la acción de los medicamentos conocidos como antivirales de acción directa (DAA) según sus siglas en inglés. Esta prueba de RAV se debe de realizar en todo aquel paciente que ha sido tratado previamente y que el tratamiento ha fallado y que se requiera usar otro medicamento DAA en el retratamiento.

Pruebas de evaluación para gradación y estimado de grado de fibrosis del hígado en Hepatitis C:

La fibrosis es una lesión cicatricial que ocurre en un hígado sometido a inflamación crónica, por una acumulación de proteínas y colágeno extracelular. En etapas iniciales se denomina fibrosis y cuando ésta progresa se llega al estadio más avanzado, denominándose entonces cirrosis.

La progresión de la fibrosis es variable y se han identificados varias condiciones que propenden a la progresión. No todos los pacientes con HCV desarrollan fibrosis, y otros con ciertos grados de fibrosis no continúan su progresión. En los que se manifiesta progresión, el ritmo de esta también es variable. En algunos pacientes la progresión inicial es lenta, tomando unos 20 años y en otros es más acelerada.

Entre las variables asociadas a progresión de la fibrosis están:

- Varón
- Transplantado
- Genotipo HCV 3
- Coinfección con HIV
- HCV-HIV coinfection
- Coinfección con Hepatitis B
- Tiempo de duración de la enfermedad
- Sobrecarga de hierro.
- Ingesta de alcohol fuerte (moderada a severa)⁹
- Obesidad
- Diabetes descontrolada

⁹ CDC Alcohol y Salud Publica: En los hombres, ingesta de alcohol fuerte se define como el consumo de 15 o más tragos por semana. En la mujer se define como el consumo de ocho (8) o más tragos semanales.

- Dislipidemia
- Niveles altos de HBV RNA
- Presencia de antígeno e de Hepatitis B
- Tratamiento previo de HBV o de HCV
- Fumar
- Causa o vía de infección

El conocer el grado de fibrosis es esencial para conocer el pronóstico y la cantidad de daño hepático. Una progresión rápida de fibrosis nos ayuda a predecir la evolución hacia cirrosis. La severidad de la condición hepática nos ayuda a determinar la urgencia del tratamiento en los casos de HCV.

Determinación o pruebas para diagnóstico de fibrosis¹⁰:

- I- Invasivas: Biopsias¹¹
- II- No Invasivas¹²:

A) PRUEBAS DE SANGRE

- 1) FibroSure[®] Consiste en una prueba de sangre donde se miden seis marcadores bioquímicos que se han asociado a fibrosis del hígado: alpha-2-macroglobulina, haptoglobina, GGT, apolipoproteína A1, bilirrubina total, y ALT. La puntuación o score se calcula utilizando una formula propietaria que combina el resultado de los seis marcadores, con la edad del paciente y el sexo.
Esta prueba es costosa. Es mejor para confirmar o excluir cirrosis, aunque no tan certera en la gradación de fibrosis.

¹⁰ Ver anejo 6 para resumen de utilidad de las pruebas.

¹¹ Ver anejo 3 para indicaciones y recomendaciones para biopsia hepática.

¹² Ver anejo 4

- 2) APRI Es el relación o razón entre el AST y el conteo plaquetario. Nos sirve para evaluar el riesgo de progresión de la fibrosis. No nos dice nada en cuanto al estadio de fibrosis. Su ventaja estriba en que es conveniente, de bajo costo, y se utilizan pruebas de laboratorios comunes.
- 3) FIB-4 Similar al APRI con una variable añadida que es la edad para predecir cirrosis. Ofrece las mismas ventajas y tiene las mismas desventajas que el APRI.
- 4) Conteo de plaquetas. Un conteo de plaquetas de 140,000 a 155,000 cel/L se ha asociado a cirrosis con una especificidad de 87% y una sensibilidad de 78%.

B) IMAGENES¹³

- 1) Transient Elastography (FibroScan®). Es una prueba de sonografía que mide la elasticidad mediante la propagación de una onda ultrasonora que se transmite por el hígado. Mientras mayor rigidez del tejido hepático, la onda se mueve más rápido. Se expresa en kilopascales (kPa). El valor normal es de unos 5kPa.

Las ventajas son: Resultados rápidos, altamente precisa, no invasiva, reproducible y relativamente fácil de realizar y entrenar a los técnicos. Sus desventajas es que requiere de equipos especiales, moderadamente costosa y poco precisa en pacientes obesos.

En pacientes con HCV el valor para diagnosticar cirrosis es de 11-14kPa.

Consideramos la prueba de elección para el diagnóstico de fibrosis en Puerto Rico en estos momentos.

- 2) ARFI Acoustic Radiation Force Impulse. Muy similar a la Elastografía, pero utiliza otro método para generar las ondas. Resultados, costo y ventajas son similares.

¹³ Ver anejo 5

DETERMINACION DE ESTADIOS DE FIBROSIS

La gradación de la fibrosis se mide por varias modalidades. En todas se mide el grado de inflamación y el grado de actividad. Algunos son:

- 1- Knodell score. Histological Activity Index (HAI), Tiene cuatro (4) estadíos de fibrosis.
- 2- METAVIR score¹⁴. Se describen cinco (5) estadíos de fibrosis de F0 a F4.
- 3- Ishak score (modified Knodell score) Se identifican seis (6) estadíos de fibrosis

TRATAMIENTO

Actualmente se ha avanzado significativamente en el tratamiento de HCV.

El tratamiento con interferón y otros compuestos servían para modular una respuesta inmunológica. Los medicamentos más recientes denominados como Antivirales de Acción Directa o DAA por sus iniciales del inglés se dirigen directamente contra algunas proteínas del virus e impiden su replicación, sin embargo, es el sistema inmune de la persona afectada la que ha de encargarse de erradicar o expulsar el virus de las células, por lo que la respuesta al tratamiento y el mismo tratamiento debe de ser evaluado a la luz de otras condiciones e individualizarse tomando en cuenta:

- Cantidad de carga viral en la sangre

¹⁴ METAVIR scoring system

A system used to assess inflammation and fibrosis by histopathological evaluation of a liver biopsy of patients with hepatitis C. The grade indicates the activity or degree of inflammation, and the stage represents the amount of fibrosis or scarring.

Activity grade

- A0—No activity.
- A1—Mild activity.
- A2—Moderate activity.
- A3—Severe activity.

Fibrosis stage

- F0—No fibrosis.
- F1—Portal fibrosis without septa.
- F2—Portal fibrosis with few septa.
- F3—Numerous septa without cirrhosis.
- F4—Cirrhosis.

- Severidad del daño hepático antes de comenzar el tratamiento.
- Estado y condición del Sistema inmune (inmunocomprometidos), uso de medicamentos (cortisona), coinfección con el Virus de inmunodeficiencia adquirida (HIV); Trasplantados; Embarazo.
- Edad
- Raza/etnicidad
- Uso/Abuso de alcohol concomitante
- Respuesta a tratamientos previous

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Para establecer los criterios de inclusión, necesitamos tomar en cuenta el propósito social, epidemiológico y médico del tratamiento de esta condición.

Desde el punto de vista social, y como una sociedad madura debemos ayudar a nuestros hermanos enfermos, para de esta manera reducir su carga emocional, dependencia y provocar la rehabilitación en los casos que esto sea posible.

Epidemiológicamente, estamos ante una epidemia que conlleva alto grado de preocupación. Hoy en día sabemos que es posible eliminar el virus de la mayoría de nuestra población. Hacia esa meta se encaminan las medidas federales y de los estados y territorios de Estados Unidos. Con el advenimiento de la cura con los nuevos medicamentos sabemos que es posible.

Se menciona que es posible eliminar la Hepatitis C en un período de diez (10) años.

El costo en servicios de salud, falta de productividad, manejo, tratamiento (incluyendo trasplantes) y otras complicaciones es exorbitante.

Desde el punto de vista salubrista, es una enfermedad que ocasiona graves trastornos de salud, complicaciones serias y en última instancia una muerte prematura en pacientes afectados. Se procura mejorar en lo posible la calidad de vida de los pacientes.

Para lograr todo lo anterior es necesario que se establezca un mecanismo que no sea limitante para el acceso de estos pacientes para recibir servicios, pero asegurándonos que el tratamiento es adecuado y efectivo.

Los criterios de inclusión son:

1. El paciente tiene un diagnóstico positivo por HCV RNA con títulos Cuantitativos y Genotipo.
2. El paciente reúne los criterios de edad y otras condiciones según el inserto de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el producto a ser utilizado. La edad establecida a la fecha de emisión de este protocolo es de doce (12) años o más o > 45 kg¹⁵(99lbs.) de peso.
3. Certificación por el médico tratante de que el paciente es de bajo riesgo de Incumplimiento con el tratamiento.
4. **Documentación por el médico tratante que según su opinion y mejor conocimiento,** el paciente a ser tratado tiene una capacidad y comprensión adecuada del tratamiento al que va a ser sometido y está de acuerdo en cooperar y cumplir a cabalidad con el tratamiento incluyendo asistencia a citas, consejerías, manejo, referidos y adherencia al tratamiento de su condición de de su condición adictiva.

Los estados que han sido evaluados exitosamente no tienen el requisito de sobriedad en sus protocolos de tratamientos de HCV.

Uso de Drogas reciente o activamente no es una contraindicación para el tratamiento¹⁶.

- 5 El tratamiento se realizará completamente en la Jurisdicción del Estado Libre Asociado de Puerto Rico.
6. El paciente no tiene otra cubierta médica que cubra tratamientos de hepatitis C.
7. Pacientes en edad reproductiva deben de estar de acuerdo en utilizar método de control de la natalidad seguros, durante el curso de tratamiento y hasta un periodo de 6 meses posterior a la terminación de este.

¹⁵ El 30 de abril de 2019, la FDA aprobó el uso de Mavyret en adolescentes de 12 años o más o >45 kg de peso

¹⁶ Key Populations: Identification and Management of HCV in People Who Inject Drugs. AASLD and IDSA guidelines.

LIMITACIONES Y EXCLUSIONES:

1. Edad menor a la indicada por el inserto del medicamento aprobado por ASES para tratamiento.
2. No se cumplen con los criterios de cubierta arriba enunciados.
3. Tratamientos de HCV con DAA no se cubrirá en pacientes con una expectativa de vida corta, por condiciones comórbidas severas, como casos de cáncer terminal, condición severa cardíaca terminal entre otras.
4. Se ofrecerá **un tratamiento** como política general. En casos de reinfección el orden del tratamiento estará supeditado a que se termine el tratamiento adecuado de los demás afectados en espera del tratamiento, y pudiese verse limitado a dos (2) tratamientos de por vida por el momento.

De igual manera se tratarán aquéllos que suspendieron o faltaron al cumplimiento del tratamiento por problemas de conducta, abuso de alcohol o drogas intravenosas.

6. Pacientes con ciertas condiciones, hasta que estas sean tratadas y curadas o resueltas como:
 - a. Se encuentran ingiriendo medicamentos que están contraindicados o que pueden producir interacciones severas con el medicamento para HCV. como es el uso concomitante de **atanazavir, rifampin, carbamazepina, St. John's wort o efavirenz y otros estén documentados en el inserto del producto y en las guías de tratamiento como que se deben evitar.**
 - b. Embarazadas o en planes de quedar embarazadas. (el tratamiento en esta población no está recomendado debido a falta de data o información en cuanto a la seguridad de su uso durante el embarazo.)
 - c. Daño severo a ciertos órganos y no son candidatos a trasplantes del órgano afectado.
 - d. Presentan una enfermedad o trastorno medico significativo que pueda interferir con la capacidad para completar o cumplir con el tratamiento.
 - e. A juicio del médico tratante, no se podrá lograr erradicación del virus de HCV

por problemas de fallo de múltiples órganos; se encuentra en etapa de recibir tratamiento paliativo. Enfermedad pulmonar o y/o cardíaca severa, cáncer extrahepático con pocas probabilidades de curación.

f. Tiene un score o puntuación MELD < 20¹⁷ **y** una o más de las siguientes condiciones:

- . Condición cardiopulmonar que no puede ser corregida y que el riesgo es extremadamente alto.
- . Cáncer extrahepático y que a juicio del oncólogo no tiene pronóstico de curación.
- . Carcinoma hepatocelular con metástasis.
- . Colangiocarcinoma intrahepático.
- . Hemangiosarcoma
- . Sepsis descontrolada.

7. No se cubrirán o suministrarán reemplazo de medicamentos por alegada pérdida o robo de estos.
8. No se cubrirán tratamientos o medicamentos para estudios o situaciones no aprobadas por la FDA.
9. El médico tratante deberá someter además la evidencia de los criterios de inclusión anteriormente listados.

MEDICAMENTO DE ACCION ANTIVIRAL DIRECTA AUTORIZADO POR VITAL.

Glecaprevir/Pibrentasvir (Mavyret)

¹⁷ The Child-Pugh-Turcotte (CPT) classification system is a widely used and validated way to estimate prognosis in those with cirrhosis^[3].

Child-Pugh (Child-Pugh-Turcotte) Classification			
Criterion	Score 1 point	Score 2 points	Score 3 points
Serum albumin (g/L)	>35	28-35	<28
Serum bilirubin (total) ^[3]	<34 µmol/L (<2 mg/dL)	34-50 µmol/L (2-3 mg/dL)	>50 µmol/L (>3 mg/dL)
International Normalized Ratio (INR)	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Ascites	Absent	Controlled medically	Poorly controlled
Encephalopathy	Absent	Controlled medically	Poorly controlled

A score of 5-6 is class A (life expectancy 15-20 years); a score of 7-9 is class B (life expectancy 4-14 years); a score of 10-15 is class C (life expectancy 1-3 years). This aligns with a perioperative mortality (for abdominal surgery) of 10%, 30%, and 80% respectively.

La administración de drogas y alimentos aprobó en el mes de agosto 2017, el medicamento MAVYRET, segundo producto para tratamiento pan genotípico para combatir la Hepatitis C. Es una combinación de glecaprevir y pibrentasvir en dosis fija para el tratamiento de hepatitis C en adultos con infección por genotipos 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 sin cirrosis y con cirrosis compensada (Child-Pugh A). Se recomienda evaluar al paciente para identificar presencia del virus de la hepatitis B pues se ha documentado la reactivación de Hepatitis B en pacientes co-infectados con hepatitis B y C que comienzan en tratamiento con DAA.

En algunos casos esta reactivación de la hepatitis B ha provocado hepatitis fulminante, fallo hepático y muerte.

Mavyret se administra por vía oral, tres tabletas una vez al día con alimentos.

Para pacientes nuevos y tratamiento inicial (naive) y con cirrosis compensada (Child-Pugh A) el tratamiento es por 8 semanas. En pacientes previamente tratados y experimentados el tratamiento puede variar entre 8-16 semanas.

Las contraindicaciones para el uso de MAVYRET listado en la información de la FDA son:

1. Pacientes con disfunción hepática moderada o severa (Child-Pugh B o C).
2. Pacientes con evidencia de descompensación hepática previa.
3. Coadministración con atazanavir y rifampicina.

En los casos que se determine que existe una contraindicación absoluta para el uso de MAVYRET, se activará el mecanismo de excepción para los casos individuales. De igual manera, se activará dicho mecanismo en pacientes que se identifique que tienen infección por cepas de HCV resistentes al medicamento contratado y, documentadas con la prueba de resistencia a HCV o HCV Resistance Test (RAV test).

DESIGNACIÓN DE MÉDICO PRESCRIPTOR:

- (a)Infectólogos
- (b)Hepatólogos
- (c)Gastroenterólogos
- (d)Especialistas en trasplantes de hígado, riñón
- (e)Médicos especializados en tratamiento de pacientes de HIV certificados, que a su vez posean experiencia en el tratamiento y manejo de pacientes con Hep-C.

La ASES podrá evaluar la inclusión de otros médicos o especialistas en el futuro de entender que es necesario o apropiado para poder cumplir con las metas y objetivos del programa.

El médico prescriptor y tratante del paciente, tiene que ser un médico proveedor participante del Plan de Salud del Gobierno de Puerto Rico.**ACCESO A TRATAMIENTO:**

Una vez identificado el beneficiario con criterios de tratamiento para la hepatitis C crónica, será incluido en la Cubierta Especial de ASES (*Anejo 7 del contrato*), recayendo directamente en ASES los costos y gastos del **tratamiento farmacológico** del DAA a utilizarse; no afectando la capitación del IPA o médico primario. La inclusión en la Cubierta Especial **debe** ser solicitada por el médico primario o el especialista que diagnosticó la condición, una vez confirmado que es un paciente con hepatitis C crónica, es decir con pruebas de **HCV Antibody (Ab) positiva y HCV RNA detectada y cuantificada** y utilizando las formas apropiadas para inclusión en cubierta especial del Plan de Salud del Gobierno de Puerto Rico¹⁸. Cualesquiera pruebas posteriores para manejo, diagnóstico de resistencia, gradación de fibrosis, e identificación de cirrosis correrá por parte del MCO, según se establezca en la Cubierta Especial para esta condición. Se mantendrá el paciente en cubierta especial mientras dure el tratamiento activo y hasta seis (6) meses posteriores, luego de terminar el tratamiento cuándo debe de haberse realizado pruebas de carga viral subsiguiente y esté reportada como no detectable. En ese momento, el paciente revierte de condición especial

¹⁸ Ver referencia

a cubierta regular del Plan de Salud del Gobierno de PR. Cualquier cuidado de condición residual post tratamiento recaerá bajo la cubierta regular del paciente.

TRATAMIENTO INTEGRAL:

Se enfatiza lo importante de que el tratamiento sea integral y multidisciplinario, para educar al paciente según sus condiciones de riesgo, alimentación y protección.

- Personas infectadas con HCV deben de ser orientadas para que no compartan cepillos dentales, equipo dental o rasuradoras, tijeras y cortaúñas, y protegerse y cubrirse el área cuando existan lesiones o traumas que ocasionen sangrado.
- Personas usuarias de Drogas ilícitas, principalmente intravenosas, deben de orientarse y educarse para que asistan a tratamiento y mantengan abstinencia.
- En los usuarios de Drogas intravenosas que no deseen rehabilitarse, es necesario enfatizar que eviten compartir y usar jeringuillas o agujas usadas u otros materiales relacionados con el uso y administración de la sustancia.
- Orientarlos en el uso adecuado de jeringuillas y agujas estériles, así como enseñarles el procedimiento adecuado de limpieza del área donde se van a inyectar.
- Todo paciente con HCV debe de orientarse que no pueden ser donantes de sangre y considerar en la negativa el donar órganos o semen. (esto está bajo revisión con las nuevas modalidades de tratamiento con altos porcentajes de curación).
- Todo paciente diagnosticado con HCV debe de vacunarse (en caso necesario) contra: Hepatitis A. Hepatitis B y Neumococo.

SUMINISTRO O DESPACHO DEL MEDICAMENTO:

Se pre autorizará por el tiempo ordenado por el médico prescriptor autorizado, pero se suministrará el medicamento en cantidades de un (1) mes a la vez.

RECOMENDACIONES DE CERNIMIENTO DE LA POBLACIÓN A RIESGO DE ESTAR INFECTADA CON EL VIRUS DE HEPATITIS C:

Se sabe que cerca de un 50% de personas infectadas con hepatitis C, no han sido identificadas.

Para que un programa de eliminación sea exitoso, debemos de ampliar la población a ser cernida para hepatitis C¹⁹.

ASES recomienda el cernimiento de la población del Plan de Salud del Gobierno de PR siguiendo las siguientes guías:

- Toda persona entre los 18 y 79 años de edad sin importar su nivel de riesgo
- Personas que usan drogas intravenosas o que fueron usuarios en el pasado.
- Personas que están o han estado recluidas en custodia
- Personas con tatuajes corporales
- Personas que recibieron transfusiones de sangre antes del 1990
- Personas con trastornos de coagulación que recibieron productos de sangre o factores de coagulación derivados de plasma antes del 1993
- Hijos de madres infectadas con HCV
- Parejas sexuales de personas infectadas con HCV
- Personas infectadas con HIV o Hepatitis B
- Personas con evidencia de enfermedad hepática manifestando elevación persistente de ALT (alanine aminotransferasa).
- Personas que han sufrido pinchazos accidentales con agujas usadas
- Personas en tratamiento de hemodiálisis
- Personas nacidas entre 1945 y 1965²⁰.

RECOMENDACIONES PARA MONITOREAR EL TRATAMIENTO ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO PARA LA ELIMINACIÓN DEL HCV²¹

El tratamiento de HCV debe de incluir una evaluación basal previa al tratamiento que debería incluir al menos la evaluación y consideración de interacciones entre medicamentos, así como la respuesta al tratamiento durante y posterior a terminar el mismo. Un protocolo simple de

¹⁹ Australian recommendation for the management of hepatitis C infection: A consensus statement (september 2018)

²⁰ *The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)*

²¹ Monitoring During and After HCV Treatment Topic 6: Monitoring During and After HCV Treatment
<https://www.hepatitisc.uw.edu/go/treatment-infection/monitoring/core-concept/all>.

procedimientos sugeridos por la entidad *Hepatitis C on line* en los tratamientos con Antirretroviral de Acción Directa, (DDA por sus siglas en inglés) es:

- 1- Visita inicial o *baseline* justo antes de comenzar el tratamiento.
- 2- Al menos una visita de seguimiento a la cuarta semana de comenzado el tratamiento.
- 3- Visita al terminar el tratamiento que usualmente sería a las ocho (8) semanas de comenzado el tratamiento.
- 4- Visita a las doce (12) semanas luego de terminado el tratamiento.
- 5- Si el tratamiento ha sido mayor de las ocho semanas usuales, muchos tratantes recomiendan una visita adicional.
- 6- En caso de ocurrir algún efecto adverso o complicaciones durante el tratamiento, se deberá evaluar al paciente según sea necesario.

RECOMENDACIONES PARA MONITOREAR EL TRATAMIENTO CON PRUEBAS DE RNA

Para los pacientes que están siendo tratados con terapias para HCV, la *Asociación Americana para el estudio de enfermedades hepáticas* y la *Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas* (ASLD y IDSA respectivamente, por sus siglas en inglés) han establecido un protocolo de seguimiento para la monitorización de la carga viral o pruebas de RNA cuantitativa. Estas son:

- Prueba basal a las cuatro (4) semanas de haber iniciado el tratamiento.
- Al terminar el tratamiento que, generalmente, es a las ocho (8) semanas,
- y luego a las doce (12) semanas después de completar el tratamiento.

Muchos médicos tratantes recomiendan otra prueba adicional a las 24 semanas, luego de terminado el tratamiento farmacológico con DAA.

Podemos resumir en la siguiente table las sugerencias para el seguimiento:

	Pre-Treatment	Week 2	Week 4	End of Treatment	F/Up Week 12	F/Up Week 24
Clinic visit	X		X		X	
HCV RNA	X		X	X	X	X
CBC	X	X	X	X	X	X
Liver panel	X	X	X	X	X	X
Cr/INR	X			X		X

DEFINICIONES:

Uso y Abuso de drogas o alcohol Para efectos de este protocolo significa uso de alcohol o drogas de manera crónica, ocasional o recreacional activamente durante el período de al menos un (1) mes antes de comenzar el tratamiento y hasta que este termine, incluyendo el período de seguimiento post tratamiento.

Acción Antiviral Directa: Medicamentos que actúan directamente contra algunas proteínas del virus e impiden su replicación.

Carga viral de hepatitis C en la sangre: Prueba que mide la cantidad de virus de hepatitis C en sangre en un momento dado.

Child-Pugh (CPT) score: Puntuación que nos ayuda a determinar cuan enfermo está un hígado. En base a dicha puntuación, hay tres estadios de Child-Pugh: A, cuando el hígado está funcionando bien con enfermedad leve; B, cuando el hígado está funcionando a una capacidad intermedia; y C cuando el hígado está funcionando de una manera pobre. Una vez se determina que el score Child-Pugh es B o C, es considerado un candidato a trasplante.

Cirrosis: Tejido cicatricial del hígado que ocasiona que el mismo se encoja y endurezca.

Cirrosis descompensada: Cuando la condición de cirrosis hepática ocasiona: Varices sangrantes (esofágicas); ascitis (líquido libre en la cavidad abdominal); encefalopatía (confusión), ictericia (jaundice). Estas condiciones que pueden provocar la muerte a menos que el hígado afectado pueda ser reemplazado por un hígado sano (trasplante de hígado).

Elastografía (Fibroscan): procedimiento no invasivo que evalúa la rigidez del hígado, midiendo la rapidez del paso de unas vibraciones a través del hígado. A mayor daño o rigidez del hígado, la vibración es más rápida. El resultado se presenta como un número en kilopascales (kPa). A mayor numeración, mayor daño al hígado. Un score de 7.2 kPa o más indica mayor probabilidad de fibrosis significativa.

FibroTest (e.g., FibroSure): Es una prueba sanguínea que se usa para evaluar el grado de fibrosis y cirrosis del hígado. El fibro test es valorado desde 0.00-1.00 y esto se convierte en un valor de fibrosis en el METAVIR que se cataloga desde F0 hasta F4.

Esta prueba identifica el estadio de la cirrosis, pero no es muy específica en valorar el grado de fibrosis, por lo que suele usarse en conjunto con la prueba de fibroscan o la biopsia hepática.

HCV reflex testing: Procedimiento de laboratorio que consiste en realizar la prueba de anticuerpos contra la hepatitis C de cernimiento (screening) y de estar ser positiva, automáticamente realizar la prueba de carga viral cuantitativa o HCV RNA.

HCV RNA: Es una prueba de sangre que se usa para diagnosticar infección activa por el Virus de Hepatitis C. Cuando es cuantitativa mide además la cantidad de virus en la sangre.

MÉDICO TRATANTE: médico calificado y con las competencias para el tratamiento y manejo de pacientes con HCV crónica a cargo del paciente durante proceso de atención hasta su curación.

MELD score: una gradación que se utiliza para establecer urgencia para trasplante de hígado. Mientras más afectado está el hígado, mayor es el score de MELD y de igual manera se eleva el turno en la lista de trasplante.

METAVIR²²: Un sistema de puntuación que sirve para medir el grado de inflamación y fibrosis por medio de estudios histopatológicos de una biopsia de hígado afectado por hepatitis C. Los grados indican la actividad de la inflamación y el estadio representa la cantidad de fibrosis o cicatriz.

PRUEBAS DE RESISTENCIA HCV O HCV Resistance Testing (RAV testing): Es una prueba de laboratorio que se utiliza para identificar si existe alguna mutación viral que ocasione una resistencia o fallo al régimen de tratamiento utilizado.

RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA (Sustained Virological Response- SVR): Se considera que una persona que ha recibido el tratamiento completo y adecuado esta curada cuando se mantiene una respuesta virológica sostenida por 24 semanas después de terminado el tratamiento.

²² METAVIR scoring system

A system used to assess inflammation and fibrosis by histopathologicalevaluation of a liver biopsy of patients with hepatitis C. The grade indicates the activity or degree of inflammation, and the stage represents the amount of fibrosis or scarring.

Activity grade

- A0—No activity.
- A1—Mild activity.
- A2—Moderate activity.
- A3—Severe activity.

Fibrosis stage

- F0—No fibrosis.
- F1—Portal fibrosis without septa.
- F2—Portal fibrosis with few septa.
- F3—Numerous septa without cirrhosis.
- F4—Cirrhosis.

OTROS:

Es requerido para inclusión de tratamiento una pre-autorización específica para esta condición. Una de ellas tendrá que documentar los criterios de inclusión que será llenado por el coordinador/a o el médico tratante, y otra certificaría la recomendación para tratamiento. **(ver anejos 7 y 8)** El manejo para la dispensación del medicamento seguirá las recomendaciones y requisitos que el PBM describió, las farmacias autorizadas que dispensen el medicamento deben completar la sección “Requisitos de Dispensación” que acompaña el protocolo clínico de hepatitis C antes del despacho.

Un recurso muy útil para el manejo y tratamiento de la HCV es la siguiente página de internet: **<https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical>** Debido a lo rápido que se producen los cambios en el tratamiento y manejo de la Hepatitis C, se recomienda que esta política sea revisada cuando menos una vez al año.

REFERENCIAS:

1-American Society for the Study of Liver Diseases (ASLD) and Infectious Diseases Society of América (IDSA): HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Last update: November 6, 2019.

2- American Society for the Study of Liver Diseases (ASLD) and Infectious Diseases Society of America (IDSA): Simplified HCV Treatment Algorithm for Treatment-Naive Adults with Compensated Cirrhosis:

3-American Society for the Study of Liver Diseases (ASLD) and Infectious Diseases Society of America (IDSA): Simplified HCV Treatment Algorithm for Treatment-Naive Adults Without Cirrhosis

4-Assessing the Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C

Elizabeth A. McGlynn, PhD¹; John L. Adams, PhD²; Jason Kramer, MS²; et al Amandeep

K. Sahota, MD³; Michael J. Silverberg, PhD⁴; Elizabeth Shenkman, MD⁵; David R. Nelson, MD⁶

5-CDC-Interpretation of results of test for HCV,

6-Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study.

World J Hepatol 2014 July 27; 6(7): 504-512 ISSN 1948-5182 (online)

7-Clinical Therapeutics/Volume 37, Number 8, 2015

8-Glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C: design, development, and place in therapy This article was published in the following Dove Press journal: Drug Design, Development and Therapy Thomas G Cotter¹ Donald M Jensen² ¹ Center for Liver Diseases, The University of Chicago Medicine, Chicago, IL, USA; ² Section of Hepatology, RUSH University Medical Center, Chicago, IL, USA

9-Harvard Law School and NVHR report-as per 10-2017 a reviewed in 10/10/2019

10-HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | © 2014-2018 AASLD and IDSA Page 2 of 8

11-Hepatitis C Guidelines for Local Health Departments. Wisconsin Department of Health Services
Division of Public Health Bureau of Communicable Diseases P-42134 (11/2018)

12-Hepatitis C on line: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/crcl>

13-JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Jan. 2011, p. 54–57 Vol. 49, No. 1 0095-
1137/11/\$12.00 doi:10.1128/JCM.01064-10 Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All
Rights Reserved.

Distinguishing Acute from Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection Based on Antibody Reactivities
to Specific HCV Structural and Nonstructural Proteins Aufra C. Araujo,^{1*} Irina V. Astrakhantseva,^{1,2}
Howard A. Fields,¹ and Saleem Kamili^{1*}

14-McGlynn EA, Adams JL, Kramer J, et al. Assessing the Safety of Direct-Acting Antiviral Agents
for Hepatitis C. *JAMA Netw Open*. 2019;2(6): e194765. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.4765

15-State of California—Health and Human Services Agency Department of Health Care Services
Treatment Policy for the Management of Chronic Hepatitis C
Effective July 1, 2018

16- The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of
America Present HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C
Last Updated: May 24, 2018 www.hcvguidelines.org/hcvguidelines.org

17-The Gastroenterologist’s Guide to Preventive Management of Compensated Cirrhosis
Akshay Shetty, MD, Jung Jun Yum, BA, and Sammy Saab, MD, MPH.
430 Gastroenterology & Hepatology Volume 15, Issue 8 August 2019

18-Understanding the Complexities of Cirrhosis

Andrew J. Muir, MD, MHS, FACP Division of Gastroenterology, Duke University School of Medicine,
Durham, North Carolina

19-Washington Medicaid Hepatitis C Policy January 2018 Medical policy no. 12.35.3

LISTA DE ANEJOS

Anejo 1. Natural History of Hepatitis C virus infection

Anejo 2. Staging according to Metavir Score

Anejo 3. Liver Biopsy and Histologic assessment of the liver biopsy

Anejo 4. Indirect markers of fibrosis

Anejo 5. Radiologic modalities to estimate fibrosis

Anejo 6. Summary Points

Anejo 7. Prior Authorization (PA) Request Form for Mavyret® (Glecaprevir and Pibrentasvir)

Anejo 8. Glecaprevir and Pibrentasvir (Mavyret®) Prior Authorization **Criteria**

Anejo 9. Acuse notificación de prácticas de privacidad y consentimiento

Anejo 10. Hoja consentimiento política de contracepción

Anejos 11. Hoja consentimiento política libre de alcohol y drogas ilícitas

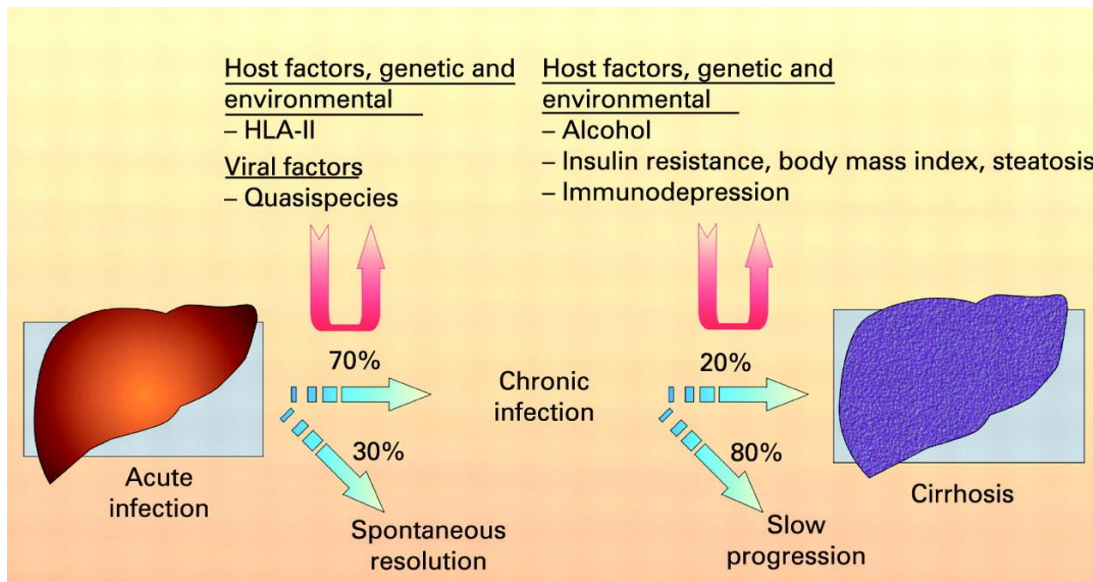
Anejo 12. Informe Confidencial Enfermedades Transmisibles /Categoría I: Informe Individual de Casos (*Anejo IV de la Orden Administrativa del Departamento De Salud #358*)

ANEJO 1

Box 1 Natural history of hepatitis C virus infection²³

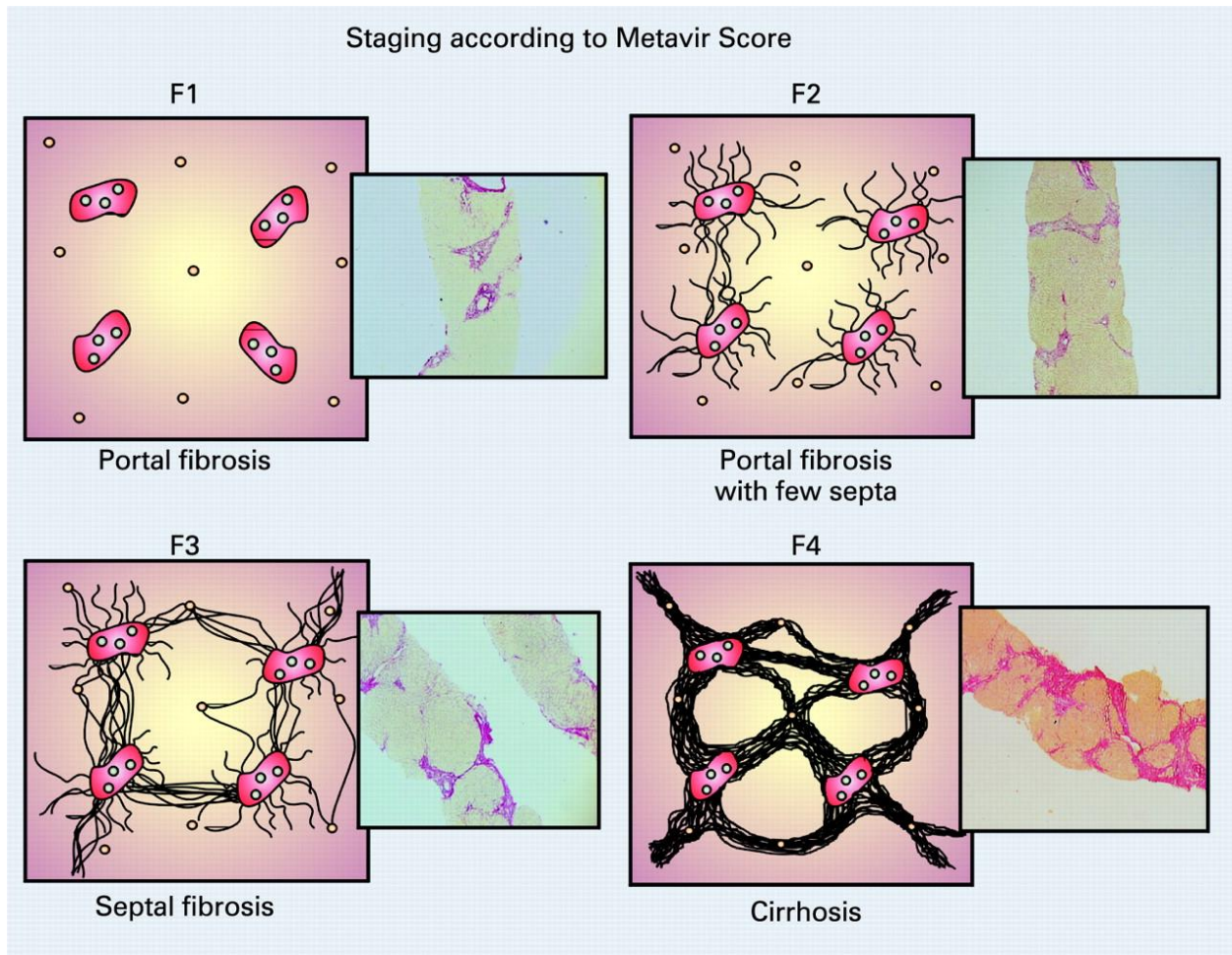
The natural history of hepatitis C virus infection is influenced by both genetic and environmental factors. T lymphocytes, which are important in terms of both viral clearance and hepatotoxicity, are stimulated in their response after presentation of foreign material by antigen-presenting cells in association with major histocompatibility complex (MHC) molecules. Several studies, predominantly in Caucasians, have found associations of the human leucocyte antigen (HLA) class II alleles DQB1 0301 and DRB111 with self-limiting infection populations. Also, a high quasispecies population is believed to be associated with chronicity.

The major factors known to be associated with fibrosis progression are male gender, older age at infection and excessive alcohol consumption. Interestingly, viral factors such as viral load and genotype do not seem to influence the progression rate significantly. Progression of fibrosis is more rapid in immunocompromised patients. Insulin resistance may also contribute to more rapid progression of fibrosis.³¹⁻³³



²³ Gut 2009; 58:846–858. doi:10.1136/gut.2008.166348. Gene expression and hepatitis C virus infection T Asselah,1,2,3 I Bie`che,4,5 A Sabbagh,4,5 P Bedossa,6 R Moreau,1,2,3 D Valla,1,2,3 M Vidaud,4,5 P Marcellin1,2,3

ANEJO 2²⁴



Scoring system for chronic hepatitis C (the Metavir Score System). Liver biopsy remains the gold standard to assess fibrosis. According to the Metavir Score System, fibrosis is scored as F0 (absent), F1 (portal fibrosis), F2 (portal fibrosis with few septa), F3 (septal fibrosis) and F4 (cirrhosis). In addition, necroinflammation activity (A) is graded as A0 (absent), A1 (mild), A2 (moderate) or A3 (severe).

²⁴ Gut 2009; 58:846–858. doi:10.1136/gut.2008.166348 Gene expression and hepatitis C virus infection T Asselah,1,2,3 I Bie`che,4,5 A Sabbagh,4,5 P Bedossa,6 R Moreau,1,2,3 D Valla,1,2,3 M Vidaud,4,5 P Marcellin1,2,3

ANEJO 3²⁵

Liver Biopsy and Histologic Assessment of the Liver Biopsy²⁶:

Liver biopsy is considered the gold standard for diagnosing and assessing liver fibrosis.[12] The liver biopsy provides information on both the grade (degree of inflammation that reflects ongoing liver disease injury) and the stage (amount of currently established fibrosis). Several factors—alcohol consumption, chronic hepatitis B infection, increased iron stores, and nonalcoholic fatty liver disease—can be associated with accelerated fibrosis progression in those with chronic HCV infection and may elicit concern for advanced fibrosis.[13] Potential liver injury related to any of these factors is best assessed by histology and their presence may contribute to the clinical decision-making process regarding the need for liver biopsy.

There are some limitations to the use of liver biopsy: it is invasive and has associated risks, and even in the ideal situation may incorrectly stage fibrosis in 20% of patients due to sampling error and/or interobserver variability.[14,15,16,17,18]

Noninvasive methods for assessing fibrosis are therefore increasingly used instead of liver biopsy and may ultimately replace biopsy when the indication is solely to establish fibrosis severity in patients with an established liver disease diagnosis.[19] However, liver biopsy is still currently utilized by clinicians to augment noninvasive fibrosis estimates.

Indications for Liver Biopsy

Prior to the development of widely used noninvasive tests that estimate hepatic fibrosis, such as aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI), FibroSure, FibroTest, and transient elastography (FibroScan), liver biopsy was used test to estimate liver fibrosis. Traditionally, the primary reasons for doing a liver biopsy have been to: (1) provide information on fibrosis stage which can help guide therapeutic HCV management decisions, (2) diagnose coexisting liver diseases, and (3) help identify cirrhosis (or advanced fibrosis) that would necessitate routine cancer surveillance. In the current era, liver biopsy is used less frequently, but certain circumstances arise that warrant consideration of liver biopsy and they are:

When two indirect markers (such as FibroTest and APRI) show discordant results. For example, when an APRI score is in the 0.5 to 1.5 range and the FibroSure/Fibrotest is less than 0.48, then a liver biopsy is warranted to determine the presence or absence of advanced fibrosis/cirrhosis and the need for routine hepatocellular cancer surveillance and follow-up.

²⁵ <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all>.

²⁶ <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all>.

When a second cause of liver disease is suspected. For example, a very high ALT (over 200-300 IU/L) and positive autoimmune markers suggest possible coexisting autoimmune hepatitis. When indirect, direct, and transient elastography tests are unavailable.

ANEJO 4²⁷

Indirect Markers of Fibrosis

In recent years, the use of noninvasive, indirect and direct measures of fibrosis have become commonplace in clinical practice. Initial screening with simple laboratory tests, such as platelet count, prothrombin time, albumin, total bilirubin, and serum aminotransferase levels are commonly performed to estimate fibrosis and identify cirrhosis. Different combinations of these measures have been used to estimate the degree of hepatic fibrosis. Additional serum markers of fibrosis, such as hyaluronic acid (HA), and alpha-2-macroglobulin, have been utilized in tests that include panels of such markers, often combined with standard clinical liver tests.

Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI)

The APRI model was developed as a simple, easily calculated method to predict significant, severe fibrosis or cirrhosis and has been tested in patients with HCV mono-infection and those with HCV and HIV coinfection.[26,27] The APRI is calculated using the patient's aspartate aminotransferase (AST) level, corrected for the upper limit of normal, and platelet count (Figure 3). A meta-analysis of 40 studies found that an APRI cutoff of greater than or equal to 0.7 had an estimated sensitivity of 77% and specificity of 72% for detection of significant hepatic fibrosis (greater than or equal to F2 by Metavir).[28] A cutoff score of at least 1.0 has an estimated sensitivity of 61 to 76% and specificity of 64 to 72% for detection of severe fibrosis/cirrhosis (F3 to F4 by Metavir). For detection of cirrhosis, a cutoff score of at least 2.0 was more specific (91%) but less sensitive (46%). Overall, APRI has good diagnostic utility for predicting severe fibrosis/cirrhosis or low risk of significant fibrosis but does not accurately differentiate intermediate fibrosis from mild or severe fibrosis. Thus, clinicians should use APRI in combination with other noninvasive markers of fibrosis.

FIB-4

The FIB-4 is an index based on readily available routine laboratory values and has been shown to have good performance characteristics in large observational cohorts. [29,30] Results are generated utilizing age, AST, ALT, and platelet count (Figure 4). A threshold value of less than 1.45 has a sensitivity of 74% and a negative predictive value of 95% for excluding advanced fibrosis (F3-F4).[31] A threshold value of greater than 3.25 has a positive predictive value for

²⁷ <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all>.

advanced fibrosis of 82% with a specificity of 98% in confirming cirrhosis. This model was good at excluding or confirming cirrhosis, but values between 1.45 and 3.25 did not fully discriminate fibrosis and would need an additional method to predict liver fibrosis.

FibroIndex.

The FibroIndex is a simple scoring method consisting of three biochemical markers AST, platelet count, and gamma globulin (Figure 5).[32] With a cutoff of less than or equal to 1.25, the sensitivity was 40% and specificity 94% for mild fibrosis (F0 or F1 by Metavir). Using a cutoff of greater than or equal to 2.25, the sensitivity was 36% and specificity 97% for significant fibrosis (F2 or F3 by Metavir). Patients with F4 fibrosis were not included in the study. FibroIndex has good specificity for mild or significant fibrosis but has low sensitivity. Because of this low sensitivity the FibroIndex is not an adequate tool to be used alone but may serve as an adjunct along with other fibrosis markers.

Forns Index The Forns Index uses simply obtained parameters—age, gamma-glutamyltransferase (GGT), cholesterol, and platelet count—but it requires a relatively complicated calculation (Figure 6).[33] A cutoff score of less than 4.25 had a negative predictive value of 96% for excluding significant fibrosis (F2, F3, or F4). At a cutoff of greater than 6.9, the positive predictive value was 66% for significant fibrosis (F2, F3, or F4). This tool is useful and has good predictive value in selecting those with low risk of significant fibrosis but does not reliably predict more advanced fibrosis or cirrhosis. Due to varying cholesterol levels that occur in patients with genotype 3 HCV, this method should not be used in those patients. This method, along with other serum Page 4/27 biomarkers, has also been studied as a predictive tool to evaluate fibrosis regression in response to HCV therapy, and for fibrosis assessment in patients with HIV and HCV coinfection, with comparable predictive value to patients with HCV mono-infection.[34,35]

HepaScore

The HepaScore was designed to improve upon nonspecific marker indices in fibrosis models by adding fibrosis specific markers (age, sex, total bilirubin, GGT, alpha-2-macroglobulin, and hyaluronic acid levels).[14] The HepaScore algorithm is more complicated than other indirect markers and the laboratory performing the test utilizes a complex modeling equation model to generate the result (Figure 7). At values less than or equal to 0.2, the negative predictive value to exclude fibrosis is 98%. At values greater than or equal to 0.8 the positive predictive value for predicting cirrhosis is 62%. Given the good negative predictive value with a low HepaScore this

method is good at excluding significant fibrosis but not as good at predicting cirrhosis, and it is recommended that for a HepaScore of greater than 0.2 an adjunct marker of fibrosis be used to predict cirrhosis.

FibroTEST and ActiTest

The HCV FibroTest and ActiTest are used for the assessment of liver fibrosis and inflammation. The FibroTest uses a proprietary algorithm that includes patient age and gender along with a composite of five biochemical markers associated with hepatic fibrosis: alpha-2-macroglobulin, haptoglobin, GGT, apolipoprotein A1, and total bilirubin. The ActiTest uses a second algorithm that adds a direct marker for inflammatory activity (the ALT value) to the same five parameters in the FibroTest. The FibroTest estimates hepatic fibrosis and the ActiTest estimates hepatic inflammation (necroinflammation activity grade). Commercially, these are typically obtained as a combination test and referred to as the FibroSure Test or the FibroTest-ActiTest. In one metaanalysis of 30 studies with over 2,400 individual patient-level data, the FibroTest was found to be a reasonable alternative to biopsy for estimating hepatic fibrosis with a mean standardized area under the receiver-operator curve of 85% for chronic HCV.[36] Contraindications or caution for use of these methods for fibrosis staging include the presence of any of the following: Gilbert's disease, acute hemolysis, acute liver inflammation, extrahepatic cholestasis, renal insufficiency, post transplantation, or receipt of medications that may cause unconjugated hyperbilirubinemia. All of these conditions may lead to inaccurate quantitative predictions. The HCV-FibroTest is good at excluding or confirming cirrhosis but, like other biomarkers, this test is indeterminate in discriminating the middle ranges and an adjunct marker of fibrosis would be needed in those situations.

ANEJO 5²⁸

Radiologic Modalities to Estimate Fibrosis

Hepatic Ultrasound Hepatic ultrasound is a noninvasive, lower cost, and reproducible technique for determining focal and parenchymal disease of the liver. Ultrasound can potentially identify various factors that are useful in evaluating chronic liver disease: nodularity of the liver surface (which reflects the presence of regenerative nodules and fibrous septa often seen in cirrhosis), coarseness of the parenchyma, patency and flow of veins and arteries, spleen size (which if enlarged can suggest portal hypertension), hepatocellular carcinoma, and small volume ascites. The use of high-frequency ultrasound transducers is reported to be more reliable than low-frequency ultrasound in diagnosing cirrhosis.[39] In general, though, a standard ultrasound has been shown to have low sensitivity (in range of 40%) for the detection of cirrhosis.[40] In those with HCV, assessment of biochemical markers (prothrombin time, albumin, total bilirubin, and platelet count) is the initial step used by most clinicians in determining the presence or absence of cirrhosis. If biochemical markers are conflicting or suggestive of cirrhosis then abdominal imaging would be used to confirm overt cirrhosis and/or portal hypertension, and screen for hepatocellular carcinoma.

Transient Elastography

Transient elastography (FibroScan) is a noninvasive, easy-to-perform test that takes about 5 to 10 minutes; this test can be done in the clinic setting.[41] Studies evaluating transient elastography have demonstrated reproducible performance across a variety of patient populations.[42,43,44] Transient elastography examines a larger area of liver tissue (1 cm diameter by 5 cm in length) than liver biopsy and thus may provide a more representative assessment of the entire hepatic parenchyma. The test is performed using an ultrasound transducer probe that is mounted on the axis of a vibrator. Vibration is transmitted through hepatic tissue, mechanically inducing a shear wave, followed by pulse echo that measures the shear wave velocity. The measured velocity correlates directly with liver stiffness. Transient elastography has been validated in multiple studies for detection of advanced fibrosis and cirrhosis. In 2005, Castera and Ziol both published their findings for optimal transient elastography cutoff values that correlate with different Metavir fibrosis scores (Figure 8) and (Figure 9).[42,45,46,47] Although these studies utilized the same type of transient elastography machine

²⁸ <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all>.

(FibroScan/EchoSens), they derived distinct cut-off values, which may be explained by different study design and patient populations. In both studies, however, the Metavir F3 fibrosis cutoff values were nearly identical (Figure 10). It is important to note that in clinical practice multiple factors, such as hepatic inflammation, obesity, ingestion of a meal within 2 hours of the test, ascites, and elevated central venous pressure can influence the transient elastography result. Transient elastography is contraindicated in those with pacemakers and implantable defibrillators. Thus, most experts utilize transient elastography results in conjunction with other measures of hepatic fibrosis. Despite these limitations, transient elastography is one of the more reliable noninvasive methods for estimating Metavir Fibrosis of F3 or greater.

Shear Wave Elastography

Shear wave elastography (ShearWave Elastography) is a non-invasive sonographic test that can estimate hepatic fibrosis. The test is performed by watching a real-time image with B-mode ultrasound, and then measuring liver stiffness based on anatomical information; the test also can assess liver homogeneity based on the color images it generates that correlates with varying degrees of liver stiffness.[48,49] Based on limited data, shear wave elastography performs with similar accuracy as transient elastography in estimating hepatic fibrosis.[48,49] in the United States, shear wave elastography is used much less frequently than transient elastography.

Magnetic Resonance Elastography

Magnetic resonance elastography involves applying a probe to the back of a patient, emitting low-frequency vibrations through the liver, which then are measured through magnetic resonance imaging spin echo Page 7/27 sequence. A meta-analysis of five trials comparing magnetic resonance elastography to liver biopsies showed a sensitivity of 94% and specificity of 95% in differentiating F0 to F1 from F2 to F4 as well as a sensitivity of 98% and specificity of 94% in differentiating F0 to F3 from F4.[50] This technique shares the same limitations as transient elastography. The utility of this method in comparison to other modalities is yet to be fully elucidated. [51,5

ANEJO 6²⁹

Summary Points

HCV-related hepatic fibrosis is a dynamic scarring process in which chronic inflammation stimulates production and accumulation of collagen and extracellular matrix proteins.

Simple laboratory tests should continue to be utilized to identify overt cirrhosis, in conjunction with abdominal imaging where appropriate.

Liver biopsy remains the gold standard for diagnosing other causes of liver disease and for establishing the presence and severity of fibrosis.

Noninvasive serum markers show clinical utility in predicting presence or absence of significant fibrosis/cirrhosis but are not as useful in differentiating between intermediate stages of fibrosis. In general, the optimal approach to fibrosis assessment is to use noninvasive serum markers/tests in conjunction with transient elastography. If transient elastography is not available, then two different noninvasive serum markers/tests should be used.

Concordance (agreement that advanced fibrosis [F3/F4] is present or absent) between two noninvasive fibrosis methods is usually considered sufficient to avoid liver biopsy. We generally recommend liver biopsy if two noninvasive tests are discordant.

Relatively little experience exists with the use of direct serum markers and the clinical utility of these markers remains less well defined than for other markers.

Among the noninvasive tests methods of liver fibrosis estimation, transient elastography is the most accurate for identifying cirrhosis

²⁹ <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all>.

ANEJO 7

Prior Authorization (PA) Form for Mavyret® (Glecaprevir and Pibrentasvir)			
Pharmacy Department (Fax) <input type="checkbox"/> First Medical 1-844-347-7807 <input type="checkbox"/> MMM Holdings 1-844-997-9950 <input type="checkbox"/> Molina Healthcare 1-844-606-7171 <input type="checkbox"/> Plan de Salud Menonita 1-877-447-6488 <input type="checkbox"/> Triple S 1-844-672-1515			
Physician Information	Name:		
	License #:	NPI#:	Medical Specialty:
	Telephone:		Fax:
Patient Information	Name		
	Date of Birth (m/d/y):		Telephone:
	Member ID:		
	Gender: <input type="checkbox"/> Female <input type="checkbox"/> Male		Weight:
Requested Drug	Mavyret® (Glecaprevir and Pibrentasvir)		SIG:
			Quantity:
			Total weeks of therapy:
Information to be provided by Prescriber <i>Please review and provide the following information:</i>			
Exclusion Criteria	1. Age under 12 or weight \leq 45kg (99lbs)		<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	2. Pregnancy or planned pregnancy (Treatment in this patient population is not recommended due to lack of safety and efficacy data)		<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	3. Patients with short life expectancies due to morbid conditions		<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	4. Co-administration with atazanavir or rifampin		<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	5. Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B)		<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	6. Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)		<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	7. Severe organ damage and the patient is not a candidate to receive transplant.		<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	8. Severe disease states or medical conditions which significantly impede compliance with treatment.		<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	9. Previous therapeutic failure with Mavyret due to non-compliance		<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO

Prior Authorization (PA) Form for Mavyret® (Glecaprevir and Pibrentasvir)		
Pharmacy Department (Fax) <input type="checkbox"/> First Medical 1-844-347-7807 <input type="checkbox"/> MMM Holdings 1-844-997-9950 <input type="checkbox"/> Molina Healthcare 1-844-606-7171 <input type="checkbox"/> Plan de Salud Menonita 1-877-447-6488 <input type="checkbox"/> Triple S 1-844-672-1515		
	10. Re-infection after previous treatment with Mavyret	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	11. Off label uses	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Required Information for Initial Requests	12. What is the patient's HCV genotype (GT)? <input type="checkbox"/> 1a <input type="checkbox"/> 1b <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6	
	13. Has the documentation confirming genotype been submitted? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
	14. Does the patient have a baseline quantitative HCV RNA level completed? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO Baseline quantitative HCV RNA: _____ Date completed: _____	
	15. Has the patient had hepatic laboratory testing completed at baseline (e.g., serum bilirubin)? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
	16. Has the documentation confirming been submitted? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
	17. Was screening for evidence of current or prior hepatitis B virus (HBV) infection completed? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
	18. Has the documentation confirming been submitted? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
	19. Does the patient has HIV coinfection? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
	20. Has the documentation confirming been submitted? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
	21. For female patients of child bearing potential, has a negative pregnancy test been collected prior to initiation of therapy? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A	
	22. Will the patient receive treatment in Puerto Rico? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
	23. Does the patient currently have another health plan insurance which covers for HCV? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
	Treatment History and Readiness	

Prior Authorization (PA) Form for Mavyret® (Glecaprevir and Pibrentasvir)

Pharmacy Department (Fax) First Medical 1-844-347-7807 MMM Holdings 1-844-997-9950
Molina Healthcare 1-844-606-7171 Plan de Salud Menonita 1-877-447-6488 Triple S 1-844-672-1515

24. Is the patient at low risk for noncompliance with treatment regimen? YES NO

25. Does the patient have a history of abuse of illicit drugs and/or alcohol? YES NO

26. If the answer to the above item is YES, was the patient counseled and referred for management of his/her dependence? YES NO. *It is extremely important for the patient to avoid use of drugs or alcohol in order to assure the best possible outcome of the treatment.*

27. Has the patient been treated previously for HCV? YES (treatment experienced) NO (treatment naive)

28. If treatment experienced, provide previous treatment regimen/outcome:

Regimen: _____

Outcome: _____

29. Answer **ALL** of the following. Documentation with recent evidence must be attached.

a. Does the patient have severe renal impairment (Stages 4)? YES NO

b. Does the patient have End Stage renal Disease (Stage 5)? YES NO

c. Has the patient received a transplant for any of the following organs:

1. Liver Kidney N/A

d. Cirrhosis? YES NO

e. Decompensated Cirrhosis? YES NO

f. Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A) YES NO

1. Provide the following scores:

a) What is the patient's Model of End Liver Disease (MELD) score?

b) What is the patient's Child-Pugh (CPT) score? _____

Prior Authorization (PA) Form for Mavyret® (Glecaprevir and Pibrentasvir) Pharmacy Department (Fax) <input type="checkbox"/> First Medical 1-844-347-7807 <input type="checkbox"/> MMM Holdings 1-844-997-9950 <input type="checkbox"/> Molina Healthcare 1-844-606-7171 <input type="checkbox"/> Plan de Salud Menonita 1-877-447-6488 <input type="checkbox"/> Triple S 1-844-672-1515	
	<p>30. Provide at least ONE of the following criteria, documentation with recent evidence must be attached:</p> <p>a. What is the patient’s Metavir fibrosis score? <input type="checkbox"/> F0 <input type="checkbox"/> F1 <input type="checkbox"/> F2 <input type="checkbox"/> F3 <input type="checkbox"/> F4</p> <p>b. FibroTest (e.g., FibroSure) score? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p> <p>c. Ultrasound images consistent with cirrhosis (e.g, Portal Hypertension)? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p> <p>d. Clinical findings consistent with cirrhosis: portal hypertension, ascites, esophageal varices or other extrahepatic manifestations of HCV like cryoglobulinemia with organ lesions as proteinuria or nephrotic syndrome? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p> <p>31. Has the documentation confirming any of the above been submitted with this request? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO</p>
Coverage Duration Information	<p>32. PA requests will be approved for the time prescribed, however dispensing of Mavyret must be monthly.</p>
	<p>33. Treatment duration with Mavyret varies depending on treatment history, viral genotype, cirrhosis status and liver or kidney transplantⁱ.</p>
	<p>34. No additional supply of the medication will be given when the patient claims that it was lost, stolen or missing.</p>
	<p>Please provide any medical information which may support approval: (optional)</p>



ADMINISTRACIÓN DE SEGUROS DE SALUD DE PUERTO RICO

Autorizado por la Comisión Estatal de Elecciones CEE-SA-19-166

Prior Authorization (PA) Form for Mavyret® (Glecaprevir and Pibrentasvir)

Pharmacy Department (Fax) First Medical 1-844-347-7807 MMM Holdings 1-844-997-9950
Molina Healthcare 1-844-606-7171 Plan de Salud Menonita 1-877-447-6488 Triple S 1-844-672-1515

Physician signature:

Date:

I attest that this is medically necessary for this patient and that all of the information on this form is accurate to the best of my knowledge. I attest that documentation of the above diagnosis is available for review if requested by Administración de Seguros de Salud de Puerto Rico (ASES).

CONTAINS CONFIDENTIAL INFORMATION- The information contained in this document is CONFIDENTIAL and sensitive. We are sending this information considering the recipients authorization or for situations where we are allowed by law. You, as the recipient of this information, are responsible to keep this information in a safe place and handle in a confidential manner. The use or dissemination of this information without prior authorization of the recipient or for situations allowed by law is prohibited. The unauthorized use or dissemination of this information or the use without observing measures of handling the information in a safe and confidential manner is subject to fines and penalties as established by Federal and State Laws and Regulations. / **IMPORTANT NOTICE-** If the reader/recipient of this message is not the person to whom it was addressed to, or is not an employee or authorized agent of the entity to which this communication was addressed to, you are duly notified that any dissemination, distribution or copying of this information is STRICTLY PROHIBITED. If you receive this message by error, please notify us immediately and destroy all related documents to this message. Revised **February 2020.**

ANEJO 8

PA Description	Glecaprevir and Pibrentasvir (Mavyret®)
Managed by	Managed Care Organizations (MCOs) contracted by the Puerto Rico Health Insurance Administration (known in Spanish as <i>Administración de Seguros de Salud de Puerto Rico</i> or ASES) to provide pharmacy services to the insured of the Government Health Plan.
Covered Uses	<ul style="list-style-type: none"> a) For the treatment of adult or pediatric patients 12 years and older or weighing 45 kg (≥ 45) or more, with chronic HCV genotype (GT) 1, 2, 3, 4, 5 or 6 infection either without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). (ICD-10-CM B18.2) b) For the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older or weighing 45 kg (≥ 45) or more, with HCV genotype 1 infection, who previously have been treated with a regimen containing an HCV NS5A inhibitor or an NS3/4A protease inhibitor (PI), but not both (ICD-10-CM B18.2)
Exclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> a) Age under 12 years or weight < 45kg b) Patients with short life expectancies due to comorbid conditions. c) Severe organ damage and the patient is not a candidate to receive transplant. d) Pregnancy or planned pregnancy (Treatment in this patient population is not recommended due to lack of safety and efficacy data). e) Co-administration with atazanavir or rifampin f) Patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B, C)ⁱⁱ or g) those with current or prior history of decompensated liver disease and liver disease severity with current Child Pugh score ≥ 7. h) Previous therapeutic failure with Mavyret due to non-compliance. i) Reinfection after previous treatment with Mavyret j) Off labeled uses
Required Medical Information	<ul style="list-style-type: none"> a) HCV RNA positive diagnosis documented by a quantitative titer b) HCV Genotype (Information will be used to verify duration of treatment). c) Documentation of prescribing physician that the patient is at low risk for noncompliance with treatment regimen. d) Evidence of Hepatic laboratory testing: serum bilirubin levels, ALT levels, albumin levels, INR (lab results of no more than 30 days ago). e) Evidence of assessment for active co-infection and for prior infection with hepatitis B virus (HBV). f) Has the patient been treated previously for HCV? (Information will be used to verify duration of treatment). <ul style="list-style-type: none"> 1. If patient is treatment experienced, provide previous treatment regimen and outcome g) Renal status: severe renal impairment (Stages 4) or End stage renal disease (Stage 5) (Information will be used to verify duration of treatment)

PA Description	Glecaprevir and Pibrentasvir (Mavyret®)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Calculated glomerular filtration rate (eGFR) OR 2. Kidney transplant <p>h) If HIV co-infection</p> <p>i) Patient meets at least ONE of the following criteria, documentation with recent evidence must be attached:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Liver Biopsy with Metavir score of F0, F1,F2,F3 or F4ⁱⁱⁱ; 2. FibroTest (eg.Fibrosure) score; 3. Ultrasound images consistent with cirrhosis (eg., evidence of portal hypertension); 4. Clinical findings consistent with cirrhosis (eg., evidence of portal hypertension, ascites or esophageal varices, cryoglobulinemia with end organ manifestations, proteinuria, or nephrotic syndrome); 5. Liver transplant <p>j) Provide patient’s cirrhosis status:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No cirrhosis 2. Decompensated cirrhosis 3. Compensated cirrhosis <ol style="list-style-type: none"> (a) Provide Model of End Liver Disease (MELD)ⁱⁱⁱ score AND (b) Provide Child Pugh score (CPT)
Age Restriction	<ol style="list-style-type: none"> a) 12 years or more or weight \geq45kg (99lbs)
Prescriber Restriction	<p>Prescribing will be limited to the following medical specialties:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Infectologist b) Hepatologist c) Gastroenterologist d) Liver Transplant Specialist e) Renal Transplant Specialist f) HIV Specialist
Coverage Duration	<ol style="list-style-type: none"> a) PA requests will be approved, for the time prescribed, however dispensing of Mavyret must be monthly. b) Treatment duration with Mavyret will depend on treatment history, and if the patient is a liver or kidney transplant recipient. Also, the patient’s viral genotype and cirrhosis status (no cirrhosis and compensated cirrhosis), should be taken into consideration. ⁱⁱⁱⁱ c) No additional supply of the medication will be authorized when the patient claims that it was lost, stolen or missing.
Other Criteria	<ol style="list-style-type: none"> a) Follow Package insert instructions for dose administration ⁱⁱⁱ.

PA Description	Glecaprevir and Pibrentasvir (Mavyret®)
	<p>b) Mavyret is contraindicated in patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh C), the physician should be aware and follow up on the patient’s liver function status.</p> <p>c) Mavyret is contraindicated in co-administration with atazanavir or rifampin.</p> <p>d) Mavyret should be avoided with carbamazepine, St. John’s wort, dabigatran, amobarbital, eslicarbazine, oxacarbazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, aliskiren, pimozone, atorvastatin, lovastatin, simvastatin, bosentan, rifabutin, rifampicin, rifapentine, etravirine, efavirenz, nevirapine, or ritonavir.</p> <p>e) If the patient has a positive history of illicit drug /alcohol abuse, the patient should be counseled and referred for management of his/her dependence.</p> <p>f) It is extremely important for the patient to avoid use of drugs and/or alcohol in order to assure the best possible outcome of the treatment.</p> <p>g) The patient agrees to the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 100% medication compliance; b) Register in the program “AbbVie contigo” ; c) Regular follow up with pharmacist or treating provider; d) It is extremely important for the patient to avoid use of drugs and/or alcohol in order to assure the best possible outcome of the treatment. e) Blood draws to measure HCV RNA, when ordered.

Dispensing requirements for Mavyret®

Section to be completed by the dispensing pharmacist

Pre-treatment Assessment

- Patient was educated about **ALL** of the following:
 - Appropriate administration of medications (e.g, dose, frequency of medicines, food effects, missed doses, adverse events, etc.)
 - Medication adherence
 - The need to inform the healthcare provider about any changes to their medication regimen.
 - Support the enrollment of the patient in “ AbbVie Contigo”

- Assessment of potential drug-drug interactions with concomitant medications was completed*:

- | | | | |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Atazanavir** | <input type="checkbox"/> Amobarbital | <input type="checkbox"/> Aliskiren | <input type="checkbox"/> Rifabutin |
| <input type="checkbox"/> Rifampin** | <input type="checkbox"/> Eslicarbazine | <input type="checkbox"/> Pimozide | <input type="checkbox"/> Rifampicin |
| <input type="checkbox"/> Carbamazepine | <input type="checkbox"/> Oxacarbazepine | <input type="checkbox"/> Atorvastatin | <input type="checkbox"/> Rifapentine |
| <input type="checkbox"/> St. John's wort | <input type="checkbox"/> Phenobarbital | <input type="checkbox"/> Lovastatin | <input type="checkbox"/> Etravirine |
| <input type="checkbox"/> Efavirenz | <input type="checkbox"/> Phenytoin | <input type="checkbox"/> Simvastatin | <input type="checkbox"/> Nevirapine |
| <input type="checkbox"/> Dabigatran | <input type="checkbox"/> Primidone | <input type="checkbox"/> Bosentan | <input type="checkbox"/> Ritonavir |

* HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | © 2014-2020 AASLD and IDSA. These combinations should be avoided. **Contraindications

During Treatment Assessment

- Type of contact to assess medication adherence, adverse events, potential drug interactions*:
 - Clinical Pharmacy visits
 - Phone Calls
 - Frequency : _____weekly _____ biweekly
- Patient is taking diabetes medication and was informed of the potential for symptomatic hypoglycemia. On-treatment and post-treatment monitoring for hypoglycemia is recommended.
- Patient is taking warfarin and was informed of the potential for changes in their anticoagulation status. On-treatment and post-treatment INR monitoring for sub-therapeutic anticoagulation is recommended.

ANEJO 9

ADMINISTRACION DE SEGUROS DE SALUD
ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD
PLAN DE SALUD DEL GOBIERNO, PLAN VITAL

Nombre del Paciente: _____ **Numero de Récord:** _____

La ley federal “Health Insurance Portability and Accountability Act”(HIPAA) requiere que se le notifique las practicas de privacidad y de confidencialidad de la institucion y que se evidencia dicha notificación. La Carta de Derechos y Responsabilidades del Paciente requiere que para poder proveerle nuestros servicios debemos obtener su autorizacion y consentimiento de acuerdo a HIPAA para utilizar y divulgar su informacion de salud protegida para propósitos de tratamiento, pago y otras transacciones u operaciones para el cuidado de la salud que lleva a cabo nuestra organización.

ACUSE NOTIFICACIÓN DE PRÁCTICAS DE PRIVACIDAD Y CONSENTIMIENTO

Para cumplir con las disposiciones de ley, nuestra entidad le ha notificado sobre las Prácticas de Privacidad y le solicita que firme este Acuse de Recibo como evidencia de notificación. También mediante esta hoja autoriza a que la organización, sus empleados y asociados de negocio utilicen y divulguen su información de salud protegida para efectos de tratamiento, gestiones y transacciones administrativas, y operacionales sobre su salud.

ACUSE DE RECIBO Y CONSENTIMIENTO

Yo, _____, certifico que he leído las disposiciones sobre Prácticas de Privacidad, lo entiendo y estoy de acuerdo con los términos y condiciones expresados. Además consiento y autorizo el uso y divulgación de mi información de salud para fines de tratamiento, gestiones administrativas, y otras transacciones y operaciones para el cuidado de mi salud, según definidos en ley.

Firma del Paciente

Fecha

ANEJO 10

ADMINISTRACION DE SEGUROS DE SALUD
HOJA CONSENTIMIENTO POLÍTICA DE CONTRACEPCIÓN
PLAN DE SALUD DEL GOBIERNO, PLAN VITAL

Nombre del Paciente: _____ Numero de Récord: _____

Yo, _____, me hago responsable de evitar el embarazo utilizando alguno de los siguientes criterios:

___ **Hombre sin potencial reproductivo** (ya sea por vasectomía o por condición médica)

___ **Mujer sin potencial reproductivo:**

1. Paciente Post-menopáusica (*sin menstruación por al menos 12 meses en mujeres mayores de 45 años*)
2. Paciente con Histerectomía (*extirpación del útero*) y/o ooforectomía bilateral (*extirpación de ambos ovarios*); salpingetomía bilateral (*extirpación de ambas trompas de Falopio o ligación/oclusión de las trompas de Falopio bilateral*) en al menos seis (6) meses antes del tratamiento.
3. Tiene una condición congénita o adquirida que le impide quedar embarazada

___ **Mujer o hombre con potencial reproductivo y que está de acuerdo en NO quedar embarazada o embarazar a su pareja mientras recibe el tratamiento o por 14 días luego de la última dosis de medicamento** cumpliendo con una de las siguientes:

1. Practicar la abstinencia en actividades heterosexuales
2. Utilizar uno de los métodos de contracepción aceptable durante la actividad heterosexual. Los métodos de contracepción aceptables son:
 - **Método sencillo** (*una sola barrera*)
 - Dispositivo intrauterino (IUD por sus siglas en inglés)
 - Vasectomía de la pareja masculina de la mujer
 - Barra anticonceptiva implantada en la piel
 - **Método combinado** (*requiere el uso de dos de los siguientes:*)
 - Diafragma con espermicida (*no puede utilizarse en conjunto con el capuchón cervical/espermicida*)
 - Capuchón cervical con espermicida (*sólo en mujeres nulíparas*)
 - Esponja anticonceptiva (*sólo en mujeres nulíparas*)
 - Condón Femenino o masculino (*no pueden utilizarse juntos*)
 - Anticonceptivo hormonal

Reconozco que he sido debidamente orientado (a) de las posibles consecuencias de no cumplir con las recomendaciones del médico según establecido en la "Política para el manejo de los pacientes diagnosticados con Hepatitis-C crónica" de ASES.

Firma del Paciente

Fecha

ANEJO 11

**ADMINISTRACION DE SEGUROS DE SALUD
HOJA CONSENTIMIENTO POLÍTICA LIBRE DE ALCOHOL Y DROGAS ILÍCITAS
PLAN DE SALUD DEL GOBIERNO, PLAN VITAL**

Yo, _____, me hago responsable y me comprometo a no utilizar drogas ilícitas ni bebidas alcohólicas mientras reciba tratamiento contra la Hepatitis C. Reconozco que utilizar drogas ilícitas y bebidas alcohólicas durante tratamiento puede producir efectos adversos a los resultados esperados.

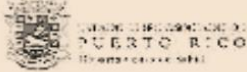
Acepto que he sido debidamente orientado, según la “Política para el manejo de los pacientes diagnosticados con Hepatitis-C crónica” de ASES.

Firma del Paciente

Fecha

ANEJO 12

Informe Confidencial Enfermedades Transmisibles
Categoría I: Informe Individual de Casos (Anejo IV de la Orden Administrativa del Departamento de Salud #358)



ANEJO IV

INFORME CONFIDENCIAL ENFERMEDADES TRANSMISIBLES
CATEGORIA I: INFORME INDIVIDUAL DE CASOS

DS-2-2103

NOMBRE DEL PACIENTE				
FECHA NACIMIENTO	EDAD	SEXO	ESTADO CIVIL	TELEFONO
DIRECCION FISICA				
NOMBRE DE LOS PADRES				
Ocupacion y lugar de trabajo o escuela				
ENFERMEDAD			FECHA DE COMIENZO DE SINTOMAS	
RESULTADOS DE LABORATORIO (CULTIVO, SEROLOGIA, ETC.)			HOSPITAL	
FECHA DE ADMISION			FECHA DE ALTA	

INFORMANTE

POSICION

TELEFONO

NOMBRE DE LA FACILIDAD Y DIRECCION FISICA

FECHA DE INFORME

LA LEY DEL 14 DE MAYO DE 1942, ENMIENDADA EL 7 DE MAYO DE 1955, REGLAMENTA LA PREVENCION DE ENFERMEDADES TRANSMISIBLES Y SU PROPAGACION. LA SECCION 350-1504 DE DICHA LEY ESTABLECE EL MODO DE HACER LA NOTIFICACION DE LAS ENFERMEDADES TRANSMISIBLES AL DEPARTAMENTO DE SALUD. LA MISMA INDICA QUE DEBERA REALIZARSE EN LOS CASOS DE MAYOR VIRULENCIA, PERSONALMENTE, POR TELEFONO, CON CARGOS AL DEPARTAMENTO DE SALUD Y ADEMAS POR ESCRITO; SIEMPRE UTILIZANDO LAS HOJAS SUMINISTRADAS POR EL DEPARTAMENTO DE SALUD. EN DICHA COMUNICACION SE HARA CONSTAR LOS SIGUIENTES DATOS: ENFERMEDAD, NOMBRE DEL PACIENTE, DIRECCION RESIDENCIAL, NUMERO DE TELEFONO, SEXO, EDAD, FECHA DE NOTIFICACION, PERSONA QUE NOTIFICA, DIRECCION Y NUMERO TELEFONICO DE ESTA ULTIMA.

ENVIAR AL PROGRAMA DE EPIDEMIOLOGIA DEL DEPARTAMENTO DE SALUD

Aguadilla 787-887-0155, Fax 787-891-2040
 Arecibo 787-879-3245, Fax 787-817-1134
 Bayamón 787-860-7973, Fax 787-995-0123
 Caguas 787-286-3880, Fax 787-285-0750
 División Central 787-765-2929, ext. 3552 Fax 787-751-6927

Fajardo 787-801-8922, Fax 801-5757
 Mayagüez 787-851-0622, Fax 787-834-2225
 Méico 787-751-8381, Fax 787-281-6544
 Ponce 787-841-5058, Fax 787-813-1713

Oficina de Epidemiología e Investigación
 P.O. Box 70184, San Juan, P.R. 00988-8184
 Teléfono 787-765-2929 X 3552



DEPARTAMENTO DE SALUD
 GOBIERNO DE PUERTO RICO