Carta Trámite

30 de agosto de 2023

A: Todos los Proveedores Contratados por First Medical Health Plan, Inc. para el Plan Vital, Región Única

Re: Política Núm. AC-OPCAC-2020-P001 relacionada al manejo de los pacientes diagnosticados con Hepatitis-C Crónica

Estimado(a) Proveedor(a):

Reciba un cordial saludo de parte de First Medical Health Plan, Inc. (FMHP).

Adjunto a este comunicado encontrará la Política Núm. AC-OPCAC-2020-P001 de la Administración de Seguros de Salud de Puerto Rico (ASES).

A través de esta Política, la ASES actualiza e informa sobre el protocolo uniforme establecido para la cubierta de condición especial bajo el Plan Vital para el manejo y tratamiento de los pacientes con el virus de la Hepatitis C Crónica (HCV).

Para detalles específicos sobre la información provista por la ASES, le exhortamos a leer detenidamente la Política Núm. AC-OPCAC-2020-P001 de la Administración de Seguros de Salud de Puerto Rico (ASES) y la Carta Normativa 23-0728-Actualizaciones en la cubierta de tratamiento de la Hepatitis C bajo el Plan Vital.

Si usted tiene alguna pregunta relacionada a este comunicado y/o necesita información adicional, siéntase en la libertad de comunicarse con nuestro Centro de Servicio al Proveedor al número libre de cargos 1-844-347-7802 de lunes a viernes de 7:00 a.m. a 7:00 p.m. También, puede acceder a www.firstmedicalvital.com.

Cordialmente,

Departamento de Cumplimiento
First Medical Health Plan, Inc.

GOBIERNO DE PUERTO RICO
ADMINISTRACIÓN DE SEGUROS DE SALUD

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:** March 6, 2020 **Revised:** August 29, 2023	**Number of pages:** 46
Approved By: Roxanna K. Rosario Serrano, BHE, MS **Interim Executive Director**	Date: August 29, 2023 Milagros A. Soto Mejía, MHSA, MMHC **Director / Clinical Operations**	
Reference: **Normative Letter 20-0326 –** Mavyret Inclusion in Drug Coverage Formulary **Normative Letter 20-1009-** PCP Inclusion as Hep C Prescribers **Carta Normativa 23-0728-** Actualizaciones en la cubierta de tratamiento de la Hepatitis C bajo el Plan Vital **Contract 7.5.12 –** Pharmacy Services		

PROPÓSITO:

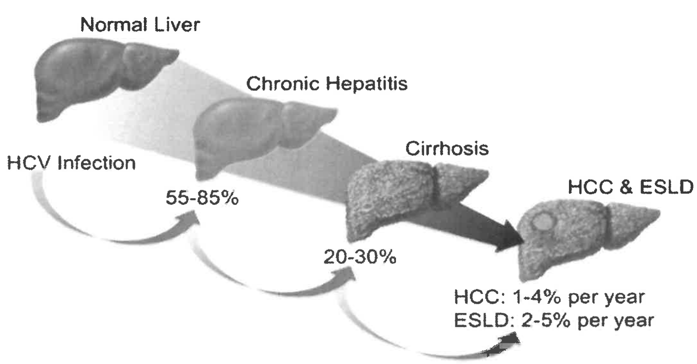
Establecer un protocolo uniforme para la cubierta de condición especial bajo Plan Vital para el manejo y tratamiento de los pacientes con el virus de la Hepatitis C Crónica (HCV). El objetivo final del tratamiento es curar en la mayoría de los casos los pacientes beneficiarios del Plan de Salud del Gobierno 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 con el 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 articula. La HCV aguda puede tener una resolución espontánea en un 20-35% de los afectados. 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

[1] Veterans' Health Administration; May 2017

[2] Ver anejo 1

[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.

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

- 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:

- Infectarse con Hepatitis C a edad adulta (a mayor edad de infección, mayor posibilidad de progresión).
- Varones
- usuario de alcohol moderado a severo [4]
- coinfección con HIV o Hepatitis B
- hígado graso
- 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 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 aquellos que nacieron entre 1945 y 1965.

[4]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.

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

- 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 sangre[5] 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 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

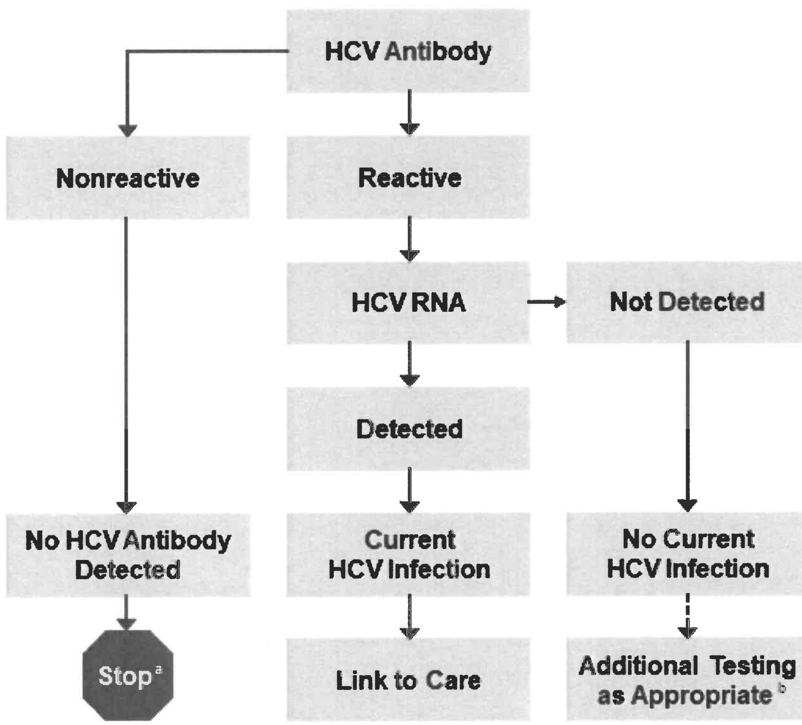
[5] Esta vía de transmisión es cada vez más rara, ya que los bancos de sangre han tomado medidas amplias para cernir la sangre y sus derivados.

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

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 crónica[6].

PRUEBAS DE LABORATORIOS [7] Y OTRAS PRUEBAS PARA ESTABLECER ESTADIOS Y CONDICIÓN HEPATICA EN LOS PACIENTES CON INFECCION DE HEPATITIS C.

Algoritmo diagnóstico inicial recomendado[8]:



[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).

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

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.
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 positive 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 positive 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 reflex 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,

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

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 inglés.	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 era importante antes de que apareciera los tratamientos con medicamentos DAA pangenotípicos y es esencial aún para escoger el mejor tratamiento y predecir la respuesta en pacientes no naïve como aquellos tratados previa o presuntamente resistentes o reinfectados.

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.

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

- 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

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

MEDICAMENTO DE ACCIÓN ANTIVIRAL DIRECTA AUTORIZADO POR VITAL

Glecaprevir / Pibrentasvir (Mavyret)

La administración de drogas y alimentos aprobó en el mes de agosto 2017, el medicamento Glecaprevir / Pibrentasvir, segundo producto para tratamiento pangenotípico 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 coinfectados 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.

Glecaprevir / Pibrentasvir se administra por vía oral, tres tabletas una vez al día con alimentos. Glecaprevir / Pibrentasvir se recomienda en los algoritmos simplificados de tratamiento del VHC con una duración de tratamiento de 8 semanas en:

- Adultos con hepatitis C crónica (cualquier genotipo) <u>que no tengan cirrosis</u> y que no hayan recibido tratamiento previo contra la hepatitis C.

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.

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

- Adultos con hepatitis C crónica (cualquier genotipo) que tengan cirrosis compensada (Child-Pugh A) y que no hayan recibido tratamiento previo contra la hepatitis C. Se presume que un paciente tiene cirrosis si tiene una puntuación FIB-4 >3.25 o cualquiera de los siguientes hallazgos de una prueba realizada previamente.
    - o Elastografía transitoria que indica cirrosis (p. ej., rigidez de FibroScan >12,5 kPa)
    - o Pruebas serológicas no invasivas por encima de los límites patentados que indican cirrosis (p. ej., FibroSure, prueba mejorada de fibrosis hepática, etc.)
    - o Evidencia clínica de cirrosis (p. ej., nodularidad hepática y/o esplenomegalia en imágenes, recuento de plaquetas <150 000/mm3, etc.)
    - o Biopsia hepática previa que muestre cirrosis

Sin embargo, los pacientes previamente tratados y experimentados el tratamiento puede variar entre 8-16 semanas.

Las contraindicaciones para el uso de Glecaprevir / Pibrentasvir listado en la información de la FDA son:

i. Pacientes con disfunción hepática moderada o severa (Child-Pugh B o C).
ii. Pacientes con evidencia de descompensación hepática previa.
iii. Coadministración con atazanavir y rifampicina.

En los casos que se determine que existe una contraindicación absoluta para el uso de Glecaprevir / Pibrentasvir, 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:

1. Infectólogos
2. Hepatólogos
3. Gastroenterólogos
4. Especialistas en trasplantes de hígado, riñón
5. 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.
6. **Médicos generalistas o de cuidados primarios. Estos médicos podrán prescribir la terapia para Hepatitis C a pacientes no complicados (definido a continuación).**

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

COMPLICACIONES DE HEPATITIS C QUE SE DEBEN REFERIR A UN ESPECIALISTA:

1. Manifestaciones Extrahepáticas:
    a. Fallo Renal
    b. Desórdenes Hematológicos/ Malignidades
    c. Manifestaciones Neuropsiquiátricas

2. Enfermedad Hepática Avanzada/ Cirrosis Descompensada:
    a. Ictericia
    b. INR anormal
    c. Ascitis
    d. Varices esofágicas o gástricas
    e. Encefalopatía
    f. Fallo Hepatorrenal
    g. Lesión Aguda al Riñón
    h. Carcinoma Hepatocelular

4. Otros
    a. Hepatitis B concomitante
    b. VIH

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 Rico[18]. Cualesquiera pruebas ulteriores 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

[18] Ver referencia

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

ANEJO 3 [24]

Liver Biopsy and Histologic Assessment of the Liver Biopsy [25]**:**

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.

[24] https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all.
[25] https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all.

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

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.

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

ANEJO 4[26]

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 monoinfection 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 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.

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

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

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 monoinfection.[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.

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

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 metanalysis 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.

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

ANEJO 5 [27]

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 (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

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

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 homogenity 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]

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

ANEJO 6[28]

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.

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

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

ANEJO 7

Prior Authorization (PA) Form for Mavyret® (Glecaprevir and Pibrentasvir) **Pharmacy Department (Fax)** ☐ First Medical 1-866-728-7360 ☐ MMM Holdings 1-866-349-0514 ☐ Plan de Salud Menonita 1-866-728-0682 ☐ Triple S 1-866-856-1847			
Physician Information	Name:		
	License #:	NPI#:	Medical Specialty:
	Telephone:		Fax:
Patient Information	Name		
	Date of Birth (m/d/y):		Telephone:
	Member ID:		
	Gender: ☐ Female ☐ Male		Weight:
Requested Drug	**Mavyret® (Glecaprevir and Pibrentasvir)**	SIG:	
		Quantity:	
		Total weeks of therapy:	

Information to be provided by Prescriber *Please review and provide the following information:*

Exclusion Criteria	**1.** Age under 3	☐ YES ☐ NO
	2. Pregnancy or planned pregnancy (Treatment in this patient population is not recommended due to lack of safety and efficacy data)	☐ YES ☐ NO
	3. Patients with short life expectancies due to morbid conditions. Note: Little evidence exists to support initiation of HCV treatment in patients with a limited life expectancy (<12 months) owing to non-liver-related comorbid conditions	☐ YES ☐ NO
	4. Co-administration with atazanavir or rifampin	☐ YES ☐ NO
	5. Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B)	☐ YES ☐ NO
	6. Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)	☐ YES ☐ NO
	7. Severe organ damage and the patient is not a candidate to receive transplant.	☐ YES ☐ NO
	8. Severe disease states or medical conditions which significantly impede compliance with treatment.	☐ YES ☐ NO
	9. Off label uses	☐ YES ☐ NO

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

Required Information for Initial Requests

10. Does the patient have a baseline quantitative HCV RNA level completed? ☐ YES ☐ NO

Baseline quantitative HCV RNA: ________________

Date completed: ____________________________

11. Has the patient had hepatic laboratory testing completed at baseline (e.g., serum bilirubin)?

☐ YES ☐ NO

12. Has the documentation confirming been submitted? ☐ YES ☐ NO

13. Was screening for evidence of current or prior hepatitis B virus (HBV) infection completed?

☐ YES ☐ NO

14. Has the documentation confirming been submitted? ☐ YES ☐ NO

15. Does the patient have HIV coinfection? ☐ YES ☐ NO

16. Has the documentation confirming been submitted? ☐ YES ☐ NO

17. For female patients of childbearing potential, has a negative pregnancy test been collected prior to initiation of therapy? ☐ YES ☐ NO ☐ N/A

18. Will the patient receive treatment in Puerto Rico? ☐ YES ☐ NO

19. Does the patient currently have another health plan insurance which covers HCV?

☐ YES ☐ NO

Treatment History and Readiness

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

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

Regimen: ____

Outcome: ____

21. Answer **ALL** 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

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

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*:

☐ Atazanavir**	☐ Amobarbital	☐ Aliskiren	☐ Rifabutin
☐ Rifampin**	☐ Eslicarbazine	☐ Pimozide	☐ Rifampicin
☐ Carbamazepine	☐ Oxacarbazepine	☐ Atorvastatin	☐ Rifapentine
☐ St. John's wort	☐ Phenobarbital	☐ Lovastatin	☐ Etravirine
☐ Efavirenz	☐ Phenytoin	☐ Simvastatin	☐ Nevirapine
☐ Dabigatran	☐ Primidone	☐ Bosentan	☐ Ritonavir
☐ Darunavir	☐ Lopinavir	☐ Fosamprenavir	☐ Saquinavir
☐ Ritonavir	☐ Tipranavir	☐ Indinavir	

** HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | © 2014-2020 AASLD and IDSA. These combinations should be avoided. **Contraindications*
This list of medications is for your reference, and does not include all the medication interactions. The prescribing physician must verify any potential interactions with the medications their patient is taking. For more information, visit the University of Liverpool HEP Drug Interactions Checker in the following link:
https://www.hep-druginteractions.org/checker

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.

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

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

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

[ii] The Model for End Stage Liver Disease (MELD) predicts survival for patients with advanced liver disease.https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/meld 3-Month Mortality Based on MELD Scores.

MELD Score	Mortality Probability
40	71.3% mortality
30-39	52.6% mortality
20-29	19.6% mortality
10-19	6.0% mortality
9 or less	1.9% mortality

[iii] **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 o r 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.

- F2—Portal fibrosis with few septa. F3—numerous septa without cirrhosis.
- F4—Cirrhosis

Mavyret Prescribing Information, June 2021.

Treatment-Naïve Patients

HCV Genotype	Treatment Duration	
	No Cirrhosis	Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A)
1, 2, 3, 4, 5, or 6	8 weeks	8 weeks

Treatment-Experienced Patients

HCV Genotype	Patients Previously Treated With a Regimen Containing:	Treatment Duration	
		No Cirrhosis	Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A)
1	An NS5A inhibitor[1] without prior treatment with an NS3/4A protease inhibitor (PI)	16 weeks	16 weeks
1	An NS3/4A PI[2] without prior treatment with an NS5A inhibitor	12 weeks	12 weeks
1, 2, 4, 5, or 6	PRS[3]	8 weeks	12 weeks
3	PRS[3]	16 weeks	16 weeks

1. Treated with prior regimens containing ledipasvir and sofosbuvir or daclatasvir with (peg) interferon and ribavirin.
2. Treated with prior regimens containing simeprevir and sofosbuvir, or simeprevir, boceprevir, or telaprevir with (peg) interferon and ribavirin.
3. PRS=Prior treatment experience with regimens containing (peg) interferon, ribavirin, and/or sofosbuvir, but no prior treatment experience with an HCV NS3/4A PI or NS5A inhibitor.

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org

HCV/HIV-1 co-infection and patients with any degree of renal impairment: Follow the dosage recommendations in the tables above.*
Liver or Kidney Transplant Recipients: MAVYRET is recommended for **12 weeks** in patients 3 years and older who are **liver or kidney transplant recipients**. A **16-week** treatment duration is recommended in **genotype 1-infected** patients who are NS5A inhibitor experienced without prior treatment with an NS3/4A protease inhibitor or in **genotype 3-infected** patients who are PRS treatment-experienced.

Hepatic Impairment: MAVYRET is contraindicated in patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B,C)

***AASLD/IDSA HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (Last update: October 24, 2022)**

Treatment Naïve Patients: The simplified HCV treatment algorithm for treatment-naïve adults with compensated cirrhosis is not recommended in patients with HIV. For Mavyret, this corresponds to the treatment duration of 8 weeks.

Patients With HIV/HCV Coinfection: Eight weeks of glecaprevir/pibrentasvir achieves similar SVR rates to those achieved with 12 weeks of treatment in HCV-monoinfected, treatment-naive patients with cirrhosis (Brown, 2020). However, there are no data evaluating the 8-week treatment duration in HIV/HCV-coinfected patients with cirrhosis. Thus, a shortened treatment course for HIV/HCV-coinfected patients with cirrhosis cannot be recommended at this time.

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661
787-474-3300 787-474-3346 asespr.org