

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

**Actualización de criterios de
selección de Agentes Antivirales
Directos para los pacientes con
Hepatitis C crónica en situación
clínica grave en el SSPA**

Actualización del informe 7-1. 2014

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y
POLÍTICAS SOCIALES

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

Actualización de criterios de selección de Agentes Antivirales Directos para los pacientes con Hepatitis C crónica en situación clínica grave en el SSPA

Actualización del informe 7-1. 2014



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
41020 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327

e-mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Sevilla, agosto de 2014

2014

INFORME_7-2

Actualización de criterios de selección de Agentes Antivirales Directos para los pacientes con Hepatitis C crónica en situación clínica grave en el SSPA

Actualización del informe 7-1. 2014

Grupo de trabajo para la elaboración de criterios y recomendaciones de uso de los Agentes Antivirales Directos en pacientes con Hepatitis C crónica

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

JUNTA DE ANDALUCÍA

Fecha: agosto de 2014

ANDALUCÍA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Grupo de trabajo para la elaboración de criterios y recomendaciones de uso de los Agentes Antivirales Directos en pacientes con Hepatitis C crónica.

Actualización de criterios de selección de Agentes Antivirales Directos para los pacientes con Hepatitis C crónica en situación clínica grave en el SSPA / Grupo de trabajo para la elaboración de criterios y recomendaciones de uso de los Agentes Antivirales Directos en pacientes con Hepatitis C crónica. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2014.

19p. 21 x 29,7 cm

ISBN 978-84-15600-65-7

1. Hepatitis C Crónica / farmacoterapia 2. Antivirales
I. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-65-7

Cita sugerida: Grupo de trabajo para la elaboración de criterios y recomendaciones de uso de los Agentes Antivirales Directos en pacientes con Hepatitis C crónica. Actualización de criterios de selección de Agentes Antivirales Directos para los pacientes con Hepatitis C crónica en situación clínica grave en el SSPA. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014.

Autoría y colaboraciones

Grupo elaborador

Equipo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. AETSA

Eva Rocio Alfaro-Lara. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

Mercedes Galván-Banqueri. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

María Dolores Vega-Coca. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

Carmen Beltrán-Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

Antonio Romero-Tabares. *Jefe del Servicio de Documentación e Información. AETSA.*

Teresa Molina-López. *Directora de la AETSA.*

Asesores clínicos (por orden alfabético)

Francisco Javier Bautista-Paloma. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Director de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Farmacia Hospitalaria del Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

José Cabeza-Barrera. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Director de la UGC de Farmacia Hospitalaria del Hospital San Cecilio. Granada.*

José Hernández-Quero. *Especialista en Enfermedades Infecciosas. Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital San Cecilio. Granada.*

Manuel de-la-Mata-García. *Especialista en Aparato Digestivo. Director de la UGC de Digestivo del Hospital Reina Sofía. Córdoba.*

José Luis Montero-Álvarez. *Especialista en Aparato Digestivo. Jefe de Sección. UGC de Digestivo del Hospital Reina Sofía. Córdoba.*

Ramón Alejandro Morillo-Verdugo. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. UGC Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de Valme. Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.*

Juan Antonio Pineda-Vergara. *Especialista en Enfermedades Infecciosas. UGC de Enfermedades Infecciosa y Microbiología. Hospital Virgen de Valme. Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.*

Antonio Rivero-Román. *Especialista en Enfermedades Infecciosas. Jefe de Sección. UGC de Enfermedades Infecciosas. Hospital Reina Sofía. Córdoba.*

Manuel Romero-Gómez. *Especialista en Aparato Digestivo. Director de la UGC Médico Quirúrgica de Enfermedades Digestivas del Hospital Virgen de Valme. Área Sanitaria Sur de Sevilla.*

Francisco Javier Salmerón-Escobar. *Especialista en Aparato Digestivo. Director de la UGC de Aparato Digestivo del Hospital San Cecilio. Granada.*

Jaime Torelló-Iserte. *Especialista en Farmacología y Farmacovigilancia. Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

Coordinación

Carmen Beltrán-Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías. AETSA.*

Dirección

Francisco Javier Bautista-Paloma. *Director del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el SSPA.*

Teresa Molina-López. *Directora de la AETSA.*

Contribución a la autoría

TML y CBC han intervenido en la planificación, desarrollo y supervisión del proyecto.

CBC se ha encargado de la coordinación técnica del proyecto.

ERAL y MGB han llevado a cabo la búsqueda exploratoria de información y el establecimiento de los antecedentes.

ERAL, MGB, MDVC, y CBC han intervenido en la detección de áreas de incertidumbre y la priorización de las situaciones clínicas a analizar.

ART ha realizado la búsqueda bibliográfica de la literatura.

ERAL y MGB han realizado la selección de artículos. **ERAL** y **MGB** además han realizado la síntesis, análisis e interpretación de los resultados para su discusión en el seno del grupo de trabajo.

ERAL, MGB, MDVC, CBC, FJBP, JCB, JHQ, MMG, RAMV, JAPV, ARR, MRG, FJSE, JLMA y JTI han intervenido en la interpretación de la evidencia identificada y en el establecimiento de los criterios de uso.

ERAL, MGB y MDVC se han encargado de la redacción de las versiones preliminares del documento, así como de la incorporación de las modificaciones relacionadas con la revisión crítica de los coautores.

Todos los autores han revisado y aprobado el documento final.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Introducción.....	8
Papel de simeprevir en HCC	9
Selección de AAD en pacientes con HCC grave en el SSPA	10
Referencias	18

Introducción

La Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud solicitó a la Dirección de AETSA, en colaboración con un grupo de expertos, la elaboración de “Criterios de selección de agentes antivirales directos (AAD) en los pacientes con hepatitis C crónica (HCC) en situación clínica grave en el Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA)”, desarrollado y difundido en junio de este año. Las situaciones clínicas consideradas prioritarias por su mayor gravedad fueron:

1. Pacientes con hepatitis C crónica en lista de espera para trasplante hepático (documentada) y que requieren tratamiento.
2. Pacientes con hepatitis C crónica trasplantados y que presentan una recurrencia agresiva de la infección y presentan alto riesgo de descompensación o muerte dentro de los 12 meses siguientes si no reciben tratamiento.
3. Pacientes con hepatitis C crónica cirróticos con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes.

Estos criterios de selección de medicamentos para los pacientes en situación clínica grave del SSPA fueron establecidos hasta que los nuevos fármacos dispusiesen de precio o hasta que se modificasen sus condiciones de acceso, momento en el cual se actualizaría el documento. La autorización y reciente fijación de precio de uno de ellos (**simeprevir**) ha hecho necesaria una revisión del mismo con el fin de considerar su lugar terapéutico en estos pacientes.

Por tanto, el presente documento “Criterios de selección de medicamentos en los pacientes con hepatitis C crónica en situación clínica grave en el SSPA. Actualización tras la comercialización de simeprevir” surge tras el análisis del posible papel de simeprevir en pacientes con HCC en situación clínica grave, por parte del grupo de trabajo.

Se presenta en primer lugar un resumen sobre la indicación aprobada para el nuevo fármaco financiado, simeprevir, y a continuación, los criterios de selección de AAD en los pacientes con HCC grave en el SSPA actualizados. Concretamente, dicha actualización afecta únicamente al grupo de **pacientes con HCC en lista de espera para trasplante hepático (documentada) y que requieren tratamiento infectados por VHC genotipo 1 y con niveles de albúmina $\geq 3,5$ g/dl y plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (página 6).**

Papel de simeprevir en HCC

Simeprevir es un inhibidor específico de la serina proteasa NS3/4A del VHC, que es esencial para la replicación del virus. Obtuvo el dictamen positivo de la EMA en marzo de 2014 y ha sido autorizado por la misma en mayo de 2014. Está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC en adultos con genotipos 1 y 4, con o sin coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana¹.

Este fármaco se encuentra actualmente en proceso de evaluación por parte del grupo de coordinación de posicionamiento terapéutico y muy recientemente ha sido fijado su precio por parte de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios y Farmacia.

Hasta ahora, simeprevir ha sido estudiado:

- asociado a peginterferón y ribavirina, en la población de pacientes coinfectados e infectados por genotipo viral 1 (un ensayo fase III).
- asociado a peginterferón y ribavirina, en la población de pacientes pretratados y *naïve* infectados por genotipo viral 1 y 4 (tres ensayos fase III, uno de ellos en curso).
- asociado a sofosbuvir, en la población de pacientes pretratados y *naïve* infectados por genotipo viral 1 (un ensayo fase II).

Aunque se siguen evaluando nuevas combinaciones entre diferentes AAD (simeprevir más daclatasvir...), actualmente no hay ninguna de ellas aprobadas, por lo que no se han considerado en este documento.

Para analizar el posible uso de simeprevir en las situaciones clínicas graves se ha dispuesto de: los principales resultados procedentes de los ensayos pivotaes¹⁻⁵, el actual Informe de Posicionamiento Terapéutico de Simeprevir (en fase de revisión por parte de las Comunidades Autónomas, aún no publicado) y las conclusiones del informe "*Direct Acting Antiviral Agents for Chronic Hepatitis C Genotype 1*" elaborado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Canadiense (CADTH)⁶.

Selección de AAD en pacientes con HCC grave en el SSPA

Actualización tras la comercialización de simeprevir

A continuación se detallan los actuales criterios de uso, en base al consenso del grupo de trabajo, para el tratamiento de elección en las distintas situaciones clínicas identificadas como críticas y urgentes que ponen en riesgo la vida del paciente, incorporando ya el posible uso de simeprevir. Los criterios se establecen principalmente en función del genotipo del VHC y de parámetros analíticos del paciente. Se destacan en **negrita** los fármacos acogidos a situaciones especiales.

Dichas situaciones clínicas son:

1. Pacientes con hepatitis C crónica en lista de espera para trasplante hepático (documentada) y que requieren tratamiento.
2. Pacientes con hepatitis C crónica trasplantados y que presentan una recurrencia agresiva de la infección y presentan alto riesgo de descompensación o muerte dentro de los 12 meses siguientes si no reciben tratamiento.
3. Pacientes con hepatitis C crónica cirróticos con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes.

Situación clínica

1. Pacientes con hepatitis C crónica (que podrán estar a su vez co-infectados por el VIH) en lista de espera para trasplante hepático (documentada) y requieren tratamiento para prevenir la reinfección del injerto con el virus de la hepatitis C.

Genotipo

Genotipo 1

A. Paciente que presenta niveles de albúmina $\geq 3,5$ g/dl y plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$:

Tratamiento de elección recomendado
Ribavirina + Peginterferón + Boceprevir ^a / Telaprevir ^b (48 semanas) / Simeprevir ^c (24 semanas en pacientes <i>naïve</i> y 48 semanas en pacientes pretratados y/o coinfectados), con excepción de los pacientes infectados con VHC genotipo 1a y presencia del polimorfismo basal Q80K, en los que sería de elección boceprevir o telaprevir.
Evidencia científica
<p>^{a,b}No existe evidencia científica en este escenario concreto. Los resultados de esta terapia en pacientes en lista de espera para trasplante hepático se extrapolan de los obtenidos en los ensayos pivotaes de boceprevir y telaprevir⁷⁻¹⁰, en los que la tasa de RVS es de hasta un 75 % en pacientes <i>naïve</i> y hasta un 50 % en pretratados.</p> <p>^cNo existe evidencia científica sobre simeprevir en este escenario concreto, por lo que al igual que en el resto de recomendaciones, se extrapolan los resultados obtenidos en los ensayos pivotaes a esta población. El metanálisis de comparaciones indirectas realizado por la CADTH comparando la triple terapia con boceprevir y telaprevir frente a simeprevir concluye que no hay diferencia significativas en cuanto a las variables de eficacia y seguridad analizadas entre dichos AAD asociados a ribavirina + peginterferón⁶.</p>

B. Paciente que presenta niveles de albúmina $\leq 3,5$ g/dl y plaquetas $\leq 100.000/\text{mm}^3$ (en este grupo se ha observado un mayor riesgo de complicaciones graves y muerte durante el tratamiento con ribavirina + peginterferón + boceprevir/telaprevir¹¹) o presenta contraindicación a PEG:

Tratamiento de elección recomendado
<ul style="list-style-type: none"> - Uso compasivo Daclatasvir + Sofosbuvir (12 semanas en pacientes <i>naïve</i> a boceprevir/telaprevir). - Uso compasivo Daclatasvir + Sofosbuvir (24 semanas en pacientes pretratados con boceprevir/telaprevir).
Evidencia científica
No existe evidencia científica en este escenario concreto. Los resultados de esta terapia en pacientes en lista de espera para trasplante hepático se extrapolan de los obtenidos en el ensayo por el que se autoriza el uso compasivo de daclatasvir, en el que la tasa de RVS alcanza un 100 % tanto en pacientes <i>naïve</i> como en pretratados con VHC genotipo 1 y un 93 % en pacientes <i>naïve</i> con VHC genotipo 2/3 ¹² .

Genotipo 2

A. Paciente que presenta niveles de albúmina $\geq 3,5$ g/dl y plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$:

Tratamiento de elección recomendado
Ribavirina + Peginterferón En pacientes no respondedores a ribavirina + peginterferón: Sofosbuvir + Ribavirina durante 12 semanas.
Evidencia científica
Existe evidencia científica sobre la terapia estándar ¹³ . En pacientes no respondedores a ribavirina + peginterferón: análisis preliminar del ensayo clínico P7977-2025, que evalúa eficacia y seguridad de sofosbuvir para la prevención de la reinfección postrasplante hepático en pacientes con HCC, consiguiendo una tasa respuesta viral post-trasplante en la semana 12 del orden del 62 % ¹⁴⁻¹⁵ .

B. Paciente que presenta niveles de albúmina $\leq 3,5$ g/dl y plaquetas $\leq 100.000 \text{ mm}^3$ (en este grupo se ha observado un mayor riesgo de complicaciones graves y muerte al tratarlos con ribavirina + peginterferón + boceprevir/telaprevir¹¹) o presenta contraindicación a PEG:

Tratamiento de elección recomendado
Sofosbuvir + Ribavirina (12 semanas).
Evidencia científica
Análisis preliminar del ensayo clínico P7977-2025, que evalúa eficacia y seguridad de sofosbuvir para la prevención de la reinfección postrasplante hepático en pacientes con HCC, consiguiendo una tasa respuesta viral post-trasplante en la semana 12 del orden del 62 % ¹⁴⁻¹⁵ .

Genotipo 3

A. Paciente que presenta niveles de albúmina $\geq 3,5$ g/dl y plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$:

Tratamiento de elección recomendado
Ribavirina + Peginterferón En pacientes no respondedores a ribavirina+ peginterferón: Sofosbuvir + Ribavirina durante 24 semanas.
Evidencia científica
Existe evidencia científica sobre la terapia estándar ¹³ . En pacientes no respondedores a ribavirina + peginterferón: análisis preliminar del ensayo clínico P7977-2025, que evalúa eficacia y seguridad de sofosbuvir para la prevención de la reinfección postrasplante hepático en pacientes con HCC, consiguiendo una tasa respuesta viral post-trasplante en la semana 12 del orden del 62 % ¹⁴⁻¹⁵ .

B. Paciente que presenta niveles de albúmina $\leq 3,5$ g/dl y plaquetas $\leq 100.000/\text{mm}^3$ (en este grupo se ha observado un mayor riesgo de complicaciones graves y muerte al tratarlos con ribavirina + peginterferón + boceprevir/telaprevir¹¹) o presenta contraindicación a PEG:

Tratamiento de elección recomendado
Uso compasivo Daclatasvir + Sofosbuvir (24 semanas).
Evidencia científica
No existe evidencia científica en este escenario concreto. Los resultados de esta terapia en pacientes en lista de espera para trasplante hepático se extrapolan de los obtenidos en el ensayo por el que se autoriza el uso compasivo de daclatasvir, en el que la tasa de RVS alcanza un 100 % tanto en pacientes <i>naïve</i> como en pretratados con VHC genotipo 1 y un 93 % en pacientes <i>naïve</i> con VHC genotipo 2/3 ¹⁴ .

Genotipo 4

A. Paciente que presenta niveles de albúmina $\geq 3,5$ g/dl y plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$:

Tratamiento de elección recomendado
Ribavirina + Peginterferón* En pacientes no respondedores a ribavirina + peginterferón: Sofosbuvir + Ribavirina durante 12 semanas.
Evidencia científica
Existe evidencia científica sobre la terapia estándar ¹³ . En pacientes no respondedores a ribavirina + peginterferón: análisis preliminar del ensayo clínico P7977-2025, que evalúa eficacia y seguridad de sofosbuvir para la prevención de la reinfección postrasplante hepático en pacientes con HCC, consiguiendo una tasa respuesta viral post-trasplante en la semana 12 del orden del 62 % ¹⁴⁻¹⁵ .
* En pacientes portadores de genotipo CC para el gen IL28B. En pacientes con un genotipo diferente la probabilidad de RVS es muy baja, siendo preferible el tratamiento con Sofosbuvir + Ribavirina ¹⁶ .

B. Paciente que presenta niveles de albúmina $\leq 3,5$ g/dl y plaquetas $\leq 100.000/\text{mm}^3$ (en este grupo se ha observado un mayor riesgo de complicaciones graves y muerte al tratarlos con ribavirina + peginterferón + boceprevir/telaprevir¹¹) o presenta contraindicación a PEG:

Tratamiento de elección recomendado
Uso compasivo Daclatasvir + Sofosbuvir (12 semanas).
Evidencia científica
No existe evidencia científica en este escenario concreto. Los resultados de esta terapia en pacientes en lista de espera para trasplante hepático se extrapolan de los obtenidos en el ensayo por el que se autoriza el uso compasivo de daclatasvir, en el que la tasa de RVS alcanza un 100 % tanto en pacientes <i>naïve</i> como en pretratados con VHC genotipo 1 y un 93 % en pacientes <i>naïve</i> con VHC genotipo 2/3 ¹⁴ .

2. Pacientes con hepatitis C crónica (que podrán estar a su vez co-infectados por el VIH) trasplantados y que presentan una recurrencia agresiva de la infección (hepatitis colestásica fibrosante y/o reinfección grave del injerto) que resulta en empeoramiento progresivo de la enfermedad hepática y presentan alto riesgo de descompensación o muerte dentro de los 12 meses siguientes si no reciben tratamiento

Genotipo

Genotipo 1

Tratamiento de elección recomendado
- Uso compasivo Daclatasvir + Sofosbuvir (12 semanas en pacientes <i>naïve</i> a boceprevir/telaprevir). - Uso compasivo Daclatasvir + Sofosbuvir (24 semanas en pacientes pretratados con boceprevir/telaprevir).
Evidencia científica
No existe evidencia científica en este escenario concreto. Los resultados de esta terapia en pacientes trasplantados se extrapolan de los obtenidos en el ensayo por el que se autoriza el uso compasivo de daclatasvir, en el que la tasa de RVS alcanza un 100 % tanto en pacientes <i>naïve</i> como en pretratados con VHC genotipo 1 y un 93 % en pacientes <i>naïve</i> con VHC genotipo 2/3 ¹⁴ .

Genotipo 2

Tratamiento de elección recomendado
Sofosbuvir + Ribavirina (12 semanas).
Evidencia científica
Análisis preliminar de los resultados del programa de uso compasivo de sofosbuvir en pacientes trasplantados con recurrencia del VHC, que consigue una tasa de RVS a las 12 semanas de fin de tratamiento del 56 % ¹⁷ y de un ensayo fase II en curso ¹⁸ .

Genotipo 3

Tratamiento de elección recomendado
Uso compasivo Daclatasvir + Sofosbuvir (24 semanas).
Evidencia científica
No existe evidencia científica en este escenario concreto. Los resultados de esta terapia en pacientes trasplantados se extrapolan de los obtenidos en el ensayo por el que se autoriza el uso compasivo de daclatasvir, en el que la tasa de RVS alcanza un 100 % tanto en pacientes <i>naïve</i> como en pretratados con VHC genotipo 1 y un 93 % en pacientes <i>naïve</i> con VHC genotipo 2/3 ¹⁴ .

Genotipo 4

Tratamiento de elección recomendado
Uso compasivo Daclatasvir + Sofosbuvir (12 semanas).
Evidencia científica
No existe evidencia científica en este escenario concreto. Los resultados de esta terapia en pacientes trasplantados se extrapolan de los obtenidos en el ensayo por el que se autoriza el uso compasivo de daclatasvir, en el que la tasa de RVS alcanza un 100 % tanto en pacientes <i>naïve</i> como en pretratados con VHC genotipo 1 y un 93 % en pacientes <i>naïve</i> con VHC genotipo 2/3 ¹⁴ .

3. Pacientes con hepatitis C crónica (que podrán estar a su vez co-infectados por el VIH) cirróticos con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes, que presenten niveles de albúmina $\leq 3,5$ g/dl y plaquetas $\leq 100.000/mm^3$ (en pacientes con estos parámetros analíticos se ha observado un mayor riesgo de complicaciones graves y muerte durante el tratamiento con ribavirina + peginterferón + boceprevir/telaprevir¹¹).

La decisión de iniciar el tratamiento debe valorarse de acuerdo con la situación clínica del paciente y su expectativa de vida.

Genotipo

Genotipo 1

Tratamiento de elección recomendado
- Uso compasivo Daclatasvir + Sofosbuvir (12 semanas en pacientes <i>naïve</i> a boceprevir/telaprevir). - Uso compasivo Daclatasvir + Sofosbuvir (24 semanas en pacientes pretratados con boceprevir/telaprevir).
Evidencia científica
No existe evidencia científica en este escenario concreto. Los resultados de esta terapia en pacientes cirróticos con riesgo de descompensación muerte se extrapolan de los obtenidos en el ensayo por el que se autoriza el uso compasivo de daclatasvir, en el que la tasa de RVS alcanza un 100 % tanto en pacientes <i>naïve</i> como en pretratados con VHC genotipo 1 y un 93 % en pacientes <i>naïve</i> con VHC genotipo 2/3 ¹⁴ .

Genotipo 2

Tratamiento de elección recomendado
Sofosbuvir + Ribavirina (12 semanas).
Evidencia científica
Ensayo clínico fase III (FUSION), que evalúa eficacia y seguridad de sofobuvir en pacientes pretratados con infección por VHC genotipos 2, 3. En pacientes con VHC genotipo 2 consigue una tasa de RVS a las 12 semanas de fin de tratamiento del 60 % ¹⁹ .

Genotipo 3

Tratamiento de elección recomendado
Uso compasivo Daclatasvir + Sofosbuvir (24 semanas).
Evidencia científica
No existe evidencia científica en este escenario concreto. Los resultados de esta terapia en pacientes cirróticos con riesgo de descompensación muerte se extrapolan de los obtenidos en el ensayo por el que se autoriza el uso compasivo de daclatasvir, en el que la tasa de RVS alcanza un 100 % tanto en pacientes <i>naïve</i> como en pretratados con VHC genotipo 1 y un 93 % en pacientes <i>naïve</i> con VHC genotipo 2/3 ¹⁴ .

Genotipo 4

Tratamiento de elección recomendado
Uso compasivo Daclatasvir + Sofosbuvir (12 semanas).
Evidencia científica
No existe evidencia científica en este escenario concreto. Los resultados de esta terapia en pacientes cirróticos con riesgo de descompensación muerte se extrapolan de los obtenidos en el ensayo por el que se autoriza el uso compasivo de daclatasvir, en el que la tasa de RVS alcanza un 100 % tanto en pacientes <i>naïve</i> como en pretratados con VHC genotipo 1 y un 93 % en pacientes <i>naïve</i> con VHC genotipo 2/3 ¹⁴ .

Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Olysio simeprevir. Assessment report [Internet]. London: EMA. 20/03/2014 [Consultado 01.08.2014]. Olysio - EMA/CHMP/285947/2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002777/WC500167870.pdf.
2. Jacobson IM, Dore GJ, Foster G, et al. Simeprevir (TMC435) with Peginterferon/ Ribavirin for Chronic VHC Genotype-1 Infection in Treatment-Naive Patients: Results From QUEST-1, a Phase III Trial. Digestive Disease Week. May 18-21, 2013; Orlando, FL.
3. Poordad F, Manns MP, Marcellin P, et al. Simeprevir (TMC435) with Peginterferon/ Ribavirin for Treatment of Chronic VHC Genotype-1 Infection in Treatment-Naive Patients: Results From QUEST-2, a Phase III Trial. Digestive Disease Week. May 18-21, 2013, 2013; Orlando, FL.
4. Fornis X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P et al. Simeprevir with Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients with HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: a Phase 3 Trial. Gastroenterology. 2014. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.051.
5. Lawitz A, Sulkowski M, Ghalib R, Rodríguez-Torres M, Younossi Z, Corregido A et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. [Consultado 28.07.2014]. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/50140-6736\(14\)61225-3](http://dx.doi.org/10.1016/50140-6736(14)61225-3).
6. CADTH. Direct Acting Antiviral Agents for Chronic Hepatitis C Genotype 1. [Consultado 18.07.2014]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR/TR%20Hep%20C%20draft10_ForStakeholderFeedback.pdf.
7. Jacobson I, McHutchison J, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med. 2011; 364: 2405-16.
8. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med. 2011; 364: 1195-206.
9. Bacon B, Gordon S, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeumen S et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med. 2011; 364: 1207-17.
10. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. N Engl J Med. 2011; 364: 2417-28.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Programa de acceso mediante uso compasivo de los nuevos medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica. [Consultado 22.05.2014]. URL: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2014/NI-MUH_1-2014-hepatitis-c-cronica.htm.

12. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Rajender K, Hassanein T, Jacobson I et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med.* 2014; 370: 211-21.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. European Association for Study of Liver. *J Hepatol.* 2014; 60: 392-420.
14. Food and Drug Administration (FDA). Cross-Discipline Team Leader Review. [Consultado 22.05.2014]. URL:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204671Orig1s000CrossR.pdf.
15. Curry MP, Fornis X, Chung RT, Terault N, Brown RS, Fenkel JM et al. Pretransplant Sofosbuvir and Ribavirin to Prevent Recurrence of HCV Infection after Liver Transplantation. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. Nov 1-5, 2013, 2013; Washington, DC.
16. Mira JA, Rivero A, de Los Santos-Gil I, López-Cortés LF, Girón-González JA, Márquez M, et al. *AIDS* 2012, 26: 1721-24.
17. Charlton MR, Gane E, Manns M, Brown RS, Curry MP, Kwo PY et al. Sofosbuvir and Ribavirin for the Treatment of Established Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplantation: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. *Hepatology: Special Issue: The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2013.* 2013; Vol 58:1378A.
18. Fornis X, Fontana RJ, Moonka D, MCHutchison JG, Symonds WT, Denning J et al. Initial Evaluation of the Sofosbuvir Compassionate Use Program for Patients with Severe Recurrent HCV Following Liver Transplantation. *Special Issue: The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2013.* Epub Oct 1, 2013, 10-1-2013a; 732a.
19. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013; 368:1867-77.

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

