

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y  
POLÍTICAS SOCIALES

Agencia de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias de Andalucía (AETSA)

Informe de evaluación rápida

## **Resumen de evidencia de eficacia y seguridad de sofosbuvir en pacientes con hepatitis C crónica en espera de trasplante hepático**



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES  
41020 Sevilla - España (Spain)  
Tif.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327  
e-mail: [aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es)

Sevilla, junio de 2014

2014

INFORME\_6-1

# **Resumen de evidencia de eficacia y seguridad de sofosbuvir en pacientes con hepatitis C crónica en espera de trasplante hepático**

*Informe de evaluación rápida*

## **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

[www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

Junio 2014

Este documento se ha elaborado con el objetivo de servir de herramienta de apoyo a la toma de decisiones para clínicos y gestores, mediante la revisión, evaluación y síntesis de la información científica relativa a los resultados clínicos en el uso del nuevo agente antiviral sofosbuvir para el tratamiento de la hepatitis C crónica. Concretamente, en el grupo de pacientes en espera de trasplante hepático.

Para ello, se definió la pregunta de investigación y se establecieron criterios explícitos y sistemáticos para evaluar la evidencia científica en eficacia y seguridad del fármaco.

Al final del informe, se resumen los puntos clave.

## Índice

|   |    |
|---|----|
| Listado de abreviaturas.....                          | 4  |
| 1. Medicamento/Descripción/Indicación autorizada..... | 5  |
| 2. Descripción de la enfermedad.....                  | 6  |
| 3. Tratamiento de referencia de la patología .....    | 7  |
| 4. Evaluación de la eficacia y seguridad .....        | 8  |
| 5. Puntos clave .....                                 | 14 |
| 7. Referencias .....                                  | 15 |
| 9. Anexos.....  | 17 |

## Listado de abreviaturas

AAD: agente antiviral directo

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EINA: estudio de intervención no aleatorizado

EMA: *European Medicines Agency*

EPAR: *European Public Assessment Report*

ETS: informe de tecnologías sanitarias

FDA: *Food and Drug Administration*

HCC: hepatitis C crónica

LIdC: límite inferior de cuantificación

MELD: Model for end-stage Liver Disease

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

PEG: interferón pegilado

PICO (D): *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*

RBV: ribavirina

RVS: respuesta viral sostenida

VHC: virus de la hepatitis C

## 1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

|   |  |
|---|--|
| <b>Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.</b>                               | Sofosbuvir. Sovaldi®. J05AB.   |
| <b>Mecanismo de acción</b>  | Inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del virus de la hepatitis C (VHC), que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena. |
| <b>Indicación aprobada</b><br>(Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización) | Tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en adultos, en combinación con otros medicamentos. <i>European Medicines Agency (EMA), 5/02/14<sup>1</sup></i> .   |
| <b>Posología recomendada</b>  | 400 mg una vez al día, acompañado de alimentos.  |
| <b>Vía de administración</b>  | Vía oral.  |
| <b>Presentación</b>   | 400 mg comprimidos recubiertos con película.   |
| <b>Titular de la autorización de comercialización</b>                               | Gilead Sciences International Ltd.   |

Hasta el momento, el acceso a sofosbuvir, para el escenario de pacientes en espera de trasplante hepático, ha sido mediante:

- Programa de acceso mediante uso compasivo de la EMA<sup>2</sup>: autorizado para pacientes en lista de espera para trasplante hepático (documentada) y que requieren tratamiento para prevenir la reinfección del injerto por el virus de la hepatitis C. El régimen recomendado para esta indicación por dicha agencia reguladora es sofosbuvir (400 mg/día) y RBV (1000-1200 mg/día) hasta el momento del trasplante hepático (Octubre, 2013).
- Programa de acceso mediante uso compasivo de los nuevos medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>3</sup>: sus recomendaciones están basadas en la opinión de la EMA. (Enero, 2014).
- Actualmente, existe una propuesta del laboratorio fabricante transmitida por la AEMPS a través del Grupo Coordinador de Posicionamiento Terapéutico para restaurar el acceso expandido.

## 2. Descripción de la enfermedad

La infección por el VHC es un problema grave de salud en el mundo occidental, donde las tasas de pacientes con infección crónica oscilan, en la mayoría de los países, entre el 1,5 y el 3%. El tratamiento estándar de la infección, con la combinación de interferón pegilado  $\alpha$ -2a ó  $\alpha$ -2b (PEG) y ribavirina (RBV), consigue curar aproximadamente al 50% de los pacientes infectados por el genotipo 1 del virus, que es el más frecuente (75% de los pacientes infectados)<sup>4</sup>.

Entre el 60-80% de los pacientes infectados con VHC se convierten en portadores crónicos. En el 20-30% de los pacientes con hepatitis C crónica, la enfermedad progresa a cirrosis transcurridos 20 años del inicio de la infección; entre el 5-10% de los pacientes desarrolla enfermedad hepática terminal y el 4-8% fallece por causas relacionadas con la enfermedad hepática. En pacientes con cirrosis, el riesgo de descompensación hepática es aproximadamente del 15-20% y el riesgo de carcinoma hepatocelular es del 10%<sup>5</sup>.

La capacidad para predecir los resultados del tratamiento es importante en el manejo de la hepatitis crónica. El genotipo del VHC está bien establecido como predictor de la respuesta al tratamiento. Otros factores del huésped y virales que han sido identificados como factores predictivos de una pobre respuesta a la terapia son: los altos niveles de ARN del VHC, la fibrosis hepática avanzada, la edad, la obesidad y la raza negra<sup>6</sup>.

### 3. Tratamiento de referencia de la patología

Hasta 2011, la combinación de interferón pegilado-alfa y ribavirina ha sido el tratamiento aprobado para la HCC. Con este régimen, los pacientes infectados por VHC genotipo 1 conseguían tasas de respuesta viral sostenida (RVS) de aproximadamente el 40% en América del Norte y del 50% en Europa Occidental. En pacientes infectados por VHC con genotipos 2, 3, 5 y 6 se han conseguido tasas de RVS más altas e intermedias en el caso de los pacientes infectados por VHC genotipo 4<sup>7</sup>.

En 2011, telaprevir y boceprevir fueron autorizados para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1. Ambos son agentes antivirales directos (AAD) de primera generación que actúan sobre la serín-proteasa NS3/4A del VHC y se deben administrar en combinación con PEG y RBV. Estos regímenes de triple terapia han demostrado ser efectivos para el tratamiento de pacientes naïve y pretratados, consiguiendo una tasa de curación del 75% en los primeros y cerca del 50% en los segundos<sup>7</sup>.

## 4. Evaluación de la eficacia y seguridad

### Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *EMBASE*, *MEDLINE* (a través de Ovid) y *Science Citation Index (SCI)*. Además se revisó *Pubmed*, para detectar artículos aún no disponibles en MEDLINE (Ovid). La estrategia de búsqueda se detalla en el anexo 1.

Además, se realizó una búsqueda manual en la página web de la EMA [para localización del *European Public Assessment Report (EPAR)*] y en las páginas web de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, como *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.

En la siguiente tabla se especifica la pregunta de investigación, en términos de población, el medicamento a evaluar, el/los comparador/es óptimo/s, las variables de resultado y los diseños a considerar.

**Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)** (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

|   |   |
|---|---|
| <b>Población</b>                          | <i>Pacientes adultos con hepatitis C crónica genotipos 1-6 en espera de trasplante hepático.</i>  |
| <b>Intervención</b>                       | - Sofosbuvir combinado con peginterferón alfa y ribavirina.<br>- Sofosbuvir combinado con ribavirina.   |
| <b>Comparador(es) más apropiado(s)(*)</b> | - <i>Peginterferón alfa con ribavirina (genotipos 1-6).</i><br>- <i>Telaprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (sólo en genotipo 1).</i><br>- <i>Boceprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (sólo en genotipo 1).</i>   |
| <b>Resultados de eficacia y seguridad</b> | <b>EFICACIA:</b><br>- <i>Mortalidad.</i><br>- <i>Respuesta viral sostenida.</i><br>- <i>Tasa de recaída.</i><br>- <i>Tasa de rebrote viral.</i><br>- <i>Calidad de vida.</i><br><b>SEGURIDAD:</b><br>- <i>Eventos adversos del tratamiento.</i><br>- <i>Retiradas debidas a eventos adversos del tratamiento.</i> |
| <b>Diseño</b>                             | <i>Informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS),</i>  |



|  |  |
|--|--|
|  | <i>revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en fase III, estudios de intervención no aleatorizados (EINA), y estudios observacionales sin grupo control, tanto prospectivos, como retrospectivos.</i> |
|--|--|

Al no localizar evidencia científica con comparaciones directas entre sofosbuvir y los tratamientos estándares, se realizó una búsqueda paralela similar a la de sofosbuvir para boceprevir y telaprevir.

La selección, lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios se realizó por dos evaluadores, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y minimizar los sesgos.

No se llevó a cabo ninguna evaluación del riesgo de sesgo, ya que no se dispuso de la información suficiente para ello.

## Resultados de eficacia y seguridad

### - Sofosbuvir

Se localizaron (fecha de la búsqueda: mayo 2014) un total de 266 artículos (10 en *The Cochrane Library*, 3 en *CRD*, 65 en *EMBASE*, 9 en *SCI*, 117 en *MEDLINE* y 62 en *PUBMED*).

El diagrama de flujo para la selección de artículos así como los motivos de exclusión de los mismos se detallan en el anexo 2.

### **Ensayo clínico P7977-2025 (no publicado)**<sup>1,2,8,9</sup>

No existen aún datos publicados de los resultados finales del ensayo clínico P7977-2025. No obstante, se han identificado resultados preliminares a través del EPAR<sup>1</sup>, de la FDA<sup>8</sup>, del resumen del uso compasivo de sofosbuvir publicado en la EMA<sup>2</sup> y del póster de Curry MP<sup>9</sup> identificado en la búsqueda bibliográfica.

**Tabla 3. Principales características del ensayo clínico pivotal.**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Estudio                  | Ensayo abierto para explorar la eficacia clínica de sofosbuvir y ribavirina administrados previo al trasplante para prevenir la recurrencia de la hepatitis C postrasplante.                          |
| Diseño                   | Fase II, multicéntrico, no controlado, abierto.   |
| Duración                 | Reclutamiento de pacientes: marzo 2012 a enero 2015.<br>Análisis preliminar en 61 sujetos.  |
| Grupo tratamiento (n=61) | 400 mg de sofosbuvir y 1000-1200 mg de ribavirina al día durante un máximo de 24 semanas (posteriormente modificadas a 48 semanas) o hasta el momento del trasplante, según lo que ocurriera primero. |
| VARIABLES EVALUADAS      | Respuesta virológica postrasplante (RVPT): ARN del VHC inferior al límite inferior de cuantificación (LIdC) 12 semanas  |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
|                                  | después del trasplante (variable principal).  |
| Descripción del tipo de análisis | Análisis intermedio en sujetos que habían recibido al menos 1 dosis de sofosbuvir.  |
| Criterios de inclusión           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Firma del consentimiento informado.</li> <li>- &gt;18 años.</li> <li>- Los varones deben estar de acuerdo en el uso consistente y correcto de preservativo, mientras que su pareja femenina se compromete a utilizar un formulario aprobado de control de la natalidad a partir de la fecha de la detección hasta 7 meses después de su última dosis de ribavirina.</li> <li>- Confirmación de la infección por VHC crónica documentada por al menos una medición de ARN-VHC en suero por encima del LIdC medido en la selección, y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• una prueba positiva de anticuerpos anti-VHC, VHC ARN o prueba de genotipo del VHC por lo menos 6 meses antes de la visita basal / día 1 junto con la prueba de ARN-VHC positivo y anticuerpos anti-VHC en el momento de la detección,</li> <li>• una prueba de ARN-VHC positiva y una prueba de anticuerpos anti-VHC en el momento de la detección, junto con una biopsia hepática compatible con la infección crónica por el VHC (o una biopsia de hígado antes del reclutamiento con evidencia de infección crónica por el VHC, tales como la presencia de fibrosis)</li> </ul> </li> <li>- ARN-VHC &gt;10e4 IU/ml.</li> <li>- Cumplimiento de los criterios de Milán* con un MELD (Model for end-stage Liver Disease) &lt;22 y un MELD ponderado ≥22.</li> <li>- Puntuación Child-Pugh ≤7.</li> <li>- Gestión planificada del sujeto para satisfacer los criterios de la Red Unida para Compartir Órganos, con estudios de imagen disponibles para su revisión en caso necesario.</li> <li>- El paciente no ha sido tratado con un medicamento o dispositivo en investigación dentro de los 30 días posteriores a la visita de selección.</li> </ul> |
| Criterios de exclusión           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujer embarazada o en período de lactancia.</li> <li>- Tratamiento previo con un AAD inhibidor de la (NS)5B polimerasa.</li> <li>- Cualquier paciente con trasplante que ha accedido a un trasplante de hígado de un donante vivo.</li> <li>- Requerir en el período postrasplante, tratamiento de inducción con biológicos o un régimen inmunosupresor en las primeras 12 semanas diferente a prednisona, tacrolimus (5-12ng/ml) y/o micofenolato de mofetilo (hasta 2g/día).</li> <li>- Signos de cirrosis descompensada (ascitis, varices hemorrágicas, encefalopatía hepática, etc).</li> <li>- Enfermedad hepática de otra etiología.</li> <li>- Coinfección por virus de hepatitis B o VIH.</li> <li>- Contraindicación de tratamiento con RBV.</li> <li>- Uso crónico de inmunosupresores sistémicos en el pretrasplante.</li> <li>- Trasplante de órgano sólido previo.</li> <li>- Aclaramiento de creatinina &lt;60ml/min.</li> <li>- Antecedentes o evidencia actual de enfermedad psiquiátrica, alteración inmunológica, hemoglobinopatía, enfermedad cardíaca o pulmonar, porfiria, diabetes mal controlada, u otra neoplasia.</li> <li>- Hipersensibilidad conocida a RBV, sofosbuvir, sus metabolitos o excipientes.</li> <li>- Tratamiento con antineoplásicos sistémicos o</li> </ul>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>inmunomodulador (incluyendo radiaciones) en los 6 meses previos.</p> <p>- Tratamiento con quimioembolización arterial transcáteter o ablación por radiofrecuencia en los 30 días previos a la primera dosis.</p> <p>- Participación en un ensayo clínico con un fármaco, agente biológico o dispositivo en fase de investigación, en los 3 meses previos a la administración de la primera dosis en la visita basal/día 1.</p> |
| Características basales  | <p>Edad media: 59 años</p> <p>Sexo: 80% hombres</p> <p>Pacientes pretratados: 75%</p> <p>Genotipo: 1a (39,3%), 1b (34,4%), 2 (3,3%), 2b (9,8%), 3a (11,5%) y 4 (1,6%).</p> <p>IL28B: CC (21,7%), CT (65%) y TT (13,3%).</p> <p>Puntuación Child-Pugh basal : 5 (42.6%), 6 (29.5%), 7 (23.0%), 8 (4.9%).</p> <p>Puntuación MELD basal 7-8 : 49.2%</p>  |
| <p>(*) Los criterios de Milán establecen que un paciente es seleccionado para trasplante cuando tienen una lesión menor de 5 cm, hasta 3 lesiones menores de 3 cm, sin invasión vascular y sin manifestaciones extrahepáticas.</p> |   |

Principales resultados de eficacia en el análisis preliminar

Todos los pacientes, salvo 5 que sufrieron fracaso virológico durante el tratamiento, consiguieron ARN-VHC<LIdC durante la duración del tratamiento o hasta el momento del trasplante hepático, según lo que ocurriese primero.

De los 61 pacientes analizados hasta el momento, 44 se sometieron a un trasplante hepático tras un máximo de 48 semanas de tratamiento con sofosbuvir y ribavirina. De éstos, 41 tenían ARN-VHC<LIdC en el momento del trasplante. La media del tiempo hasta trasplante fue de 21 semanas (rango: 2-42 semanas). En la siguiente tabla (Tabla 4) se detallan estos resultados:

**Tabla 4. Proporción de pacientes, que en la última observación presentaron un ARN del VHC<LIdC antes del trasplante.**

|   | <b>Sofosbuvir +RBV</b> |
|---|------------------------|
| Pacientes que recibieron más de 12 semanas de tratamiento y fueron trasplantados <sup>a</sup> | 33                     |
| ARN del VHC<LIdC en la última observación antes del trasplante                                |                        |
| Sí  | 30/33 (90,9%)          |
| No  | 3/33 (9,1%)            |
| Número de pacientes que recibieron trasplante <sup>b</sup>                                    | 44                     |
| ARN del VHC<LIdC en la última observación antes del trasplante                                |                        |
| Sí  | 41/44 (93,2%)          |
| No  | 3/44 (6,8%)            |

a. El denominador incluye sujetos que reciben trasplante hepático y  $\geq 12$  semanas de tratamiento (análisis de eficacia primario).

b. El denominador incluye sujetos que reciben trasplante hepático y  $\geq 1$  dosis del tratamiento (análisis de eficacia secundario).

En la tabla 5 se muestran los resultados de respuesta viral postrasplante.

**Tabla 5. Respuesta viral postrasplante en pacientes con un ARN del VHC<LIdC en la última observación antes del trasplante.**

|  | <b>Respuesta viral en los pacientes evaluables</b> |
|--|--|
| Semana 2 post-trasplante                             | 32/40 (80%)  |
| Semana 4 post-trasplante                             | 27/39 (69%)  |
| Semana 8 post-trasplante                             | 26/38 (68%)  |
| Semana 12 post-trasplante (variable principal, RVPT) | 23/37 (62%)  |

De los 41 pacientes con VHC-ARN < LIdC en el momento del trasplante, 37 alcanzaron las 12 semanas postrasplante, y 23 de ellos (62,2%) consiguieron RVPT. 21/23 pacientes alcanzaron RVPT en la semana 24 postrasplante y 5/23 en la semana 48.

De los 14/37 pacientes que alcanzaron ARN-VHC<LIdC en el momento del trasplante, pero no RVPT, 10 sufrieron recurrencia de VHC, 3 murieron en los 4-14 días postrasplante y 1 con ARN-VHC<LIdC retiró su consentimiento.

11/15 pacientes que abandonaron el tratamiento a las 24 semanas (en ausencia de trasplante) según el protocolo original, recayeron; de ahí, que en el protocolo original se modificase a 48 semanas de tratamiento.

La duración de la supresión viral antes del trasplante fue el factor más predictivo para la RVPT en los pacientes que tenían un ARN-VHC<LIdC en el momento del trasplante.

Respecto a los resultados de eficacia por subgrupos, éstos se detallan en la siguiente tabla (Tabla 6):

**Tabla 6. Respuesta viral postrasplante en la semana 12, por genotipo.**

| <b>Genotipo HCV</b>  | <b>Sofosbuvir +RBV</b> |
|----------------------|------------------------|
| RVPT global, % (n/N) | 64% (23/36)            |
| Genotipo 1a          | 62% (8/13)             |
| Genotipo 1b          | 46% (6/13)             |
| Genotipo 2           | 100% (5/5)             |
| Genotipo 3           | 75% (3/4)              |
| Genotipo 4           | 100% (1/1)             |

#### Principales resultados de seguridad en el análisis preliminar

En la siguiente tabla (Tabla 7) se muestran los eventos adversos graves.

Tabla 7. Eventos adversos graves.

|  | Sofosbuvir+RBV (n=61) n (%) |
|--|-----------------------------|
| Pacientes con algún evento adverso grave | 11 (18%)                    |
| Carcinoma hepatocelular                  | 2 (3,3%)                    |
| Pirexia                                  | 2 (3,3%)                    |
| Hernia umbilical obstructiva             | 2 (3,3%)                    |
| Fibrilación auricular                    | 1 (1,6%)                    |
| Dolor abdominal                          | 1 (1,6%)                    |
| Hernia abdominal estrangulada            | 1 (1,6%)                    |
| Celulitis                                | 1 (1,6%)                    |
| Estado confusional                       | 1 (1,6%)                    |
| Encefalopatía hepática                   | 1 (1,6%)                    |
| Hiponatremia                             | 1 (1,6%)                    |
| Degeneración discal intravertebral       | 1 (1,6%)                    |
| Náusea                                   | 1 (1,6%)                    |
| Osteoartritis                            | 1 (1,6%)                    |
| Peritonitis bacteriana                   | 1 (1,6%)                    |
| Neumonía                                 | 1 (1,6%)                    |
| Cáncer de próstata                       | 1 (1,6%)                    |
| Insuficiencia renal aguda                | 1 (1,6%)                    |
| Sepsis                                   | 1 (1,6%)                    |
| Trombosis tumoral                        | 1 (1,6%)                    |
| Vómito                                   | 1 (1,6%)                    |

Durante el estudio ocurrieron 5 muertes, pero ninguna se relacionó con el tratamiento.

Ocurrieron anomalías graves de valores del laboratorio (grado 3 y 4) en un 34,4% y 9,8% de los pacientes respectivamente. La disminución de los niveles de hemoglobina se atribuyó a la dosis de RBV. Ninguna de estas anomalías llevó a la suspensión del tratamiento.

#### - Boceprevir / telaprevir

Se localizaron (fecha de la búsqueda: mayo de 2014) un total de 165 artículos (2 en CRD, 82 en *EMBASE*, 25 en *MEDLINE*, 27 en *SCI* y 29 en Pubmed). Finalmente no se incluyó ningún documento.

El diagrama de flujo para la selección de artículos así como los motivos de exclusión de los mismos se detallan en el anexo 2.

## 5. Puntos clave

La eficacia del tratamiento con sofosbuvir y RBV en pacientes en espera de trasplante hepático, en términos de respuesta viral post-trasplante en la semana 12 es del orden del 62%. Éstos constituyen resultados muy preliminares de un ensayo fase II, abierto y no controlado, en el que hasta la fecha se han incluido 61 pacientes. Por ello, deben interpretarse con cautela y teniendo en cuenta las limitaciones que conlleva.

Respecto a los resultados por genotipo, únicamente se dispone de datos para los genotipos 1-4 y, dado el escaso número de pacientes por subgrupo, es difícil establecer conclusiones relevantes.

Finalmente, en cuanto a la seguridad, un 18% de los pacientes presentaron eventos adversos graves durante el tratamiento y no se produjo ninguna muerte relacionada con el mismo.

## 7. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Solvaldi® (sofosbuvir) [Internet]. Londres: EMA; nov 2013 [citado 23 abr 2014]. Procedure number: EMA/002798/0000. URL:[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002798/WC500160600.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA). Summary on compassionate use for Sofosbuvir. [Consultado 22.05.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/12/WC500156825](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/12/WC500156825)
3. 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](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2014/NI-MUH_1-2014-hepatitis-c-cronica.htm).
4. 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.
5. European Medicines Agency (EMA). Incivo telaprevir. Assessment report [Internet]. London: EMA. 19/03/2012 [Consultado 23.04.2014]. Incivo -EMA/H/C/002313 -II/0002 URL [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Public\\_assessment\\_report/human/002313/WC500115532](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002313/WC500115532).
6. Gonzalez SA, Keeffe EB. IL-28B As a Predictor of Sustained Virologic Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011; 7:366-73.
7. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014; 60:392–420.
8. 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](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204671Orig1s000CrossR.pdf)
9. Curry MP, 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.
10. Continuing Medical Education: Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. N Engl J Med 2013; 369:493.

11. Ollendorf DA, Tice JA, Pearson SD. The Comparative Clinical Effectiveness and Value of Simeprevir and Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *JAMA Intern Med.* 2014 May 5. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.2151.
12. Horizong Scanning Centre. Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection with compensated liver disease. [Consultado 29.04.2014]. URL: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/sofosbuvir-for-chronic-hepatitis-c-infection-with/>
13. Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection (ID654) Health Technology Assessment. [Consultado 29.04.2014]. URL: <http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/136701>
14. Kikuchi M, Okuda Y, Ueda Y, Nishioka Y, Uesugi M, Hashimoto M et al. Successful Telaprevir Treatment in Combination of Cyclosporine against Recurrence of Hepatitis C in the Japanese Liver Transplant Patients. *Biol. Pharm. Bull.* 2014; 37: 417–423.
15. Kim E, Yuan Yuan C, Yoshida EM. Telaprevir for retreatment of HCV infection: review of the REALIZE trial. *Future Virol.* 2012 ; 7: 435–440.
16. Charlton M, Dick T. Victory and defeat at Heraclea – Treating hepatitis C infection following liver transplantation with telaprevir and boceprevir. *J Hepatol.* 2014; 60: 6-8.
17. Reddy KR, Everson GT. Treatment of chronic hepatitis C with protease inhibitor-based therapy after liver transplantation. *Hepatology.* 2013; 58: 1181-1184.
18. Saxena V, Terrault N. Hepatitis C virus treatment and liver transplantation in the era of new antiviral therapies. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012, 17:216–224.
19. Guillouche P, Féray C. Systematic review: anti-viral therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 163–174.
20. Verna EC, Brown RS. Hepatitis C Virus and Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2006; 10: 919-940.
21. Maticic M, Luznik Z, Stepec S, Popovic P, Snedec N, Poljak M et al. A Modified Ribavirin-free Interferon Therapy With Boceprevir in Post-Liver Trasplant Recurrect Hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48: 464-5.



## 9. Anexos

### Anexo I. Estrategia de la búsqueda bibliográfica.

#### SOFOSBUVIR

| MEDLINE   | EMBASE  | SCI   | PUBMED   |
|---|---|---|--|
| <p>1 sofosbuvir.mp.<br/>                 2 (direct adj2 antiviral adj2 agent\$.m_titl.<br/>                 3 "nucleotide polymerase inhibitor".ti,ab.<br/>                 4 *Uridine Monophosphate/ad, aa, tu [Administration &amp; Dosage, Analogs &amp; Derivatives, Therapeutic Use] (104)<br/>                 5 *Antiviral agents/tu, ae<br/>                 6 4 and 5<br/>                 7 ("PSI-7977" or "GS-7977").mp.<br/>                 8 1 or 2 or 3 or 6 or 7<br/>                 9 ("hepatitis c" or "HCV").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]<br/>                 10 *hepatitis c/dt or *hepatitis c, chronic/dt<br/>                 11 *Hepacivirus/de [Drug Effects]<br/>                 12 9 or 10 or 11<br/>                 13 8 and 12<br/>                 14 limit 13 to (editorial or letter)<br/>                 15 13 not 14<br/>                 16 limit 15 to (english or spanish)</p> | <p>1 'sofosbuvir':ab,ti<br/>                 2 'sofosbuvir'/mj<br/>                 3 (direct NEXT/2 antiviral):ti<br/>                 4 (agent* NEAR/2 antiviral):ti<br/>                 5 3 AND 4<br/>                 6 'nucleotide polymerase inhibitor':ab,ti<br/>                 7 'psi-7977':ti OR 'gs-7977':ab,ti<br/>                 8 1 OR 2 OR 5 OR 6 OR 7<br/> <br/>                 9 'hepatitis c':ab,ti OR 'hcv':ab,ti<br/>                 10 'hepatitis c'/mj OR 'hepatitis c virus'/exp/mj<br/>                 11 9 OR 10<br/>                 12 8 AND 11<br/>                 13 12 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim)<br/>                 14 12 NOT 13<br/>                 15 14 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)<br/>                 16 15 AND [embase]/lim<br/>                 17 15 NOT [medline]/lim</p> | <p>1 TI=(sofosbuvir OR "psi-7977" OR "gs-7977") OR TI=(direct near/1 (act* near/1 antiviral))<br/>                 2 TS=(liver near/3 transplantation) OR TI=transplant*<br/>                 3 2 AND 1</p> | <p>1((sofosbuvir[Title/Abstract]) OR PSI-7977[Title/Abstract]) OR GS-7977[Title/Abstract]<br/>                 2 ("ahead of print"[Filter]) OR "inprocess"[Filter]<br/>                 3 1 and 2<br/>                 4 ("english"[Language]) OR "spanish"[Language]<br/>                 5 3 AND 4</p> |

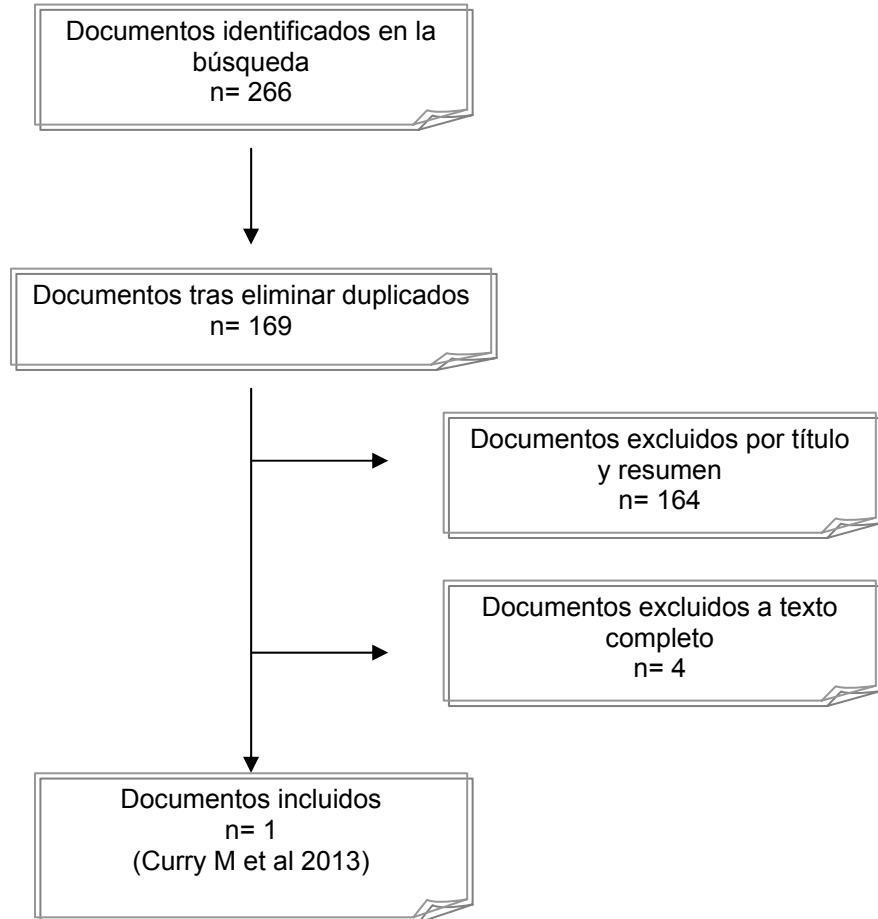
#### BOCEPREVIR/ TELAPREVIR

| MEDLINE   | EMBASE  | SCI   | PUBMED   |
|---|---|---|--|
| <p>1. ("hepatitis c" or "HCV").mp.<br/>                 2. *hepatitis c/ or *hepatitis c, chronic/<br/>                 3. *Hepacivirus/de<br/>                 4. 1 or 2 or 3<br/>                 5. *Protease Inhibitors/ad, ae, ct, ec, im, pk, pd, tu, to<br/>                 6. (telaprevir or boceprevir or (protease adj3 inhibitors)).ti,ab.<br/>                 7. 5 or 6<br/>                 8. 4 and 7<br/>                 9. *Liver Transplantation/</p> | <p>1. 'hepatitis c':ab,ti OR 'hcv':ab,ti<br/>                 2. 'hepatitis c'/mj OR 'hepatitis c virus'/exp/mj<br/>                 3. 1 OR 2<br/>                 4. 'proteinase inhibitor'/de OR 'serine proteinase inhibitor'/de OR 'boceprevir'/de OR 'telaprevir'/de<br/>                 5. telaprevir:ab,ti OR boceprevir:ab,ti OR (protease NEAR/2 inhibitor*):ab,ti</p> | <p>1. Ti=(telaprevir or boceprevir) OR TI=("protease inhibitors")<br/>                 2. TS=(liver near/3 transplantation) OR TI=transplant*<br/>                 3. 2 AND 1<br/>                 4. 2 AND 1<br/>                 Refinado por: [excluyendo]<br/>                 Tipos de documento: ( MEETING ABSTRACT OR LETTER OR EDITORIAL MATERIAL )</p> | <p>1. Search (hepatitis C[Title]) OR HCV[Title]<br/>                 2. Search ((telaprevir[Title/Abstract]) OR boceprevir[Title/Abstract]) OR protease inhibitors[Title/Abstract]<br/>                 3. Search (transplant*[Title/Abstract]) OR graft[Title]<br/>                 4. Search 1 and 2 and 3<br/>                 5. Search ("inprocess"[Filter]) OR</p> |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <p>or *Transplantation/<br/>*Transplants/<br/><b>10.</b> (Trasplant* or<br/>Graft).m_titl.<br/><b>11.</b> 9 or 10<br/><b>12.</b> 8 and 11</p> | <p><b>6.</b> 4 OR 5<br/><b>7.</b> 3 AND 6<br/><b>8.</b> 'liver<br/>transplantation'/exp/mj OR<br/>'organ transplantation'/mj<br/>OR 'transplantation'/mj<br/><b>9.</b> 7 AND 8<br/><b>10.</b> 9 AND ([conference<br/>abstract]/lim OR<br/>[conference paper]/lim OR<br/>[conference review]/lim OR<br/>[editorial]/lim OR [letter]/lim<br/>OR [note]/lim)<br/><b>11.</b> 9 NOT 10<br/><b>12.</b> 11 AND ([english]/lim<br/>OR [spanish]/lim)</p> |  | <p>"ahead of print"[Filter]<br/><b>6.</b> Search 4 and 5<br/><b>7.</b> Search<br/>("spanish"[Filter]) OR<br/>"english"[Filter]<br/><b>8.</b> Search 6 and 7</p> |
|---|--|--|---|

**Anexo II. Diagrama de flujo para la selección de artículos y motivos de exclusión.**

**SOFOSBUVIR**



Artículos excluidos por título y abstract:

| Motivos de exclusión | Nº de artículos |
|----------------------|-----------------|
| Otro objetivo        | 26              |
| Otra población       | 20              |
| Otra intervención    | 22              |
| Otros resultados     | 2               |
| Otro diseño          | 94              |
| TOTAL                | 164             |

Artículos excluidos a full text:

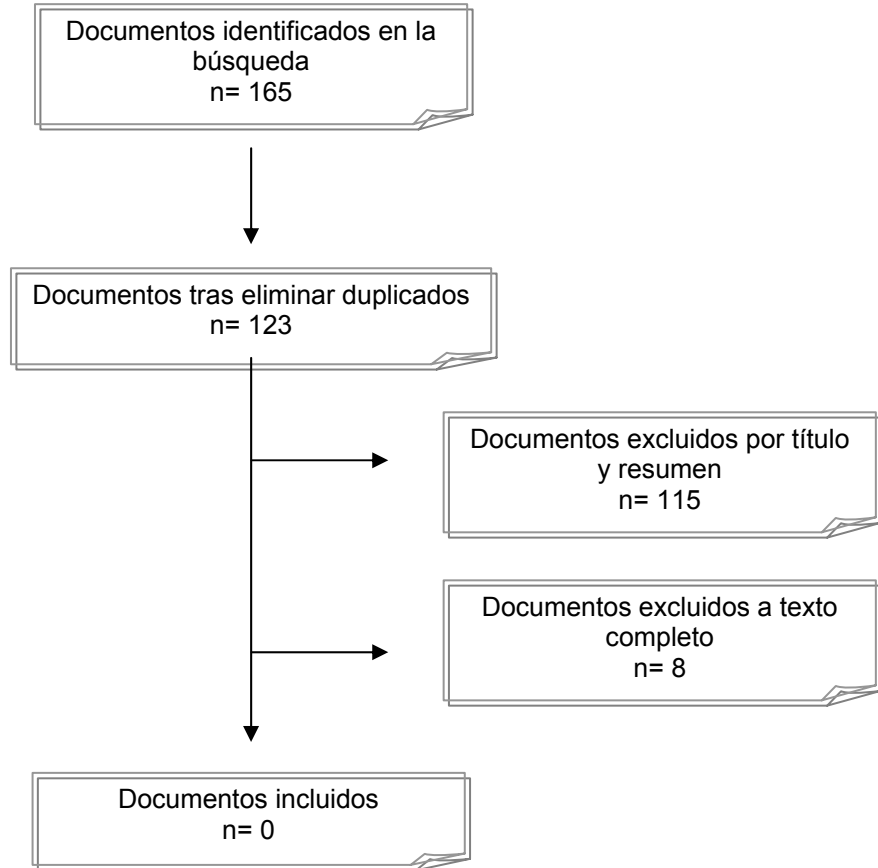
| Artículo  | Motivo de exclusión  |
|---|--|
| Continuing medical education: Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options <sup>10</sup> .<br>Ollendorf DA 2014 <sup>11</sup> . | Otro diseño  |
| Horizong Scanning Centre. Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection with compensated liver disease <sup>12</sup> .   | Otro diseño<br>No se incluye en el presente informe por no detallar resultados, sino únicamente el diseño de los |

Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection (ID654) Health Technology Assessment<sup>13</sup>.

estudios finalizados o en curso.

Es un resumen de un informe de tecnologías emergentes en curso.

**BOCEPREVIR/ TELAPREVIR**



Artículos excluidos por título y abstract:

| Motivos de exclusión | Nº de artículos |
|----------------------|-----------------|
| Otro tema            | 1               |
| Otro objetivo        | 33              |
| Otra población       | 28              |
| Otra intervención    | 9               |
| Otro diseño          | 43              |
| Otro idioma          | 1               |
| TOTAL                | 115             |

Artículos excluidos a full text:

| Artículo                        | Motivo de exclusión |
|---------------------------------|---------------------|
| Kikuchi M 2014 <sup>14</sup>    | Otro diseño         |
| Kim E 2012 <sup>15</sup>        | Otro diseño         |
| Charlton M 2014 <sup>16</sup>   | Otro diseño         |
| Reddy KR 2013 <sup>17</sup>     | Otro diseño         |
| Saxena V 2012 <sup>18</sup>     | Otro diseño         |
| Guillouche P 2011 <sup>19</sup> | Otra intervención   |
| Verna EC 2011 <sup>20</sup>     | Otro objetivo       |
| Maticic M 2014 <sup>21</sup>    | Otro diseño         |

