

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 trasplantados



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, junio de 2014

2014

INFORME_6-2

Resumen de evidencia de eficacia y seguridad de sofosbuvir en pacientes con hepatitis C crónica trasplantados

Informe de evaluación rápida

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

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 trasplantados con recurrencia de la infección.

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

Índice	3
Listado de abreviaturas	4
1. Medicamento/Descripción/Indicación autorizada	5
2. Descripción de la enfermedad.....	7
3. Tratamiento de referencia de la patología	8
4. Evaluación de la eficacia y seguridad	9
6. Puntos clave	16
7. Referencias	17
9. Anexos.....	20

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

IP: inhibidores de la proteasa

LIdC: límite inferior de cuantificación

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

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.	Sofosbuvir. Sovaldi®. J05AB.
Mecanismo de acción	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.
Indicación aprobada (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), 5/02/14¹.</i>
Posología recomendada	400 mg una vez al día, acompañado de alimentos.
Vía de administración	Vía oral.
Presentación	400 mg comprimidos recubiertos con película.
Titular de la autorización de comercialización	Gilead Sciences International Ltd.

Hasta el momento, el acceso a sofosbuvir, para el escenario de pacientes trasplantados, ha sido mediante:

- Programa de acceso mediante uso compasivo de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): autorizado para pacientes adultos con hepatitis C crónica trasplantados que presentan una recurrencia agresiva de la infección (re infección grave del injerto y/o hepatitis colestásica fibrosante) 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. El régimen recomendado para estas indicaciones por dicha agencia reguladora es sofosbuvir (400 mg/día) y RBV (1000-1200 mg/día) durante 24 semanas. (Octubre, 2013)².

Los criterios de inclusión/exclusión de pacientes para este programa fueron los siguientes:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - ≥18 años. - Posibilidad de inicio del tratamiento al menos dos meses tras el trasplante hepático. - Infección por hepatitis C agresiva (incluyendo fibrosante colestásica hepatitis C). - Esperanza de vida de <12 meses si se suspende el tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Historia de alergia a análogos de nucleósidos/nucleótidos. - Participación en un ensayo clínico con un fármaco en investigación en el mes anterior a su inclusión, a no ser que haya información de que no hay riesgos de interacción ni de seguridad. - Pacientes incapaces de seguir medidas anticonceptivas.

- 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): sus recomendaciones están basadas en la opinión de la EMA. (Enero, 2014)³.

- 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 α -2a ó α -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)⁴.

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%⁵. La recurrencia del VHC ocurre en más del 95% de los pacientes después del trasplante hepático⁶.

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 negra⁷.

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 4⁸.

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 segundos⁸.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha elaborado un informe de posicionamiento terapéutico en el que se establecen una serie de recomendaciones de uso de boceprevir y telaprevir para pacientes trasplantados⁹.

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).

Población	<i>Pacientes adultos con hepatitis C crónica genotipos 1-6 trasplantados.</i>
Intervención	- Sofosbuvir combinado con peginterferón alfa y ribavirina. - Sofosbuvir combinado con ribavirina.
Comparador(es) más apropiado(s)(*)	- <i>Peginterferón alfa con ribavirina (genotipos 1-6).</i> - <i>Telaprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (sólo en genotipo 1).</i> - <i>Boceprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (sólo en genotipo 1).</i>
Resultados de eficacia y seguridad	EFICACIA: - <i>Mortalidad.</i> - <i>Respuesta viral sostenida.</i> - <i>Tasa de recaída.</i> - <i>Tasa de rebrote viral.</i> - <i>Calidad de vida.</i>

	<p><i>SEGURIDAD:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Eventos adversos del tratamiento.</i> - <i>Retiradas debidas a eventos adversos del tratamiento.</i>
Diseño	<p><i>Informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), 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></p>

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.

Para la evaluación del riesgo de sesgo se utilizó el cuestionario STROBE para estudios observacionales.

Resultados de eficacia y seguridad

- Sofosbuvir

Se localizaron (fecha de la búsqueda: mayo de 2014) un total de 266 artículos (10 en *The Cochrane Library*, 3 en *CRD*, 65 en *EMBASE*, 117 en *MEDLINE*, 9 en *SCI* 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 GS-US-334-0126¹⁰.

Actualmente existe un ensayo clínico fase 2 en curso (GS-US-334-0126), cuyos resultados no están aún disponibles. Sin embargo, se ha podido acceder a datos muy preliminares del mismo a través de los resultados presentados en el uso compasivo de la EMA² y a través de un abstract presentado en el 64 Encuentro de la Sociedad Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática, celebrado en diciembre de 2013¹⁰.

Tabla 3. Principales características del ensayo clínico GS-US-334-0126.

Estudio	Seguridad y eficacia de GS-7977 y RBV en pacientes con hepatitis C crónica recurrente postrasplante hepático.
Diseño	Fase 2, multicéntrico, no controlado, abierto.
Duración	Fecha de inicio y fin del estudio: de octubre 2012 a septiembre

	2014.
Grupo tratamiento	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV (dosis ajustada según hemoglobina, aclaramiento y peso) durante 24 semanas.
VARIABLES EVALUADAS	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta viral sostenida a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal). - Proporción de abandonos debido a eventos adversos (variable principal). - Respuesta viral sostenida a las 4, 24 y 48 semanas de fin de tratamiento. - Proporción de pacientes con VHC-ARN por debajo del límite inferior de detección (LIdC) durante el tratamiento. - Cambios en el nivel de VHC-ARN. - Fracaso virológico.
Descripción del tipo de análisis	Análisis preliminar: 40 pacientes incluidos.
Criterios de inclusión	≥18 años, infección por VHC crónica pretrasplante, independientemente del genotipo, VHC-ARN > 10.000 UI/ml, ausencia de rechazo del órgano, trasplante hepático ≥ 6 meses o ≤ 1 año y <i>naïve</i> a antivirales nucleótidos/nucléosidos.
Criterios de exclusión	Trasplante multiorgánico (pulmón o corazón), carcinoma hepatocelular <i>de novo</i> o recurrente postrasplante, uso de corticoides (> 5mg/día de prednisona o equivalente), infección por virus de hepatitis B o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y cirrosis descompensada.
Características basales	Edad media 59 años 78% varones 8% de raza negra y 3% hispánica 22 pacientes con VHC genotipo 1a, 11 genotipo 1b, 6 genotipo 3 y 1 genotipo 4 88% pacientes pretratados (9 tratados con inhibidores de la proteasa) VHC-ARN basal medio 6.55 log ₁₀ UI/ml 40% cirróticos

Principales resultados de eficacia y seguridad del análisis preliminar

En el momento del análisis preliminar, se habían reclutado un total de 40 pacientes y ninguno había alcanzado la semana 12 tras finalizar el tratamiento, por lo que no se disponen de resultados de la variable principal. La duración media del tratamiento fue de 23.2 semanas. 5 pacientes seguían en tratamiento y 2 lo suspendieron debido a eventos adversos (neumonía y progresión a hepatocarcinoma). En la semana 4 de tratamiento, el 100% de los pacientes consiguió VHC-ARN < LIdC. La RVS a las 4 semanas de fin de tratamiento fue 21/26 pacientes (80.8%).

No hubo episodios de rechazo agudo ni crónico. No fue necesario ningún ajuste de dosis en los inmunosupresores. 6 pacientes sufrieron eventos adversos graves, no relacionados con sofosbuvir. 31 pacientes (78%) sufrieron eventos adversos relacionados con el tratamiento. 7 pacientes (18%) sufrieron anemia leve o moderada. Los efectos adversos más comunes fueron: fatiga, artralgia, dolor de cabeza y diarrea.

Evaluación inicial del programa de uso compasivo¹¹:

Únicamente se dispone de resultados de dicho uso en pacientes trasplantados a través de la publicación de un abstract presentado en el 64 Encuentro de la Sociedad Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática, celebrado en diciembre de 2013.

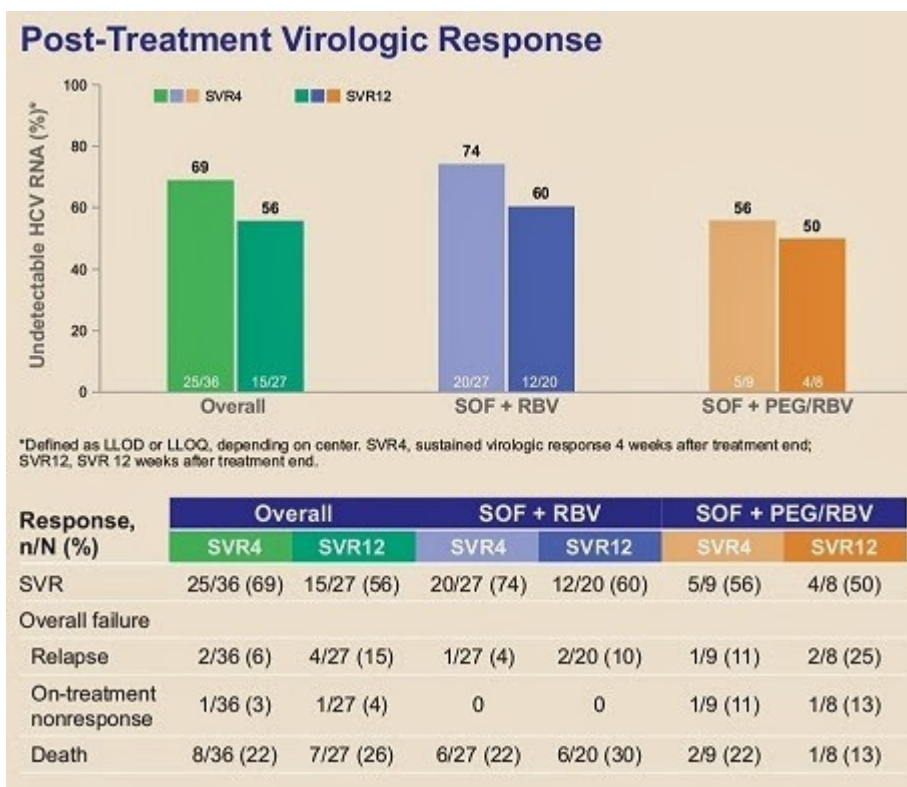
Principales resultados de eficacia y seguridad del análisis preliminar

Hasta abril de 2013, se aprobaron 115 pacientes para el uso compasivo, de los cuales, 63 habían iniciado tratamiento. De éstos, 45 pacientes recibieron al menos 4 semanas de tratamiento con sofosbuvir: 36 pacientes recibieron sofosbuvir y RBV y 9, sofosbuvir, RBV y PEG (los pacientes podían recibir PEG y hasta 48 semanas de tratamiento, según criterio del investigador).

Las características basales de estos 45 pacientes fueron: 33 pacientes con VHC genotipo 1, 5 genotipo 3 y 7 otros genotipos, 29% mujeres, edad media 55 años, bilirrubina basal media 6.0 mg/dl, albúmina 3.1 g/dl, INR 1.26 y plaquetas 103x10³/ml. 19 pacientes de los 45 (42%) tenían hepatitis colestásica fibrosante.

En la semana 4 de tratamiento, 28 de los 36 pacientes (78%) consiguió VHC-ARN<LidC. A criterio de los investigadores, en 32/45 (71%) hubo mejoría clínica en las primeras 4 semanas de tratamiento (normalización en el nivel de transaminasas y/o bilirrubina, resolución de ascitis refractaria a diuréticos o que requería paracentesis, resolución o mejora de la encefalopatía, aumento de la masa muscular). Los resultados de RVS a las 12 semanas de fin de tratamiento se presentan en la figura 1. 7 pacientes murieron tras iniciar tratamiento, por progresión de la enfermedad o complicaciones asociadas. Se notificaron 47 eventos adversos graves en 23 pacientes, ninguno atribuido a sofosbuvir.

Figura 1. Resultados preliminares de eficacia en los pacientes incluidos en el uso compasivo.



- 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 se incluyeron dos artículos.

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

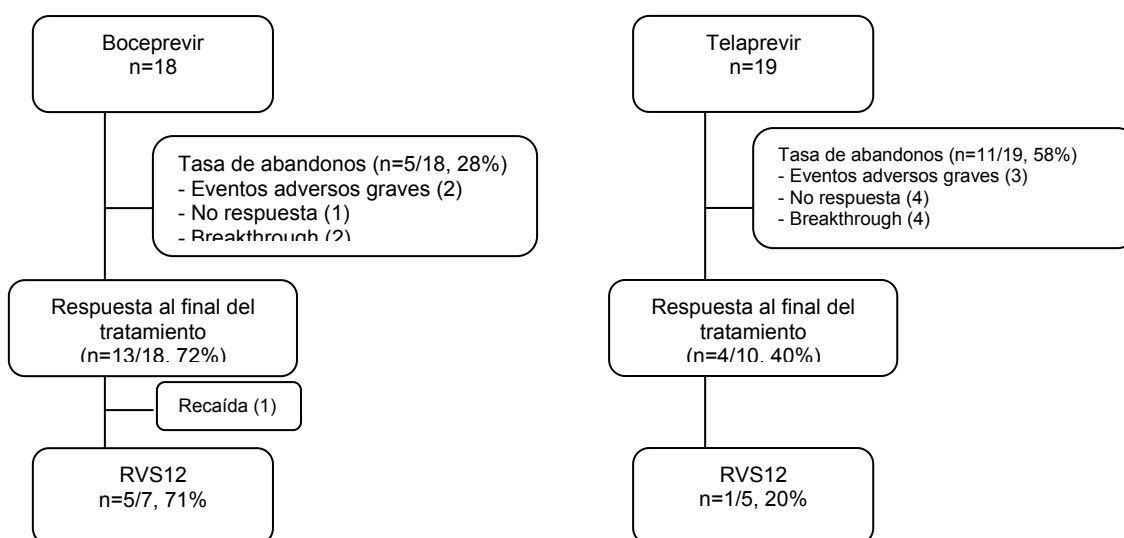
Estudio de cohortes¹²

Tabla 3. Principales características del estudio.

Estudio	Seguridad y eficacia de inhibidores de la proteasa (IP) para tratar la hepatitis C después del trasplante hepático: un estudio multicéntrico.
Diseño	Estudio de cohortes prospectivo.
Grupos de tratamiento (n=37)	PEG + RBV (dosis ajustadas por el investigador) + IP (boceprevir 800mg/8h tras fase de <i>lead-in</i> o telaprevir 750mg/8h con/sin fase <i>lead-in</i> , a criterio del investigador) durante 48 semanas.
VARIABLES evaluadas	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta viral sostenida a las 12 semanas de fin de tratamiento (variable principal). - Cambios en el nivel de VHC-ARN. - Eventos adversos. - Fracaso virológico.
Descripción del tipo de análisis	Análisis por intención de tratar.
Criterios de inclusión	Pacientes trasplantados con infección por VHC crónica genotipo 1, con recurrencia postrasplante y requerimiento de tratamiento: fibrosis grado \geq F2 o presencia de hepatitis colestásica fibrosante.
Criterios de exclusión	Coinfección virus de la inmunodeficiencia humana y rechazo agudo.
Características basales	Edad media 57 años 89% varones 9 pacientes con VHC genotipo 1a y 28 genotipo 1b 62% pacientes pretratados pretrasplante y 51% pretratados postrasplante VHC-ARN basal medio 6.75 log ₁₀ UI/ml 16% cirróticos 16% con hepatitis colestásica fibrosante.

Principales resultados de eficacia y seguridad del estudio

Figura 2. Principales resultados de eficacia en boceprevir y telaprevir.



La duración media del tratamiento fue 41 semanas. 10 pacientes (27%) desarrollaron infección durante el tratamiento, 5 de los cuales abandonaron. El efecto adverso más frecuente fue anemia, que afectó al 100% de los pacientes con boceprevir y al 84% de los pacientes con telaprevir. El 92% de los pacientes requirieron eritropoyetina, el 35% transfusiones sanguíneas y el 8% factores estimulantes de colonias.

Calidad del estudio:

En base al cuestionario STROBE (Anexo III), el estudio cumple la mayoría de los criterios establecidos en el mismo, por lo que presenta una calidad elevada.

Estudio de cohortes¹³.

Tabla 3. Principales características del estudio.

Estudio	Estudio multicéntrico del tratamiento con IP en pacientes trasplantados con recurrencia de hepatitis C.
Diseño	Estudio de cohortes retrospectivo.
Grupos de tratamiento (n=81)	PEG alfa-2a 180mcg/semana ó PEG alfa-2b 1.5mcg/kg/semana + RBV (dosis ajustadas por el investigador) + IP: boceprevir 800mg/8h (durante 44 semanas) o telaprevir 750mg/8h (durante 12 semanas seguido de 32 semanas de PEG+RBV).
Variables evaluadas	- Respuesta viral sostenida a las 12 semanas de fin de tratamiento (variable principal). - Eventos adversos.
Características basales	Edad media 58 años 62% varones 45 pacientes con VHC genotipo 1a y 33 genotipo 1b 57% pretratados postrasplante VHC-ARN basal medio 6.6 log ₁₀ UI/ml

	53% con fibrosis grado F3-4 7% con hepatitis colestásica fibrosante
--	--

Principales resultados de eficacia y seguridad del estudio

La duración media del tratamiento fue 43 semanas. 8 pacientes se trataron con boceprevir (10%) y 73 con telaprevir (90%). El 37% de los pacientes tuvieron un período de *lead-in* estándar de 4 semanas y el 43% tuvo un *lead-in* > 30 días. La tasa global de RVS12 fue del 63% (51/81), e independiente de la duración del *lead-in*. La tasa de recaídas fue del 9% (5/56). Los 29 pacientes que consiguieron RVS12 y alcanzaron 24 semanas de seguimiento, permanecieron con VHC-ARN<LIdC. En 3 de los 6 pacientes con hepatitis colestásica (50%) se alcanzó RVS12.

El 21% (17/81) de los pacientes sufrió disminución de hemoglobina por debajo de 8g/dl y el 81% requirió tratamiento con eritropoyetina y el 57% transfusiones sanguíneas. La tasa global de hospitalizaciones fue del 27% (22/81), debiéndose en el 50% de los casos a complicaciones infecciosas. La tasa de abandonos por eventos adversos fue del 15% (12/81), destacando: anemia en 2 pacientes, descompensación hepática en 2, rechazo del injerto en 3, bacteriemia en 2 y trombocitopenia en 1.

Calidad del estudio:

En base al cuestionario STROBE (Anexo III), el estudio cumple la mayoría de los criterios establecidos en el mismo, por lo que presenta una calidad elevada.

6. Puntos clave

SOFOSBUVIR

La eficacia del tratamiento con sofosbuvir y RBV durante 24 semanas en pacientes con hepatitis C crónica recurrente postrasplante hepático sin signos de descompensación hepática es, en términos de RVS a las 4 semanas de fin del tratamiento, del 80.8%. Aún no se disponen de resultados de RVS a las 12 (variable principal), 24 ni 48 semanas de fin de tratamiento, por lo que son resultados muy preliminares. Además se trata de un ensayo fase 2, abierto y no controlado, que no ha finalizado y en el que hasta la fecha se han evaluado 26 pacientes. Por ello, deben interpretarse con mucha cautela y teniendo en cuenta las limitaciones que conlleva.

La eficacia del mismo tratamiento (añadiendo PEG a criterio del investigador), según los resultados de los pacientes incluidos en el uso compasivo, es decir, con alto riesgo de descompensación o muerte al año, es del 56% de RVS12, con un 15% de recaídas, un 4% de no respondedores y un 26% de muertes. Igualmente, se tratan de resultados preliminares de un grupo pequeño de pacientes (27 pacientes evaluados).

Respecto a la seguridad, no se notificaron eventos adversos graves relacionados con sofosbuvir en ninguno de los dos estudios.

BOCEPREVIR/ TELAPREVIR

La eficacia del tratamiento con la triple terapia (RBV+ PEG+ IP), en términos de RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento, en base a un estudio de cohortes, es del orden del 71% en pacientes con boceprevir y del 20% en pacientes con telaprevir. Por otra parte, en base a un estudio retrospectivo, es del orden del 63%. Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que tanto el diseño de los estudios como el tamaño muestral de los mismos implican limitaciones importantes.

Respecto a la seguridad, la tasa de abandono es del orden del 28% para boceprevir y del 58% para telaprevir en el estudio de cohortes; y del 15% en el estudio retrospectivo. Los principales eventos adversos fueron anemia e infecciones durante el tratamiento, requiriendo en la mayoría de los casos tratamiento específico.

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.
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
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.
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.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid response report: Protease inhibitor use for chronic hepatitis C infection in prior null responders and recurrent hepatitis C infection post liver transplant: a review of the clinical evidence. [Consultado 28.04.2014]. URL: <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/jun-2013/RC0454%20Hep%20C%20Special%20Populations%20draft%20Final.pdf>.
7. 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.
8. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014; 60:392–420.
9. Informe de posicionamiento terapéutico. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes co-infectados por el VIH y trasplantados hepáticos. Pendiente de publicación.

10. Charlton MR, Gane E, Manns M, 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.
11. Forns X, Fontana RJ, Moonka D, 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.
12. Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S et al. Safety and efficacy of prptease inhibitors to treat hepatitis C after liber transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol*. 2014; 60:78-86.
13. Burton JR Jr, O'Leary JG, Verna EC, Saxena V, Dodge JL, Stravitz RT et al. A US Multicenter Study of Hepatitis C Treatment of Liver Transplant Recipients with Protease-Inhibitor Triple Therapy. *J Hepatol*. 2014 May 3. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.037.
14. Continuing Medical Education: Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *N Engl J Med* 2013; 369:493.
15. 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.
16. Babusis, DM, Curry, MP, Denning JM, Park Y, Murakami E, Afdhal NH et al. Nucleotide Analog Levels in Liver Explants from HCV Infected Subjects Undergoing Liver Transplantation After up to 24 Weeks Sofosbuvir (GS-7977) with Ribavirin Treatment. *Hepatology*. 2013; 58 81).
17. Kwo PY, Tector AJ. Oral Direct-Acting Antiviral Therapy to Prevent Reinfection of the Liver Graft After Liver Transplantation for Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis. *Liver Transpl*. 2013; 19: 780-781.
18. 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/>
19. Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection (ID654) Health Technology Assessment. [Consultado 29.04.2014]. URL: <http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/136701>.
20. 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.
21. Kim E, Yuan Yuan C, Yoshida EM. Telaprevir for retreatment of HCV infection: review of the REALIZE trial. *Future Virol*. 2012 ; 7: 435–440.

22. 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.
23. Reddy KR, Everson GT. Treatment of chronic hepatitis C with protease inhibitor-based therapy after liver transplantation. *Hepatology.* 2013; 58: 1181-1184.
24. 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.
25. Guillouche P, Féray C. Systematic review: anti-viral therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 163–174.
26. Verna EC, Brown RS. Hepatitis C Virus and Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2006; 10: 919-940.
27. 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.
28. Saab S, Manne V, Bau S, Reynolds JA, Allen R, Goldstein L et al. Boceprevir in liver transplant recipients. *Liver Int.* 2014; 1-6.
29. Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM, Nadalin S, Königsrainer A, Malek NP et al. Feasibility of Telaprevir-Based Triple Therapy in Liver Transplant Patients with Hepatitis C Virus: SVR 24 Results. *Plos One.* 2013; 8: e80528.
30. Werner CR, Egetemeyr DP, Nadalin S, Königsrainer A, Malek NP, Lauer UM et al. Treatment of Recurrent Genotype 1 Hepatitis C Post-Liver Transplantation: Single Center Experience with Telaprevir-Based Triple Therapy. *Z Gastroenterol.* 2014; 52: 27–34.
31. Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM, Nadalin S, Königsrainer A, Malek NP et al. Telaprevir-Based Triple Therapy in Liver Transplant Patients With Hepatitis C Virus: A 12-Week Pilot Study Providing Safety and Efficacy Data. *Liver Transp.* 2012; 18:1464–1470.
32. Nair S, Bradford W. Telaprevir in Treatment of Recurrent Hepatitis C Infection in Liver Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2014; 12: 117-122.
33. Pungpapong S, Aqel BA, Koning L, Murphy JL, Henry TM, Ryland KL et al. Multicenter Experience Using Telaprevir or Boceprevir With Peginterferon and Ribavirin to Treat Hepatitis C Genotype 1 After Liver Transplantation. *Liver Transp.* 2013; 19:690–700.
34. CADTH. Protease inhibitor use for chronic hepatitis C infection in prior null responders and recurrent hepatitis C infection post liver transplant: a review of the clinical evidence. [Consultado 23-05-2014]. URL: <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/jun-2013/RC0454%20Hep%20C%20Special%20Populations%20draft%20Final.pdf>

9. Anexos

Anexo I. Estrategia de la búsqueda bibliográfica.

SOFOSBUVIR

MEDLINE	EMBASE	SCI	PUBMED
<ol style="list-style-type: none"> 1 sofosbuvir.mp. 2 (direct adj2 antiviral adj2 agent\$.m_titl. 3 "nucleotide polymerase inhibitor".ti,ab. 4 *Uridine Monophosphate/ad, aa, tu [Administration & Dosage, Analogos & Derivatives. 	<ol style="list-style-type: none"> 1 'sofosbuvir':ab,ti 2 'sofosbuvir'/mj 3 (direct NEXT/2 antiviral):ti 4 (agent* NEAR/2 antiviral):ti 5 3 AND 4 6 'nucleotide polymerase inhibitor':ab,ti 	<ol style="list-style-type: none"> 1 TI=(sofosbuvir OR "psi-7977" OR "gs-7977") OR TI=(direct near/1 (act* near/1 antiviral)) 2 TS=(liver near/3 transplantation) OR TI=transplant* 3 2 AND 1 	<ol style="list-style-type: none"> 1((sofosbuvir[Title/Abstract] OR PSI-7977[Title/Abstract] OR GS-7977[Title/Abstract] OR "ahead of print"[Filter]) OR "inprocess"[Filter] 3 1 and 2 4 ("english"[Language]) OR "spanish"[Language])
MEDLINE	EMBASE	SCI	PUBMED
<ol style="list-style-type: none"> 1. ("hepatitis c" or "HCV").mp. 2. *hepatitis c/ or *hepatitis c, chronic/ 3. *Hepacivirus/de 4. 1 or 2 or 3 5. *Protease Inhibitors/ad, ae, ct, ec, im, pk, pd, tu, to 6. (telaprevir or boceprevir or (protease adj3 inhibitors)).ti,ab. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 'hepatitis c':ab,ti OR 'hcv':ab,ti 2. 'hepatitis c'/mj OR 'hepatitis c virus'/exp/mj 3. 1 OR 2 4. 'proteinase inhibitor'/de OR 'serine proteinase inhibitor'/de OR 'boceprevir'/de OR 'telaprevir'/de 5. telaprevir:ab,ti OR boceprevir:ab,ti 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ti=(telaprevir or boceprevir) OR TI=("protease inhibitors") 2. TS=(liver near/3 transplantation) OR TI=transplant* 3. 2 AND 1 4. 2 AND 1 Refinado por: [excluyendo] Tipos de documento: (MEETING ABSTRACT OR LETTER OR EDITORIAL MATERIAL) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Search (hepatitis C[Title]) OR HCV[Title] 2. Search ((telaprevir[Title/Abstract] OR boceprevir[Title/Abstract] OR protease inhibitors[Title/Abstract]) 3. Search (transplant*[Title/Abstract] OR graft[Title]) 4. Search 1 and 2 and 3 5. Search ("inprocess"[Filter] OR "ahead of print"[Filter]) 6. Search 4 and 5 7. Search ("spanish"[Filter] OR "english"[Filter]) 8. Search 6 and 7

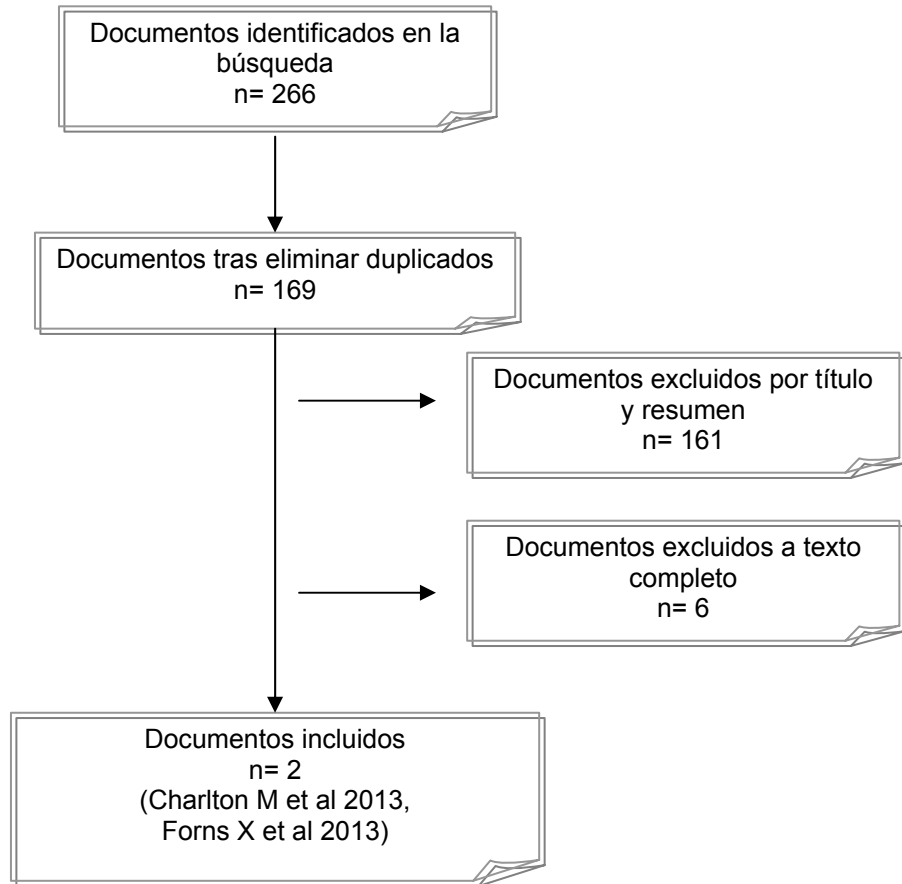
BOCEPREVIR/ TELAPREVIR

MEDLINE	EMBASE	SCI	PUBMED
<ol style="list-style-type: none"> 1. ("hepatitis c" or "HCV").mp. 2. *hepatitis c/ or *hepatitis c, chronic/ 3. *Hepacivirus/de 4. 1 or 2 or 3 5. *Protease Inhibitors/ad, ae, ct, ec, im, pk, pd, tu, to 6. (telaprevir or boceprevir or (protease adj3 inhibitors)).ti,ab. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 'hepatitis c':ab,ti OR 'hcv':ab,ti 2. 'hepatitis c'/mj OR 'hepatitis c virus'/exp/mj 3. 1 OR 2 4. 'proteinase inhibitor'/de OR 'serine proteinase inhibitor'/de OR 'boceprevir'/de OR 'telaprevir'/de 5. telaprevir:ab,ti OR boceprevir:ab,ti 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ti=(telaprevir or boceprevir) OR TI=("protease inhibitors") 2. TS=(liver near/3 transplantation) OR TI=transplant* 3. 2 AND 1 4. 2 AND 1 Refinado por: [excluyendo] Tipos de documento: (MEETING ABSTRACT OR 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Search (hepatitis C[Title]) OR HCV[Title] 2. Search ((telaprevir[Title/Abstract] OR boceprevir[Title/Abstract] OR protease inhibitors[Title/Abstract]) 3. Search (transplant*[Title/Abstract] OR graft[Title])

<p>7. 5 or 6 8. 4 and 7 9. *Liver Transplantation/ or *Transplantation/ *Transplants/ 10. (Trasplant* or Graft).m_titl. 11. 9 or 10 12. 8 and 11</p>	<p>boceprevir:ab,ti OR (protease NEAR/2 inhibitor*):ab,ti 6. 4 OR 5 7. 3 AND 6 8. 'liver transplantation'/exp/mj OR 'organ transplantation'/mj OR 'transplantation'/mj 9. 7 AND 8 10. 9 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim) 11. 9 NOT 10 12. 11 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)</p>	<p>LETTER OR EDITORIAL MATERIAL)</p>	<p>4. Search 1 and 2 and 3 5. Search ("inprocess"[Filter]) OR "ahead of print"[Filter] 6. Search 4 and 5 7. Search ("spanish"[Filter]) OR "english"[Filter] 8. Search 6 and 7</p>
--	--	--	---

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

SOFOSBUVIR



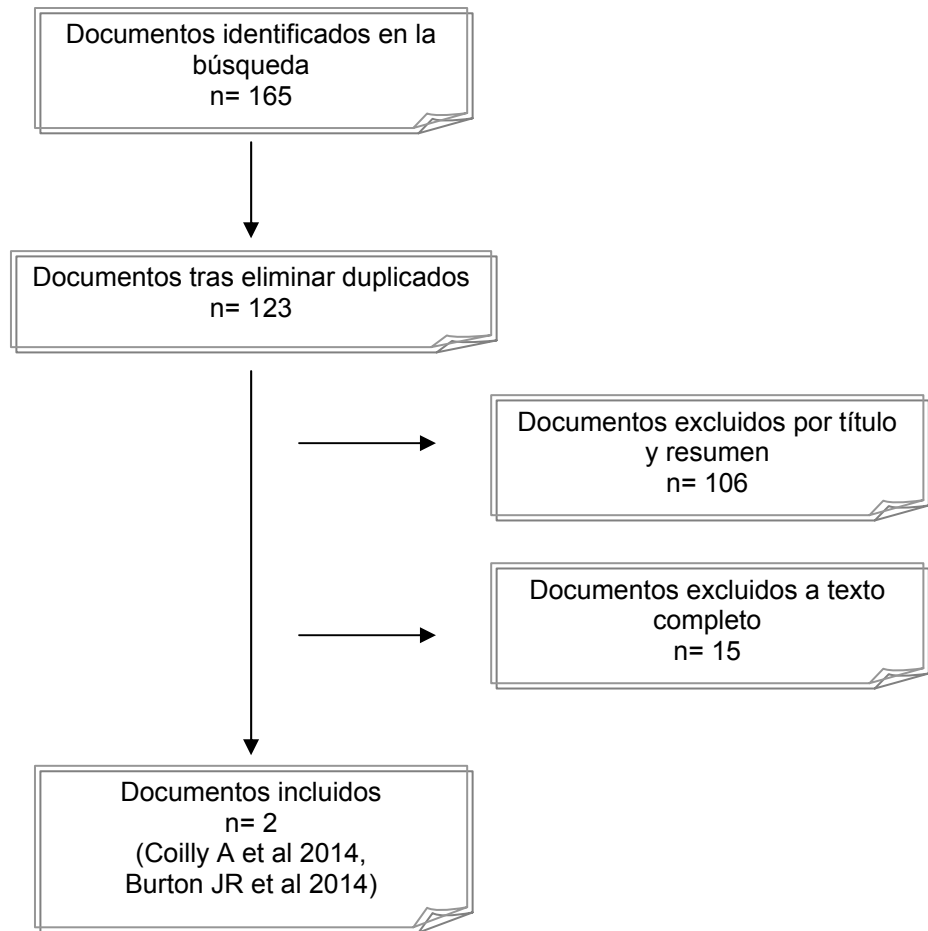
Artículos excluidos por título y abstract:

Motivos de exclusión	Nº de artículos
Otro objetivo	26
Otra población	17
Otra intervención	22
Otros resultados	2
Otro diseño	94
TOTAL	161

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 (New England Journal of Medicine (2013) 368, (1951) ¹⁴	Otro diseño
Ollendorf DA et al 2014 ¹⁵	Otro diseño
Babuis D et al 2013 ¹⁶	Otros resultados
Kwo P et al 2013 ¹⁷	Otro diseño
Horizong Scanning Centre. Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection with compensated liver disease ¹⁸	No se incluye en el presente informe por no detallar resultados, sino únicamente el diseño de los estudios finalizados o en curso.
Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection (ID654) Health Technology Assessment ¹⁹	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	18
Otra intervención	10
Otro diseño	43
Otro idioma	1
TOTAL	105

Artículos excluidos a full text:

Artículo	Motivo de exclusión
Kikuchi M 2014 ²⁰	Otro diseño
Kim E 2012 ²¹	Otro diseño
Charlton M 2014 ²²	Otro diseño
Reddy K 2013 ²³	Otro diseño
Saxena V 2012 ²⁴	Otro diseño
Guillouche P 2011 ²⁵	Otra intervención
Verna EC 2011 ²⁶	Otro objetivo
Maticic M 2014 ²⁷	Otro diseño
Saab S 2014 ²⁸	n<30
Werner CR 2013 ²⁹	n<30
Werner CR 2014 ³⁰	n<30
Werner CR 2012 ³¹	n<30
Nair S 2014 ³²	n<30
Pungpapong S 2013 ³³	Pese a tener una n> 30 no incluye como resultado la respuesta viral sostenida en la semana 12 postrasplante.
CADTH 2014 ³⁴	Tras realizar la búsqueda, los autores concluyen que no hay información disponible.

Anexo III. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Tabla 1. Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales

Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Introducción		
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (<i>missing data</i>) (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad
Resultados		
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resuma el periodo de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo