

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

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

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y
POLÍTICAS SOCIALES

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

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



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_7-1

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*

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

JUNTA DE ANDALUCIA

Fecha: junio 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.

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.

24p. 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. 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

Antecedentes y contexto.....	8
Justificación.....	12
Objetivo	13
Metodología	14
Selección de AAD en pacientes con HCC grave en el SSPA	15
Referencias	23

Antecedentes y contexto

La infección por el virus de la hepatitis C (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 %¹.

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 %².

Hasta 2011, la combinación de interferón pegilado-alfa (PEG) y ribavirina (RBV) ha sido el tratamiento estándar para la hepatitis C crónica (HCC). Con este régimen, los pacientes infectados por VHC genotipo 1, que es el más común en nuestro entorno (75 % de los infectados), 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 4³.

En 2011, telaprevir y boceprevir fueron autorizados para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1. Ambos son agentes antivirales directos (AAD) que actúan sobre la serinoproteasa 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 infectados por VHC genotipo 1³, alcanzando una tasa de curación del 75 % en los primeros y del 50 % en los segundos.

En base a la evaluación de eficacia, seguridad y eficiencia comparadas de dichos fármacos realizada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)⁴, ésta publicó los “Criterios y recomendaciones de uso de telaprevir y boceprevir en pacientes mono infectados”⁵ realizadas en colaboración con un grupo de trabajo multidisciplinar de profesionales expertos. Simultáneamente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) elaboró el informe de utilidad terapéutica de ambos fármacos⁶.

En el momento actual existe un enorme desarrollo de la investigación de nuevos fármacos frente al VHC que actúan de manera directa y pertenecen a 4 clases diferentes: los inhibidores de proteasa NS3/4A, los inhibidores de NS5A y los inhibidores de la polimerasa NS5B que pueden ser nucleósidos o nucleótidos. Todas estas nuevas moléculas se están estudiando en diversas combinaciones (incluyendo o no PEG y/o RBV) entre agentes de las diferentes clases, lo que podrían incrementar la eficacia del tratamiento en genotipos distintos al genotipo 1, para los que hasta ahora no existen nuevas alternativas y en subgrupos especiales de pacientes, como, por ejemplo, pacientes trasplantados o con cirrosis en los que la eficacia de telaprevir y boceprevir se ha demostrado menor. Por la experiencia con uno de ellos, sofosbuvir, que ya ha recibido el dictamen positivo de la EMA, y se encuentra incluido en la financiación en algunos países, la introducción de estos medicamentos con supuesta mayor eficacia, conllevará un aumento muy notable del coste del tratamiento de la hepatitis C, lo que

hace necesario su posicionamiento con respecto a las terapias disponibles, a fin de garantizar el acceso a estos nuevos medicamentos de los pacientes sin otra alternativa, garantizando la equidad y sostenibilidad del abordaje de la hepatitis C en el Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA). En nuestro país, sofosbuvir, a día de hoy, se encuentra pendiente de fijación de precio por el Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad.

Análisis de situación realizado por el Grupo de Trabajo para la selección de criterios y recomendaciones de uso de los Agentes Antivirales Directos en los pacientes con Hepatitis C crónica en el SSPA

El Grupo de Trabajo para la selección de criterios y recomendaciones de uso de los Agentes Antivirales Directos en los pacientes con Hepatitis C crónica es un grupo multidisciplinar constituido por diferentes profesionales pertenecientes al SSPA, de las especialidades Cirugía General y del Aparato Digestivo, Enfermedades Infecciosas, Farmacia Hospitalaria, Farmacología y Farmacovigilancia y expertos en evaluación de tecnologías sanitarias, documentación e información, coordinados y dirigidos por la AETSA.

En 2012 este grupo de trabajo elaboró los “Criterios y recomendaciones de uso de los inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) para el tratamiento de la hepatitis C” y en este momento está trabajando en las recomendaciones para el tratamiento con estos medicamentos, del que forman parte los “Criterios de selección de medicamentos para los pacientes con hepatitis C crónica en situación clínica grave en el SSPA”.

En el proceso de análisis de situación y priorización de las acciones a realizar, el grupo tuvo en cuenta la siguiente información:

Medicamentos con acceso en situaciones especiales

1. Sofosbuvir

Es un inhibidor nucleotídico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC. Obtuvo el dictamen positivo de la EMA en noviembre de 2013 y ha sido autorizado por la misma en febrero de 2014. Está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC en adultos con genotipos 1-6⁷.

Este fármaco se encuentra actualmente en proceso de evaluación por parte del grupo de coordinación de posicionamiento terapéutico (asignado en diciembre de 2013 pendiente de los comentarios de las Comunidades Autónomas) y de decisión sobre precio y financiación por parte de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios y Farmacia.

Hasta el momento, el acceso a sofosbuvir ha estado regulado por el programa de acceso mediante uso compasivo de la EMA⁸ y el programa de acceso mediante uso compasivo de los nuevos medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C de la AEMPS⁹.

Actualmente, existe una propuesta del laboratorio fabricante transmitida por la AEMPS a través del Grupo Coordinador de Posicionamiento Terapéutico que consiste en asumir la financiación del medicamento sofosbuvir que exceda en duración al plazo de 12 semanas de tratamiento, de acuerdo con el criterio establecido por el médico solicitante para cada caso específico y debidamente justificado.

Esta propuesta tendría una duración máxima de 4 meses (hasta el 31 de agosto) y comprenderá hasta un máximo de 300 pacientes pertenecientes a los Hospitales del Sistema Nacional de Salud y que cumplan las condiciones expuestas a continuación:

- 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.
- Pacientes trasplantados y que presentan una recurrencia agresiva de la infección (reinfección 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.

Asimismo, los pacientes que cumplan estos criterios y (i) que ya hayan iniciado tratamiento y formen parte de dicho Programa de Acceso y (ii) que precisen más de 12 semanas de tratamiento según acredite el médico responsable, podrán beneficiarse de las nuevas condiciones de este programa de forma retrospectiva, formando parte de los 300 pacientes anteriormente descritos.

Estos criterios se encuentran dentro de las necesidades médicas no cubiertas identificadas por la Agencia, por lo que se entiende que serían atendibles dentro del programa de acceso a medicamentos especiales del RD 1015/2009 de forma individualizada y siguiendo los requisitos que se recogen en esta legislación.

Por tanto, esta propuesta afectaría a los pacientes con hepatitis C crónica:

- a) que ya hayan iniciado tratamiento y formen parte de dicho programa de acceso de uso compasivo a sofosbuvir y,
- b) que, por criterios de gravedad, vayan a recibir tratamiento con sofosbuvir mediante su importación (los anteriormente descritos: pacientes en lista de espera para trasplante hepático y pacientes trasplantados que presentan una recurrencia agresiva de la infección).

2. Daclatasvir

Es un inhibidor del complejo de replicación NS5A y con fecha 30 de junio se nos ha comunicado que ha obtenido la opinión positiva del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CMPH) de la EMA pero aún está pendiente de autorización.

Su uso es accesible a través del programa de acceso mediante uso compasivo de los nuevos medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C de la AEMPS⁹.

Síntesis de evidencia sobre eficacia y seguridad de sofosbuvir de AETSA

El grupo ha formado parte del panel de revisores de los siguientes documentos elaborados por AETSA:

- Resumen de evidencia de eficacia y seguridad de sofosbuvir en pacientes con Hepatitis C Crónica en espera de trasplante hepático.
- Resumen de evidencia de eficacia y seguridad de sofosbuvir en pacientes con Hepatitis C Crónica trasplantados.
- Resumen de evidencia de eficacia y seguridad de sofosbuvir en pacientes con Hepatitis C Crónica coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Los resúmenes de evidencia de eficacia y seguridad son informes de evaluación rápida de medicamentos aún no comercializados, o de nuevas indicaciones de fármacos ya autorizados que se realizan mediante un proceso de revisión sistemática de la literatura a partir de: definir la pregunta de investigación en formato PICO(D), establecer los criterios explícitos y sistemáticos para evaluar la evidencia científica y realizar una revisión crítica de las fortalezas y

limitaciones de la evidencia, garantizando así el rigor científico y la calidad metodológica. Cada informe incluye los siguientes apartados:

1. Medicamento/Descripción/Indicación autorizada.
2. Descripción de la enfermedad.
3. Tratamiento de referencia de la patología.
4. Evaluación de la eficacia y seguridad.
5. Puntos clave.

Priorización realizada por el Grupo de Trabajo

A la vista de lo anterior, el Grupo considera necesario delimitar con carácter prioritario ***criterios de selección de medicamentos en los pacientes con hepatitis C crónica en situación clínica grave en el SSPA***, entendiendo como tales aquellas situaciones críticas y urgentes que ponen en riesgo la vida del paciente.

Se presenta así este documento que se basa, por un lado, en los informes de revisión, evaluación y síntesis de la información científica relativa a los resultados clínicos asociados al uso del nuevo agente antiviral sofosbuvir para el tratamiento de la hepatitis C crónica en los subgrupos de pacientes graves priorizados: pacientes en espera de trasplante hepático, transplantados y coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y que se adjuntan a este documento. Por otro, en los datos extrapolados de los obtenidos en el ensayo por el que se autoriza el uso compasivo de daclatasvir¹⁰ y que se detalla en el apartado de evidencia científica de los tratamientos de elección recomendados.

Este documento será revisado con la nueva información que se vaya generando relativa a este grupo de fármacos y siempre que se produzca una modificación en las condiciones a alguno de los medicamentos.

El grupo de trabajo continuará la definición de criterios de selección para otros escenarios clínicos a los que aquí se describen.

Justificación

La Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud solicitó a la Dirección de AETSA la elaboración de una propuesta de criterios de selección de tratamiento para los pacientes en situación clínica grave del Sistema Sanitario Público de Andalucía, con la colaboración de un grupo de expertos.

Objetivo

Este documento se ha elaborado, por el grupo de trabajo de agentes antivirales directos en hepatitis C crónica, con el objetivo de establecer criterios de selección de medicamentos para los pacientes en situación clínica grave del SSPA hasta que dicho fármaco disponga de precio o hasta que se modifiquen las condiciones de acceso a los nuevos AAD.

Por tanto, este documento será objeto de revisión constante con el fin de actualizar dichos criterios de selección de tratamiento, conforme cambie el estado de los agentes antivirales directos.

Metodología

La metodología de trabajo para la elaboración de este documento se ha estructurado en las siguientes fases:

1. Constitución del grupo de trabajo

El grupo de trabajo, de carácter multidisciplinar, está compuesto por diferentes profesionales pertenecientes al SSPA, de las especialidades Cirugía General y del Aparato Digestivo, Enfermedades Infecciosas, Farmacia Hospitalaria, Farmacología y Farmacovigilancia y expertos en evaluación de tecnologías sanitarias, documentación e información. La coordinación y dirección del grupo de trabajo se ha realizado desde la AETSA.

2. Identificación de los medicamentos a evaluar y priorización las situaciones clínicas

En primer lugar, el grupo de trabajo realizó un análisis de la situación de los agentes antivirales de acción directa en pacientes con hepatitis C crónica. Teniendo en cuenta la información relativa a los nuevos AAD que se encuentran en fase de fijación de precio o pendientes de aprobación por la EMA, priorizó comenzar la evaluación y síntesis de la evidencia de sofosbuvir. Adicionalmente, en base al consenso del grupo de trabajo, se definieron los grupos de pacientes hepatitis C crónica y la prioridad de los diferentes escenarios de evaluación de sofosbuvir en función de la situación clínica de los pacientes con hepatitis C crónica, su gravedad y alternativas de tratamiento. Se acordó el orden de priorización siguiente: pacientes en espera de trasplante, pacientes trasplantados, pacientes coinfectados, pacientes pretratados y pacientes *naïve*.

3. Síntesis de evidencia de eficacia y seguridad de sofosbuvir en escenarios clínicos priorizados

Se realizó la evaluación y síntesis de la evidencia de sofosbuvir en las tres situaciones clínicas identificadas como prioritarias y cuya metodología se recoge en los informes específicos, que se citan en el apartado de Antecedentes y contexto.

4. Criterios de selección de AAD para los pacientes con hepatitis C crónica en situación clínica grave en el SSPA

En base a las evidencias disponibles, el grupo de trabajo estableció, de forma consensuada, las propuestas para los criterios del tratamiento de elección en las distintas situaciones clínicas identificadas como críticas y urgentes que ponen en riesgo la vida del paciente. Los criterios fueron establecidos en función del genotipo del VHC y de parámetros analíticos del paciente.

Selección de AAD en pacientes con HCC grave en el SSPA

A continuación se detallan las propuestas y escenarios, 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. 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.

Es necesario destacar que sólo las dos primeras situaciones clínicas quedan incluidas dentro de la propuesta del laboratorio fabricante para el uso de sofosbuvir, anteriormente recogida.

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/Telaprevir (48 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 los ensayos pivotaes de boceprevir y telaprevir ^{2,11,12} , en los que la tasa de RVS es de hasta un 75 % en pacientes <i>naïve</i> y hasta un 50 % en pretratados.

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/telaprevir⁹) o presenta contraindicación a PEG:

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 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 ¹⁰ .

Estas recomendaciones modificarían las realizadas en 2012 en el informe de utilidad terapéutica "Criterios y recomendaciones de uso de telaprevir y boceprevir en pacientes mono infectados"⁵.

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 ¹⁰ . 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 postrasplante en la semana 12 del orden del 62 % ¹⁴ .

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/telaprevir⁹) 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 postrasplante en la semana 12 del orden del 62 % ¹⁴ .

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 ³ . No existe evidencia científica en pacientes no respondedores a biterapia. 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 ¹⁰ .

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/telaprevir⁹) 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 ¹⁰ .

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 ³ . No existe evidencia científica en pacientes no respondedores a biterapia. 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 ¹⁰ .
* 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. <i>Mira JA, Rivero A, de Los Santos-Gil I, López-Cortés LF, Girón-González JA, Márquez M, et al. AIDS 2012, 26: 1721-24.</i>

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/telaprevir⁹) 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 ¹⁰ .

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 ¹⁰ .

Estas recomendaciones modificarían las realizadas en 2012 en el informe de utilidad terapéutica “Criterios y recomendaciones de uso de telaprevir y boceprevir en pacientes mono-infectados”⁵.

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 % ¹⁵ y de un ensayo fase II en curso ¹⁶ .

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 ¹⁰ .

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 ¹⁰ .

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.

NOTA IMPORTANTE: este escenario no está contemplado en la propuesta del laboratorio fabricante transmitida por la AEMPS a través del Grupo Coordinador de Posicionamiento Terapéutico que consiste en asumir la financiación sofosbuvir que exceda en duración al plazo de 12 semanas de tratamiento de acuerdo con el criterio establecido por el médico solicitante para cada caso específico y debidamente justificado.

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 ¹⁰ .

Estas recomendaciones modificarían las realizadas en 2012 en el informe de utilidad terapéutica "Criterios y recomendaciones de uso de telaprevir y boceprevir en pacientes mono-infectados"⁵.

Genotipo 2

Tratamiento de elección recomendado
Sofosbuvir + Ribavirina (12 semanas).
Evidencia científica
Ensayo clínico fase 3 (FUSION), que evalúa eficacia y seguridad de sofosbuvir 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 % ¹⁷ .

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 ¹⁰ .

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 ¹⁰ .

Referencias

1. 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.
2. European Medicines Agency (EMA). Incivo telaprevir. Assessment report [Internet]. London: EMA; 2012 [consultado 23.04.2014]. EMEA/H/C/002313 -II/0002. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002313/WC500115532
3. European Association for Study of Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60:392–420.
4. Ubago Pérez R, Castillo Muñoz MA, Navarro Caballero JA, Márquez Peláez S. Inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) en el tratamiento de pacientes mono infectados por el VHC: eficacia, seguridad y eficiencia comparada [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2012 [consultado 09.04.2014]. URL: www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA
5. Criterios y recomendaciones de uso de los inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) para el tratamiento de la hepatitis C [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2012 [consultado 09.04.2014]. URL: www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados [Internet]. Madrid: AEMPS; 2012 [consultado 09.04.2014]. Informe de Utilidad Terapéutica UT/V1/28022012. URL: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados_28-02-12.pdf
7. European Medicines Agency (EMA). Summary on compassionate use for Sofosbuvir [Internet]. London: EMA; 2013 [consultado 22.05.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/12/WC500156825.pdf
8. European Medicines Agency (EMA). Sovaldi sofosbuvir. Assessment report [Internet]. London: EMA; 2014 [consultado 02.04.2014]. EMA/CHMP/688774/2013. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf
9. 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 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2014 [consultado 22.05.2014]. MUH 1/2014. URL: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2014/docs/NI-MUH_1-2014-hepatitis-c-cronica.pdf
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawtitz E, Diago M, Robers S, et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417-28.
14. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terault N, Brown RS, Fenkel JM, et al. Pretransplant Sofosbuvir and Ribavirin to Prevent Recurrence of HCV Infection after Liver Transplantation. *Hepatology*. 2013;58(S1):314A-5A.
15. 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*. 2013;58(S1):1378A.
16. Forns 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. *Hepatology*. 2013;58(S1):732A.
17. 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

