

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 coinfectados por virus de la inmunodeficiencia humana



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_6-3

Resumen de evidencia de eficacia y seguridad de sofosbuvir en pacientes con Hepatitis C Crónica coinfectados por virus de la inmunodeficiencia humana

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 asociados al 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 disponible sobre eficacia y seguridad del fármaco. Al final del informe se resumen los puntos claves.

Índice

Índice	3
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	17
6. Referencias	18
7. Anexos.....	21

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*

EA: evento adverso

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EINA: estudio de intervención no aleatorizado

EMA: *European Medicines Agency*

EPAR: *European Public Assessment Report*

ETS: evaluación de tecnologías sanitarias

FDA: *Food and Drug Administration*

HCC: hepatitis C crónica

IP: inhibidor 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

SCI: *Science Citation Index*

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.

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)².

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%³.

El manejo de la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es más complejo debido a la progresión acelerada de enfermedad hepática, el tratamiento para el VIH y VHC, el manejo de las adicciones y la salud mental, los obstáculos socioeconómicos y las interacciones entre los nuevos agentes antivirales y el tratamiento antirretroviral⁴.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Hasta 2011, la combinación de interferón pegilado-alfa y ribavirina fue 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% Europa Occidental. Se consiguieron tasas más altas de RVS en pacientes infectados por VHC de genotipo 2, 3, 5 y 6 e intermedias en el caso de los pacientes infectados por VHC genotipo 4⁵.

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 serin-proteasa NS3/4A del VHC y deben ser administrados 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 segundos⁵.

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha elaborado un informe de posicionamiento terapéutico en el que se establecen las recomendaciones de uso de boceprevir y telaprevir en pacientes coinfectados⁶.

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)*. Adicionalmente, se revisó *Pubmed* con el objeto de detectar artículos aún no disponibles en *MEDLINE* (Ovid). La estrategia de búsqueda se detalla en el anexo 1.

De forma complementaria, 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 agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.

En la siguiente tabla se especifica la pregunta de investigación, en términos de población, medicamento a evaluar, comparador/es óptimo/s, variables de resultado y 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 coinfectados con VIH.</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	<i>EFICACIA:</i> - <i>Mortalidad.</i> - <i>Respuesta viral sostenida.</i> - <i>Tasa de recaída.</i> - <i>Tasa de rebrote viral.</i> - <i>Calidad de vida.</i> <i>SEGURIDAD:</i> - <i>Eventos adversos del tratamiento.</i> - <i>Retiradas debidas a eventos adversos del tratamiento.</i>

Diseño	<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>
---------------	--

Ante la ausencia de comparaciones directas entre sofosbuvir y los tratamientos estándares, fue necesario realizar una búsqueda bibliográfica 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, con el fin de garantizar la reproducibilidad y minimizar los sesgos.

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios seleccionados se realizó siguiendo la metodología propuesta por la Colaboración Cochrane.

Resultados de eficacia y seguridad

- Sofosbuvir

Se localizaron un total de 266 artículos: 10 en la *Cochrane Library*, 3 en el CRD, 65 en *EMBASE*, 117 en *MEDLINE*, 9 en el SCI y 62 en Pubmed). Ninguno de ellos cumplió con los criterios de selección establecidos. El diagrama de flujo para la selección de artículos así como los motivos de exclusión de los mismos se detallan en el anexo 2.

La evidencia identificada sobre eficacia y seguridad del tratamiento con sofosbuvir en pacientes con HCC coinfectados por el VIH se limitó fundamentalmente a la información contenida en el EPAR¹, en el que se avanzan algunos resultados preliminares del ensayo clínico PHOTON-1, descritos a continuación.

Por otra parte, se ha localizado un segundo ensayo clínico fase III (NCT01783678), cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de sofosbuvir y ribavirina en pacientes infectados por el VHC (genotipos 1, 2, 3 ó 4) y coinfectados por el VIH. Actualmente este ensayo se encuentra en fase de desarrollo y aún no se dispone de resultados preliminares.

Ensayo clínico PHOTON-1 (no publicado)^{1,7}

No existen aún datos publicados de los resultados finales del ensayo clínico PHOTON-1. No obstante, se han identificado resultados preliminares a través del EPAR¹ y de la ficha técnica de sofosbuvir⁷.

Tabla 3. Principales características del estudio PHOTON-1.

Estudio	Ensayo fase III abierto para evaluar la eficacia y seguridad de sofosbuvir y ribavirina en pacientes coinfectados por VHC genotipos 1, 2 ó 3 y VIH.
Diseño	Fase III, multicéntrico, no controlado, abierto.
Duración	Reclutamiento de pacientes: julio 2012 a febrero 2014. Análisis preliminar en 210 sujetos.
Grupo tratamiento (n=210)	Sofosbuvir (400mg/día) + RBV (1000-1200 mg/día en función del peso). La duración del tratamiento fue de 12 semanas en sujetos sin ningún tratamiento previo y de 24 semanas en sujetos con tratamiento previo o con infección por VHC genotipo 1.
VARIABLES evaluadas	- Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas del fin de tratamiento (variable principal). - Incidencia de efectos adversos que conlleven a abandono permanente del fármaco en estudio (variable principal). - Respuesta virológica sostenida a las 4 y 24 semanas tras suspender el tratamiento. - Fracaso virológico. - Cambios respecto al valor basal de ARN del VHC.
Criterios de inclusión	≥18 años, infección crónica por VHC y VIH, VHC de genotipos 1, 2 ó 3, y respecto al tratamiento antirretroviral, o bien estar sin tratamiento con un recuento de células CD4>500 células/mm ³ o presentar un VIH-1 virológicamente suprimido con un recuento de células CD4>200 células/mm ³ .
Criterios de exclusión	No genotipo 1/2/3 o genotipo mixto, tratamiento previo en pacientes con VHC de genotipo 1, mal control del tratamiento antirretroviral, tratamiento previo con un AAD de la polimerasa NS5B, hepatitis B, uso crónico de inmunosupresores sistémicos, historia de trasplante de órgano sólido o neoplasia y descompensación hepática o gastrointestinal.
Características basales	81% varones, 25% de raza negra, 6% cirróticos y un 95% de los pacientes recibían tratamiento antirretroviral en el momento de su inclusión.

Principales resultados de eficacia del análisis preliminar**Tabla 4. Principales resultados de eficacia del estudio PHOTON-1.**

	Genotipo 2/3 sin ningún tratamiento previo (12 semanas) (n=68)	Genotipo 2/3 con tratamiento previo (24 semanas) (n=28)	Genotipo 1 sin ningún tratamiento previo (24 semanas) (n=114)
RVS12 global	51/68 (75)	26/28 (93)	87/114 (76) (82% en genotipo 1a y 54% en genotipo 1b)
- Fracaso virológico	1/68 (1)	0/28	1/114 (1)
- Recaída ^(a)	12/67 (18)	2/28 (7)	25/113 (22)

- Otros ^(b)	4/68 (6)	0/28	1/114 (1)
(a) El denominador para la recaída es el número de sujetos con ARN del VHC por debajo del límite inferior de detección (LIdC) en su última evaluación durante el tratamiento.			
(b) Otros incluye a lo sujetos que no lograron una RVS12 y no reunieron los criterios de fracaso virológico (por ejemplo, perdidos para el seguimiento).			

Tabla 5. Tasas de RVS para subgrupos seleccionados por genotipo en el estudio PHOTON-1.

	VHC de genotipo 2		VHC de genotipo 3		VHC de genotipo 1 sin ningún tratamiento previo (24 semanas) (n=114)
	Sin ningún tratamiento previo (12 semanas) (n=26)	Con tratamientos previos (24 semanas) (n=15)	Sin ningún tratamiento previo (12 semanas) (n=42)	Con tratamientos previos (24 semanas) (n=13)	
RVS12 global	23/26 (88)	14/15 (93)	28/42 (67)	12/13 (92)	87/114 (76)
- Sin cirrosis	22/25 (88)	12/13 (92)	24/36 (67)	8/8 (100)	84/109 (77)
- Con cirrosis	1/1 (100)	2/2 (100)	4/6 (67)	4/5 (80)	3/5 (60)

- Boceprevir / telaprevir

Dado que no se identificó evidencia directa que analizara la eficacia y seguridad relativas de sofosbuvir *versus* la terapia estándar, fue necesario llevar a cabo una búsqueda bibliográfica, similar a la de sofosbuvir, para boceprevir y telaprevir. En este caso, se estableció como límite temporal la fecha de búsqueda de un informe previo de la CADTH⁸ (enero de 2012), que sirvió como punto de partida, ya que su objetivo fue valorar la eficacia y seguridad de la triple terapia en pacientes con HCC coinfectados con VIH.

En dicha búsqueda, se localizaron un total de 143 artículos (8 en la *Cochrane Library*, 3 en el *CRD*, 60 en *EMBASE*, 46 en *MEDLINE*, 12 en el *SCI* y 14 en *Pubmed*). Finalmente, se incluyeron un total de 3 trabajos: un informe de respuesta rápida de la CADTH⁸, citado anteriormente, y dos ECAs fase II, uno correspondiente a boceprevir¹² y otro correspondiente a telaprevir¹³.

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

Informe de Respuesta Rápida de la CADTH⁸

En enero de 2012, la CADTH realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos (*The Cochrane Library*, *CRD*, *EMBASE*, *MEDLINE*, *Pubmed*, *SCI*) sobre la evidencia

disponible en el uso de boceprevir y telaprevir en pacientes con hepatitis C coinfectados con VIH, así como de las recomendaciones disponibles al respecto en guías de práctica clínica, entre otros objetivos. Los criterios de selección fueron similares a los establecidos en este informe, con la salvedad de que también incluyeron como posibles diseños de estudio, guías de práctica clínica y abstracts de congresos.

Los estudios incluidos fueron: una guía provisional sobre el uso de inhibidores de las proteasa (IP) en pacientes con hepatitis C y VIH⁹ y 2 ensayos clínicos, uno de ellos publicado como abstract en congreso y otro como parte de una revisión de una guía clínica^{10,11}.

Los autores del informe concluyeron que la evidencia disponible sobre los efectos de boceprevir y telaprevir en pacientes con HCC coinfectados con VIH es limitada y que no se pueden establecer conclusiones respecto a su eficacia y seguridad en este grupo de pacientes por el momento.

Ensayo clínico de boceprevir¹².

Tabla 6. Principales características del ensayo clínico de boceprevir.

Estudio	Seguridad y eficacia de boceprevir en pacientes coinfectados con VIH y hepatitis C.
Diseño	Fase II, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego. La aleatorización se estratificó en función de la puntuación Metavir (F3-4 vs F0-2) y nivel basal de VHC-ARN (<800.000UI/ml vs ≥800.000UI/ml).
Duración	Reclutamiento de pacientes desde enero 2010 a diciembre 2010.
Grupo tratamiento (n=64)	PegIFN-2b (1.5 µg/kg/semana) + RBV (600-1400 mg/día) durante 4 semanas seguido de PegIFN-2b (1.5 µg/kg/semana) + RBV (600-1400 mg/día) + Boceprevir (800mg 3 veces/día) durante 44 semanas.
Grupo control (n=34)	PegIFN-2b (1.5 µg/kg/semana) + RBV (600-1400 mg/día) durante 4 semanas seguido de PegIFN-2b (1.5 µg/kg/semana) + RBV (600-1400 mg/día) + placebo durante 44 semanas.
Variables evaluadas	- Respuesta viral sostenida a las 24 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal). - Respuesta virológica temprana en pacientes que consiguen RVS24. - Cambios en el nivel de VHC-ARN. - Proporción de pacientes con VHC-ARN por debajo del límite inferior de detección (LIdC) en la semana 12 de seguimiento.
Descripción del tipo de análisis	Análisis por intención de tratar. Se llevó a cabo una regresión logística multivariante para analizar la relación entre la RVS y diferentes factores.
Criterios de inclusión	≥18 y ≤65 años, infección por VIH durante más de 6 meses y enfermedad estable (CD4≥ 200 células/µl y VIH-ARN ≤50 copias/ml) y hepatitis C crónica por VHC genotipo 1 desde hace más de 6 meses.
Criterios de exclusión	Tratamiento previo para HCC, coinfección con hepatitis B, enfermedad hepática descompensada, cambios en el tratamiento antirretroviral en los últimos 3 meses o haberlo iniciado en los

	últimos 6 meses, drogas de abuso en los últimos 3 años, infección oportunista grave previa, uso de didanosina, zidovudina, efavirenz u otro inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, recuento de neutrófilos <1500 células/μl, concentración de hemoglobina <110-120g/l y recuento de plaquetas <100.000/μl.
Características basales (grupo tratamiento vs grupo control)	<p>Edad media: 43 vs 45 años. Varones: 72% vs 65%. Blancos: 81% vs 82%. VHC genotipo 1a (80% vs 74%), genotipo 1b (19% vs 26%). Nivel de ARN-VHC basal > 800.000UI/ml: 88% en ambos grupos. IL28B genotipo CC (25% vs 18%), CT (47% vs 53%) y TT (13% vs 15%). Grado de fibrosis: F3-4 (9% vs 6%), F0-2 (84% vs 85%). Cirróticos: 3% en ambos grupos. Recuento de células CD4/μl: 200-350 (14% vs 9%), 351-500 (17% vs 26%), >500 (69% vs 62%). Tratamiento VIH en el día 1: inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (92% vs 97%), inhibidores de proteasa (86% vs 91%), atazanavir (31% vs 38%), darunavir (19% vs 15%), lopinavir (25% vs 29%), raltegravir (17% vs 12%).</p>

Principales resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico de boceprevir.

Tabla 7. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico de boceprevir.

	PEG + RBV+ Boceprevir (n=64)	PEG + RBV+ Placebo (n=34)
RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento n (%)	40/64 (62.5)	9/34 (26.5)
RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento n (%)	40/64 (62.5)	10/34 (29.4)
Rebote viral durante el tratamiento (n)	4/64 (6)	0
Recaída en pacientes con ARN-VHC <25 UI/ml al final del tratamiento n, (%)	2/42 (5)	1/10 (10)

Tabla 8. Principales resultados de seguridad del ensayo clínico de boceprevir.

	PEG + RBV+ Boceprevir (n=64)	PEG + RBV+ Placebo (n=34)
EA durante el tratamiento, n (%)	63 (98)	34 (100)
EA durante el tratamiento relacionados con el mismo, n (%)	61 (95)	34 (100)
EA graves, n (%)	11 (17)	7 (21)
Muertes, n (%)	0	0
EA amenazantes para la vida	2 (3)	1 (3)

Eventos adversos frecuentes, n (%)		
- Náuseas	26 (41)	11 (32)
- Anemia	26 (41)	9 (26)
- Fatiga	24 (38)	12 (35)
- Pirexia	23 (36)	7 (21)
- Astenia	22 (34)	8 (24)
- Disminución del apetito	22 (34)	6 (18)
- Diarrea	18 (28)	6 (18)
- Disgeusia	18 (28)	5 (15)
- Vómitos	18 (28)	5 (15)
- Dolor de cabeza	17 (27)	6 (18)
- Síndrome tipo influenza	16 (25)	13 (38)
- Insomnio	15 (23)	9 (26)
- Alopecia	12 (19)	5 (15)
- Prurito	12 (19)	3 (9)
- Neutropenia	12 (19)	2 (6)
- Depresión	11 (17)	4 (12)
- Irritabilidad	10 (16)	5 (15)
Eventos hematológicos, n (%)		
Disminución del nivel de hemoglobina:		
- 8-9,5 g/dl	14 (22)	7 (21)
- 6,5-8 g/dl	3 (5)	1 (3)
Disminución del recuento de neutrófilos:	12 (19)	4 (12)
- 500-750/mm ³	5 (8)	0
- <500/mm ³		
Recuento plaquetario <50.000/mm ³	5 (8)	0
Disminución del recuento de células blancas		
- 1000-1500/mm ³	7 (11)	0
- <1000/mm ³	2 (3)	0

Calidad metodológica del ensayo:

En general, el estudio presentó bajo riesgos de sesgos para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo III.

Ensayo clínico de telaprevir¹³:

Tabla 9. Principales características del ensayo clínico pivotal de telaprevir.

Estudio	Seguridad y eficacia de telaprevir en combinación con RBV y PEG en pacientes coinfectados con VIH y hepatitis C.
Diseño	Fase II, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego. Se diferencia 2 partes: parte A (pacientes sin tratamiento antirretroviral) y parte B (2 posibilidades de régimen antirretroviral). La aleatorización se estratificó en función del nivel basal de VHC-ARN (<800.000UI/ml vs ≥800.000UI/ml). En la parte B, también

	según régimen antirretroviral.
Duración	Fecha de inicio y fin del estudio: desde octubre 2009 a marzo 2012.
Grupo tratamiento (n=38)	PegIFN-2a (180 µg/semana) + RBV (dosis según recomendación de cada país)+ Telaprevir (750 mg 3 veces/día) durante 12 semanas seguido de PEG+ RBV durante 36 semanas más.
Grupo control (n=22)	PegIFN-2a (180 µg/semana) + RBV (dosis según recomendación de cada país)+ Placebo durante 12 semanas seguido de PEG+ RBV durante 36 semanas más.
VARIABLES EVALUADAS	- Proporción de pacientes con VHC-ARN por debajo del límite inferior de detección (LIdC) en la semana 12 (variable principal). - Respuesta viral sostenida a las 12 y 24 semanas de finalizar el tratamiento. - Efectos de efavirenz y atazanavir en la exposición a telaprevir.
Descripción del tipo de análisis	Análisis por intención de tratar.
Criterios de inclusión	≥18 y ≤65 años, hepatitis C crónica por VHC genotipo 1 desde hace más de 6 meses sin tratamiento previo para VHC, infección por VIH durante más de 6 meses, niveles de hemoglobina superiores a 120-130 g/dl y enfermedad estable: parte A (CD4≥ 500 células/µl y VIH-ARN ≤100.000 copias/ml) y parte B (CD4≥ 300 células/µl y VIH-ARN ≤50.000 copias/ml). Regímenes permitidos: efavirenz, tenofovir y emtricitabina, o atazanavir potenciado con ritonavir, tenofovir y emtricitabina o lamivudina.
Criterios de exclusión	Cáncer en los últimos 5 años, arritmia cardíaca, enfermedad hepática descompensada y condiciones clínicas activas relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
Características basales (grupo tratamiento n=38 vs grupo control n=22)	Edad media: 46 vs 44 años. Varones: 92% vs 81%. Blancos: 71% vs 68%. VHC: genotipo 1a (71% vs 64%), genotipo 1b (29% vs 27%). Nivel de ARN-VHC basal > 800.000UI/ml (n): 84% vs 86%. Cirróticos: 5% vs 0. Media del recuento de células CD4/µl: 570 vs 586.

Principales resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico de telaprevir.

Tabla 10. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico de telaprevir.

	PEG + RBV+ Telaprevir (n=38)	PEG + RBV+ Placebo (n=22)
RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento n (%)	28/38 (73.6)	10/22 (45.4) (74% en genotipo 1a y 63% en genotipo 1b)
RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento n (%)	28/38 (73.6)	10/22 (45.4)
Rebote viral durante el tratamiento (n)	2/64 (3)	0
Recaída en pacientes con ARN-VHC < 25 UI/ml al final del tratamiento n, (%)	1/32 (3)	2/13 (15)

Tabla 11. Principales resultados de seguridad del ensayo clínico de telaprevir.

	PEG + RBV+ Telaprevir (n=38)	PEG + RBV+ Placebo (n=22)
EA durante el tratamiento, n (%)	38 (100)	22 (100)
EA graves, n (%)	7 (18)	2 (9)
EA que llevan a muerte, n (%)	0	0
EA que conllevan abandono, n (%)	3 (8)	0
Eventos adversos frecuentes, n (%)		
- Prurito	15 (39)	2 (9)
- Fatiga	16 (42)	9 (41)
- Nauseas	13 (34)	5 (23)
- Dolor de cabeza	14 (37)	14 (37)

Calidad metodológica del ensayo:

En general, el estudio presentó bajo riesgos de sesgos para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo III.

5. Puntos clave

SOFOSBUVIR

En pacientes con hepatitis C crónica *naïve* genotipo 2/3 y coinfectados con VIH, el tratamiento con sofosbuvir y RBV, administrado durante 12 semanas, consigue una tasa de RVS a las 12 semanas del fin del tratamiento del orden del 75%.

En pacientes con hepatitis C crónica pretratados genotipo 2/3 y coinfectados con VIH, el tratamiento con sofosbuvir y RBV, administrado durante 24 semanas, consigue una tasa de RVS a las 12 semanas del fin del tratamiento del orden del 93%. Aunque hay que tener en cuenta que en este caso se trata de un pequeño número de pacientes, por lo que es difícil establecer conclusiones al respecto.

En pacientes con hepatitis C crónica *naïve* genotipo 1 y coinfectados con VIH, el tratamiento con sofosbuvir y RBV, administrado durante 24 semanas, consigue una tasa de RVS a las 12 semanas del fin del tratamiento del orden del 76%. Los pacientes con VHC genotipo 1a consiguieron una tasa superior (82%) que los pacientes con genotipo 1b (54%).

Aunque el ensayo clínico que presenta dichos resultados aún no ha finalizado, sí que se ha evaluado de forma preliminar un número considerable de pacientes coinfectados. No obstante, hay que tener en cuenta que se trata de un ensayo fase 2, abierto y no controlado, en el que para poder establecer conclusiones más sólidas, sobre todo en los grupos de pacientes con menor representación, habrá que esperar a su finalización.

En la actualidad no se dispone de resultados de seguridad en esta población específica.

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 pacientes con hepatitis C crónica *naïve* genotipo 1 y coinfectados con VIH, es del orden del 63% en pacientes con boceprevir y del 74% en pacientes con telaprevir. Los ensayos clínicos estuvieron bien diseñados y se realizaron frente a terapia estándar.

Respecto a la seguridad, la tasa de eventos adversos graves fue del orden del 17% para boceprevir y del 18% para telaprevir. Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia, náuseas, fatiga, pirexia, astenia y disminución de apetito en los pacientes tratados con boceprevir; y fatiga, náuseas, dolor de cabeza y prurito en los pacientes tratados con telaprevir.

6. 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. 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.
3. European Medicines Agency (EMA). Incivo telaprevir. Assessment report [Internet]. London: EMA. 19/03/2012 [Consultado 23.04.2014]. Incivo -EMEA/H/C/002313 -II/0002 URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.
4. Hull M, Klein M, Shafran S, Tseng A, Giguère P, Côté P et al. CIHR Canadian HIV Trials Network Coinfection and Concurrent Diseases Core: Canadian guidelines for management and treatment of HIV/hepatitis C coinfection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2013; 24:217-38.
5. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60:392–420.
6. 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.
7. European Medicines Agency (EMA). Sovaldi sofosbuvir. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. London: EMA. 05/02/2014 [Consultado 02.04.2014]. Sovaldi - EMA/CHMP/688774/2013URL : http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
8. CADTH. Protease Inhibitor Use for Chronic Hepatitis C infection in Special Populations: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines. [Consultado 29-05-2014]. URL: <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2012/RC0327004%20Special%20Populations%20Final.pdf>
9. Thomas DL, Bartlett JG, Peters MG, Sherman KE, Sulkowski MS, Pham PA. Provisional guidance on the use of hepatitis C virus protease inhibitors for treatment of hepatitis C in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:979-83.

10. Sherman KE, Rockstroh JK, Dieterich DT, Soriano V, Girard PM, McCallister S, et al. Telaprevir combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV coinfecting patients: 24-week treatment interim analysis [abstract]. *Hepatology*. 2011 Oct; 54 Suppl:1431A. (Presented at 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2011, San Francisco; 2011 Nov 4-8).
11. Sulkowski M, Pol S, Cooper C, Fainboim H, Slim J, Rivero A, et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: interim on-treatment results [Internet]. Abstract presented at: 49th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA); 2011 Oct 22; Boston. [Consultado 02.06.2014]. URL: <http://idsa.confex.com/idsa/2011/webprogram/Paper33020.html>
12. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13:597-605.
13. Sulkowski M, Sherman K, Dieterich D, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh J et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013; 159:86-96.
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. Kristen Brown & Martin LaBrie & Carla S. Coffin. Treatment of Genotype 2 and Genotype 3 Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Human Immunodeficiency Virus Positive Patients. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013; 10:420–427.
16. 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.
17. 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/>
18. Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection (ID654) Health Technology Assessment. [Consultado 29.04.2014]. URL: <http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/136701>
19. Pol S, Cooper C, Fainboim H, Slim J, Rivero A, Laguno M et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV Co-infected patients: Follow up week 12 (SVR 12) interim results. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012; 27:15.
20. Sulkowski MS, Sherman KE, Soriano V, Rockstroh J, Dieterich DT, Girard P-M et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV Co-infected patients: SVR24 final study results. *Hepatology*. 2012; 56: 219A.

21. Sangrador Pelluz C, Maiques Yacer FJ, Soler Company E. Análisis comparativo de la seguridad de la triple terapia con telaprevir entre pacientes mono infectados por VHC y coinfectados por VIH. *Farm Hosp.* 2014; 38:25-29.
22. Genebat M, Vera F, Hernández-Quero J, Domingo P, Guardiola JM, Martínez-Madrid O, Martínez L et al. Efficacy and tolerability after 24 weeks of treatment with telaprevir, pegylated interferon and ribavirin in cirrhotic HIV–HCV coinfecting subjects. *Antiviral Research.* 2014; 104: 59–61.
23. Lacombe K, Valin N, Stitou H, Gozlan J, Thibault V, Boyd A et al. Efficacy and tolerance of telaprevir in HIV-hepatitis C virus genotype 1-coinfecting patients failing previous anti-hepatitis C virus therapy: 24-week results. *AIDS.* 2013; 27:1356-1359.
24. Cachay ER, Wyles DL, Torriani FJ, Ballard C, Colwell B, Lin JC et al. High incidence of serious adverse events in HIV-infected patients treated with a telaprevir-based hepatitis C virus treatment regimen. *AIDS.* 2013; 27:2893–2897.
25. Martel-Laferrère V, Brinkley S, Bichoupan K, Posner S, Stivala A, Perumalswami P et al. Virological response rates for telaprevir-based hepatitis C triple therapy in patients with and without HIV coinfection. *HIV Medicine.* 2014; 15: 108–115.
26. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: www.cochrane-handbook.org

7. Anexos

Anexo I. Estrategia de la búsqueda bibliográfica.

SOFOSBUVIR (fecha de la búsqueda: mayo de 2014)

MEDLINE	EMBASE	SCI	PUBMED
<p>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, Analogs & Derivatives, Therapeutic Use] (104) 5 *Antiviral agents/tu, ae 6 4 and 5 7 ("PSI-7977" or "GS-7977").mp. 8 1 or 2 or 3 or 6 or 7 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] 10 *hepatitis c/dt or *hepatitis c, chronic/dt 11 *Hepacivirus/de [Drug Effects] 12 9 or 10 or 11 13 8 and 12 14 limit 13 to (editorial or letter) 15 13 not 14 16 limit 15 to (english or spanish)</p>	<p>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 7 'psi-7977':ti OR 'gs-7977':ab,ti 8 1 OR 2 OR 5 OR 6 OR 7 9 'hepatitis c':ab,ti OR 'hcv':ab,ti 10 'hepatitis c'/mj OR 'hepatitis c virus'/exp/mj 11 9 OR 10 12 8 AND 11 13 12 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim) 14 12 NOT 13 15 14 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) 16 15 AND [embase]/lim 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)) 2 TS=(liver near/3 transplantation) OR TI=transplant* 3 2 AND 1</p>	<p>1((sofosbuvir[Title/Abstract]) OR PSI-7977[Title/Abstract]) OR GS-7977[Title/Abstract] 2 ("ahead of print"[Filter]) OR "inprocess"[Filter] 3 1 and 2 4 ("english"[Language]) OR "spanish"[Language] 5 3 AND 4</p>

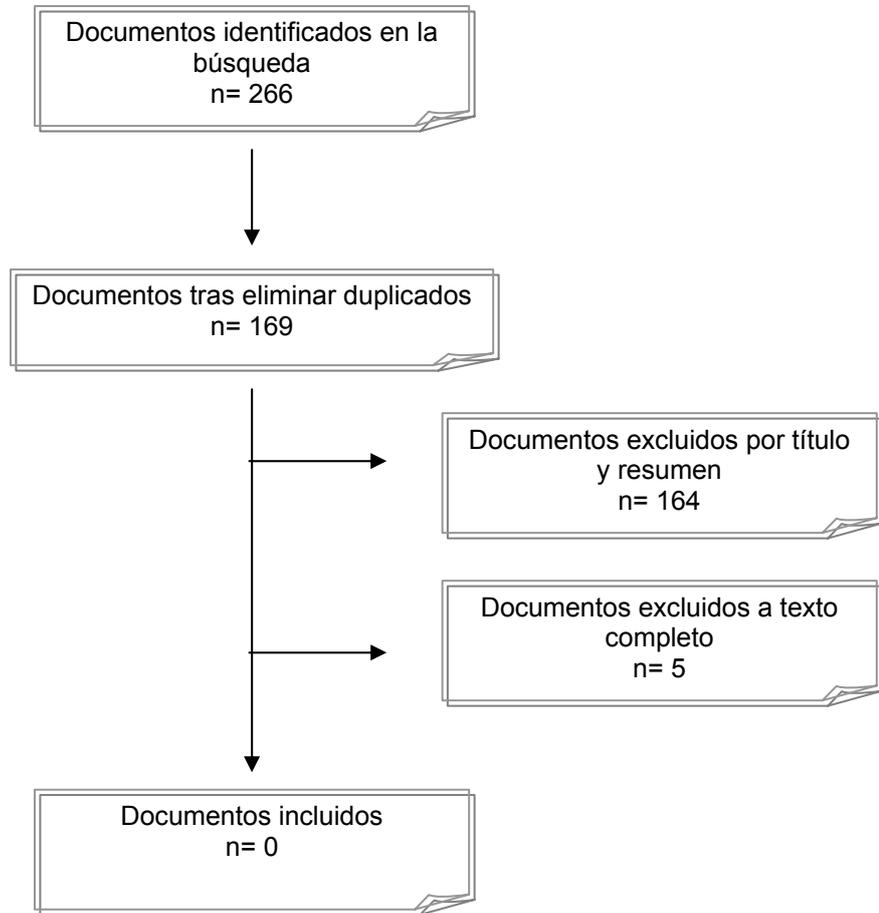
BOCEPREVIR/ TELAPREVIR (fecha de la búsqueda: mayo de 2014)

MEDLINE	EMBASE	SCI	PUBMED
<p>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. 7. 5 or 6 8. 4 and 7 9. exp *HIV Infections/ 10. (HIV and (infected or coinfectad)).m_titl.</p>	<p>1. 'hepatitis c':ab,ti OR 'hcv':ab,ti 2. 'hepatitis c'/mj OR 'hepatitis c virus'/exp/mj 3. 1 OR 2 4. 'protease inhibitor'/de OR 'serine proteinase inhibitor'/de OR 'boceprevir'/de OR 'telaprevir'/de 5. telaprevir:ab,ti OR boceprevir:ab,ti OR (protease NEAR/2 inhibitor*):ab,ti 6. 4 OR 5 7. 3 AND 6</p>	<p>1. Ti=(telaprevir or boceprevir) OR TI=("protease inhibitors") 2. TI=(HIV and (infected or coinfectad)) 3. 2 AND 1 4. 2 AND 1 Refinado por: [excluyendo] Tipos de documento: (LETTER OR REPRINT OR MEETING ABSTRACT OR PROCEEDINGS PAPER) 5. 2 AND 1 Refinado por: [excluyendo] Tipos de documento: (LETTER OR REPRINT OR</p>	<p>1. Search (hepatitis C[Title]) OR HCV[Title] 2. Search ((telaprevir[Title/Abstract]) OR boceprevir[Title/Abstract]) OR protease inhibitors[Title/Abstract] 3. Search ((infected[Title]) OR coinfectad[Title]) AND HIV[Title] 4. Search 1 and 2 and 3 5. Search ("inprocess"[Filter]) OR "ahead of print"[Filter] 6. Search 4 and 5</p>

<p>11. 9 or 10 12. 8 and 11 13. limit 12 to (editorial or letter) 14. 12 not 13 15. limit 14 to (english or Spanish) 16. limit 15 to yr="2012 - Current"</p>	<p>8. 'human immunodeficiency virus infection'/exp/mj 9. hiv:ti AND (infected:ti OR coinfectcd:ti) 10. 8 OR 9 11. 7 AND 10 12. 11 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim) 13. 11 NOT 12 14. 11 AND [medline]/lim 15. 13 NOT 14 16. 15 AND [2012-2014]/py</p>	<p>MEETING ABSTRACT OR PROCEEDINGS PAPER) AND Años de publicación: (2013 OR 2014)</p>	
---	--	--	--

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

SOFOSBUVIR



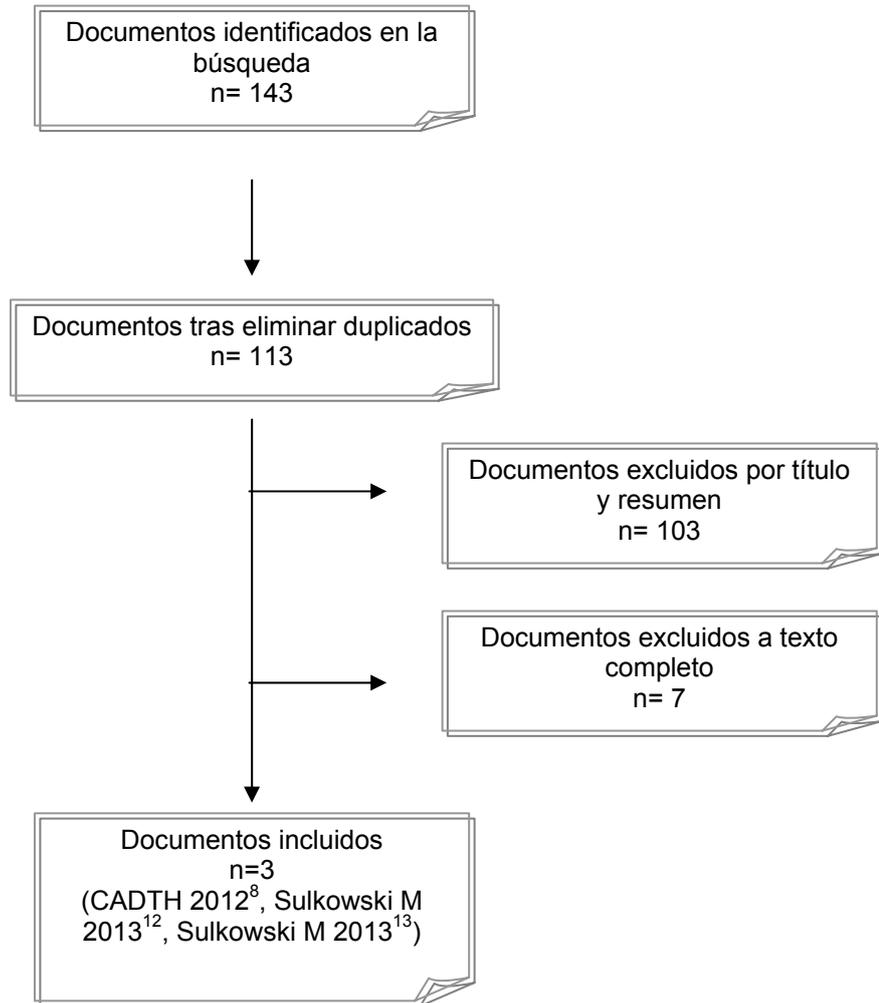
Artículos excluidos por título y abstract:

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 ¹⁴ .	Otro diseño
Treatment of Genotype 2 and Genotype 3 Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Human Immunodeficiency Virus Positive Patients ¹⁵ .	Otro diseño
Ollendorf DA 2014 ¹⁶ .	Otro diseño
Horizong Scanning Centre. Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection with compensated liver disease ¹⁷ .	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 ¹⁸ .	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	3
Otro objetivo	21
Otra población	26
Otra intervención	15
Otros resultados	2
Otro diseño	36
TOTAL	103

Artículos excluidos a full text:

Artículo	Motivo de exclusión
Pol S 2012 ¹⁹ .	Formato póster. Se presentan los resultados preliminares de un estudio fase 2 incluido en nuestra búsqueda.
Sulkowski MS 2012 ²⁰ .	Formato póster. Se presentan los resultados preliminares de un estudio fase 2 incluido en nuestra búsqueda.
Sangrador Pelluz C 2014 ²¹ .	Se trata de un estudio observacional. Aunque inicialmente se contempló la inclusión de estudios con este diseño, dado que en la búsqueda bibliográfica localizamos dos ensayos fase 2, lo excluimos por presentar un diseño de menor

	calidad.
Genebat M 2014 ²² .	Se trata de un estudio observacional. Aunque inicialmente se contempló la inclusión de estudios con este diseño, dado que en la búsqueda bibliográfica localizamos dos ensayos fase 2, lo excluimos por presentar un diseño de menor calidad.
Lacombe K 2013 ²³ .	Se trata de un estudio de cohortes. Aunque inicialmente se contempló la inclusión de estudios con este diseño, dado que en la búsqueda bibliográfica localizamos dos ensayos fase 2, lo excluimos por presentar un diseño de menor calidad.
Cachay ER 2013 ²⁴ .	Se trata de un estudio de cohortes. Aunque inicialmente se contempló la inclusión de estudios con este diseño, dado que en la búsqueda bibliográfica localizamos dos ensayos fase 2, lo excluimos por presentar un diseño de menor calidad.
Martel-Laferrière V 2014 ²⁵ .	Se trata de un estudio observacional. Aunque inicialmente se contempló la inclusión de estudios con este diseño, dado que en la búsqueda bibliográfica localizamos dos ensayos fase 2, lo excluimos por presentar un diseño de menor calidad.

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

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane²⁶

Dominios	Referencia: Sulkowski M, 2013. Boceprevir
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo poco claro
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones ²⁶ .	

Dominios	Referencia: Sulkowski M, 2013 Telaprevir
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo poco claro
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones ²⁶ .	