



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/20022015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Daclatasvir (Daklinza®)

Fecha de publicación: 20 de febrero de 2015

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud de primera magnitud en Europa y especialmente en los países mediterráneos, donde la tasas de prevalencia oscilan entre el 1-3% (1). Es la primera causa de enfermedad hepática terminal y una de las principales indicaciones de trasplante hepático. La recurrencia de la infección en el órgano trasplantado y un curso más agresivo y acelerado hacen que los resultados a medio plazo del trasplante hepático sean peores que los observados en cirrosis de otras etiologías.

El VHC se divide en 7 genotipos con numerosos subtipos, siendo el genotipo 1 el más frecuente en Europa con una prevalencia aproximada del 70%, seguido del genotipo 3. En España, el genotipo 4 es el tercero en frecuencia siendo el genotipo 2 el más infrecuente. El genotipo del VHC, si bien no condiciona una evolución clínica diferente de la hepatitis C crónica (HCC), sí tiene un gran impacto en la respuesta al tratamiento.

En el momento actual, los tratamientos aprobados y comercializados para la HCC son interferón pegilado (PEG), ribavirina (RBV), tres inhibidores de la proteasa (IP) NS3/4A, boceprevir (BOC) (2,3) y telaprevir (TVR) (4,5), activos sólo frente al genotipo 1 y simeprevir (SMV) activo frente a genotipo 1 y 4, y finalmente sofosbuvir (SOF), un inhibidor nucleótido de la polimerasa NS5B con actividad frente a todos los genotipos del VHC (6,7). Para genotipo 1, la terapia triple con PEG/RBV y alguno de los IP están disponibles desde el año 2011 y presentan una tasa de respuesta viral sostenida (RVS) que oscila entre el 30-90% en función de subtipo, el genotipo de la IL28B, la respuesta al tratamiento previo y la gravedad del daño hepático (3,5). Para el resto de los genotipos, en función de éste y del estado de la enfermedad, existen diferentes regímenes aprobados; la combinación de PEG/RBV con SMV para el genotipo 4 y la combinación de PEG/RBV con SOF en pacientes con genotipos 3, 4, 5 y 6. Además, de forma general existen combinaciones sin interferón basadas en SOF en todos los genotipos (8,9).

La utilización de terapias basadas en interferón se asocian a un gran número de efectos adversos que, especialmente en los pacientes con hepatopatías más avanzadas, limita su efectividad en la práctica clínica en algunos grupos de pacientes (10-18). Estos efectos adversos incluyen riesgo de descompensación hepática, sepsis e importante mielosupresión. Los efectos adversos psiquiátricos de tipo ansioso-depresivo y el insomnio también son muy frecuentes (10).

Por lo tanto, la gran cantidad de efectos secundarios de las terapias basadas en interferón, especialmente en los pacientes con enfermedad hepática más avanzada y en los que han fracasado tratamientos previos, hace muy necesarios otros fármacos que sean mejor tolerados y más efectivos y que permitan combinaciones libres de interferón (11-18).

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 nucleós(t)idos o no análogos. Todas estas nuevas moléculas se están estudiando en diversas combinaciones (incluyendo o no PEG y/o RBV) entre agentes de las diferentes clases, observándose aumentos muy importantes en la eficacia (11-18) y una mejora del perfil de seguridad.

### DACLATASVIR (DAKLINZA®)

Daclatasvir (DCV) ha sido autorizado para el tratamiento de la HCC en adultos en combinación con otros fármacos activos frente al VHC. DCV se presenta en comprimidos recubiertos con película y contienen 30 mg ó 60 mg de principio activo. La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día por vía oral con o sin alimentos (19,20).

### Farmacología

DCV es un antiviral de acción directa, inhibidor específico de la proteína NS5A, esencial para la replicación viral, utilizado en combinación con otros fármacos activos frente al VHC en función del genotipo (19).

DCV es activo in vitro frente a los genotipos 1, 2, 3 y 4 (19-21), aunque en ficha técnica sólo se ha incluido régimen y duración recomendada para los genotipos 1, 3 y 4.

Tabla 1: Regímenes recomendados y duración del tratamiento para la terapia combinada de DCV

Genotipo del VHC y población de pacientes*	Tratamiento	Duración
Genotipo 1 o 4 sin cirrosis	Daclatasvir + sofosbuvir	12 semanas Considerar la extensión del tratamiento a 24 semanas en pacientes con tratamiento previo incluidos aquellos basados en un inhibidor de la proteasa NS3/4A.
Genotipo 1 o 4 con cirrosis compensada	Daclatasvir + sofosbuvir	24 semanas Se puede considerar una reducción de la duración del tratamiento a 12 semanas en pacientes previamente no tratados con cirrosis y factores pronósticos positivos como genotipo IL28B CC y/o baja carga viral basal. Considerar la adición de ribavirina en pacientes con enfermedad hepática muy avanzada o con otros factores pronóstico negativos como el fracaso a un tratamiento anterior.
Genotipo 3 con cirrosis compensada y/o tratamiento previo	Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina	24 semanas
Genotipo 4	Daclatasvir + Peginterferón alfa + ribavirina	24 semanas de daclatasvir en combinación con 24-48 semanas de peginterferón alfa y ribavirina. Si el paciente tiene ARN del VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de tratamiento, se deben continuar los 3 componentes del régimen hasta una duración total de 24 semanas. Si el paciente alcanza ARN del VHC indetectable, pero no en las semanas 4 y 12 de tratamiento, se debe discontinuar daclatasvir a las 24 semanas y continuar con peginterferón alfa y ribavirina hasta una duración total de 48 semanas.

Para el régimen de daclatasvir + sofosbuvir, sólo se dispone de datos para una duración de tratamiento de 12 semanas en pacientes sin tratamiento previo con infección por el genotipo 1. Para daclatasvir + sofosbuvir con o sin ribavirina, se dispone de datos en pacientes con enfermedad hepática avanzada ( $\geq$ F3) sin cirrosis. El uso recomendado de daclatasvir + sofosbuvir en genotipo 4 se basa en la extrapolación del genotipo 1. Para el régimen de daclatasvir + peginterferón alfa + ribavirina, se dispone de datos en pacientes sin tratamiento previo.

No hay reglas virológicas de parada aplicables a la combinación DCV + SOF, sí para DCV+PEG+RBV (a las semanas 4, 12, 24).

### Eficacia

La eficacia de DCV ha sido evaluada en seis estudios de fase IIa/b (19, 20, 22-24). En cuatro de ellos en combinación con PEG y RBV, dos en pacientes con VHC genotipo 1 (AI444014 y AI444011), uno en pacientes con VHC genotipo 1 ó 4 (AI444010) y uno en pacientes con VHC genotipo 2 ó 3 (AI444031).

Se dispone de un estudio fase IIb que evalúa la combinación junto con SOF con o sin RBV (estudio pivotal: AI444040) en pacientes con VHC genotipo 1 tanto tratados como no tratados previamente y en pacientes sin tratamiento previo con genotipo 2 ó 3. Asimismo, la eficacia de DCV ha sido evaluada en estudios de fase III en combinación con PEG y RBV en pacientes con VHC genotipo 4 (AI444042).

Se dispone también de los datos de una comunicación presentada en el congreso de la AASLD de 2014, referentes a un estudio de Fase III que evalúa la eficacia de DCV en combinación con SOF durante 12 semanas en pacientes infectados con genotipo 3.

DCV también está siendo estudiado en combinación con asunaprevir (ASV) un inhibidor de la proteasa NS3/4A en pacientes con VHC genotipo 1b en diferentes estudios de fase II y III, que incluyen pacientes sin tratamiento previo, no respondedores y pacientes intolerantes o no candidatos a terapia con IFN, no objeto de este informe puesto que ASV aún no está autorizado (25).

### Daclatasvir en combinación con sofosbuvir:

#### Estudio AI444040 (19,20,22):

Estudio de fase II, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos con 211 adultos sin evidencia de cirrosis para evaluar la eficacia y la seguridad de DCV 60 mg una vez al día en combinación con SOF 400 mg una vez al día, con o sin RBV en pacientes con VHC genotipos 1,2 ó 3.

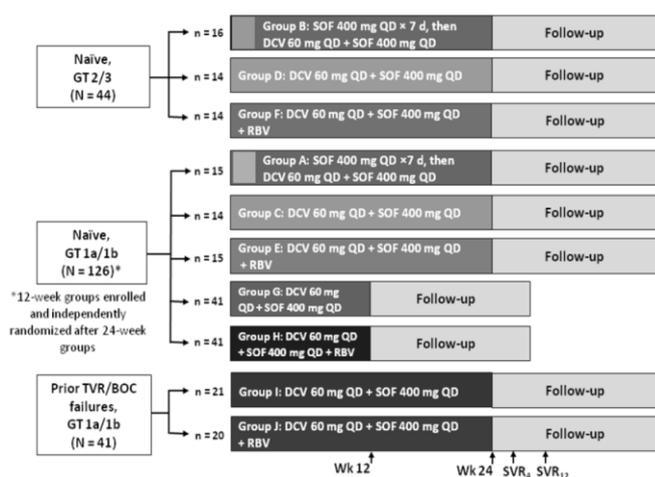


Figura 1. Distribución de los grupos de tratamiento del estudio

Se asignaron aleatoriamente 88 pacientes no tratados previamente con infección por VHC (44 pacientes con genotipo 1 y 44 con genotipo 2 ó 3) en 6 grupos (A-F) a recibir tratamiento con SOF durante 1 semana, seguido de DCV+SOF durante 23 semanas (grupos A y B); DCV+SOF durante 24 semanas (grupos C y D) o DCV+SOF+RBV durante 24 semanas (grupos E y F). Los pacientes con genotipo 1 fueron asignados a los grupos A, C o E y los pacientes con genotipo 2 ó 3 a los grupos B, D o F.

Tras una enmienda al protocolo se incluyeron 123 pacientes adicionales con infección por genotipo 1 (82 pacientes sin tratamiento previo, grupos G y H, y 41 pacientes con fracaso virológico previo a TVR o BOC junto con PEG-RBV, grupos I y J) que fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con DCV+SOF (grupo G); DCV+SOF+RBV (grupo H), ambos grupos durante 12 semanas; DCV+SOF (grupo I) o DCV+SOF+RBV (grupo J), durante 24 semanas.

RBV se administró 2 veces al día, en pacientes con genotipo 1a dosis de 1.000-1.200 mg/día según peso corporal (1.000 mg en

pacientes con peso <75kg y 1.200 mg en >75 kg) y en pacientes con genotipo 2 ó 3 la dosis fue de 800 mg/día. Se permitió una reducción de dosis de RBV a 600 mg/día cuando los niveles de hemoglobina fueron menores de 10g/dl.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con respuesta virológica sostenida (ARN del VHC <25 UI/mL) en la semana 12 después del final del tratamiento (RVS12).

Los 211 pacientes tenían una mediana de edad de 54 años (20 a 70 años); mayoritariamente de raza blanca (83%). La puntuación media en el FibroTest fue 0,460 (rango: 0,03 a 0,89). El equivalente en escala METAVIR sugiere que un 35% de los pacientes (49% de los pacientes con fracaso previo a IP, 30% de los pacientes con genotipo 2 ó 3) tenían fibrosis hepática ≥F3 (a los pacientes con índices F4 se les requirió demostrar la no presencia de cirrosis en base a biopsia hepática, a pesar de lo cual, un 13,6% (6/44) de los pacientes con genotipos 2 o 3 y un 14,5% (26/179) de los pacientes con genotipo 1 tenían una puntuación compatible con estadio F4 en la escala METAVIR, obtenida a partir de los resultados del FIBROTEST). La mayoría de los pacientes (71%, incluido un 98% de los fracasos previos a IP) tenían genotipos IL-28B no-CC. Se excluyeron pacientes coinfectados con otras hepatitis o VIH.

Los resultados obtenidos se exponen en las tablas siguientes:

Tabla 2: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir, VHC genotipo 1

	Sin tratamiento previo (naive)			Fracasos previos a TVR o BOC		
	DCV + SOF N=70	DCV+ SOF+ RBV N=56	Todos N=126	DCV + SOF N=21	DCV + SOF + RBV N=20	Todos N=41
Fin del tratamiento. ARN del VHC indetectable	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
RVS12 (global)	70(100%)	55(98%)	125(99%)	21(100%)	20 (100%)	41 (100%)
Duración de tratamiento de 12 semanas	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--
Duración de tratamiento de 24 semanas	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
Fibrosis hepática ≥F3	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)

Tabla 3: Resultados de tratamiento, daclatasvir en combinación con sofosbuvir durante 24 semanas, pacientes sin tratamiento previo con VHC genotipo 2 o 3

	Genotipo 2			Genotipo 3		
	DCV+ SOF N=17	DCV+ SOF+ RBV N=9	Todos Genotipo 2 N=26	DCV+ SOF N=13	DCV + SOF + RBV N=5	Todos Genotipo 3 N=18
Fin del tratamiento. ARN del VHC indetectable	17 (100%)	9 (100%)	26 (100%)	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
RVS12	17 (100%)	8 (89%)	25 (96%)	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
Fibrosis hepática ≥F3			8/8 (100%)			5/5 (100%)
Fracaso virológico						
Rebote virológico	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Recaída	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)

En general, las tasas de RVS12 fueron >90% en todos los brazos de tratamiento. Esto incluye 100% (41/41) pacientes que

previamente experimentaron fracaso virológico con TVR o BOC en combinación con PEG / RBV.

El tratamiento previo recibido, así como el tipo de fracaso en estos pacientes aparece en la siguiente tabla:

**Tabla 4. Tratamiento y respuesta previos en los pacientes que fracasaron a boceprevir o telaprevir (Grupos I y J)**

	Grupo I DCV + SOF (n=21)	Grupo J DCV + SOF + RBV (n=20)
<b>Tratamiento previo, n (%):</b>		
Telaprevir	15 (71)	18 (90)
Boceprevir	7 (33)	2 (10)
<b>Tipo de fracaso previo, n (%):</b>		
Rebote	7 (33)	8 (40)
Recaída	10 (48)	3 (15)
Sin respuesta	5 (24)	9(45)

Los pacientes con VHC sin tratamiento previo con genotipo 1 que fueron tratados durante 12 semanas tuvieron una respuesta similar a los tratados durante 24 semanas.

No hubo un aumento aparente en la eficacia con la adición de RBV, conclusión limitada por el tamaño muestral no demasiado amplio del ensayo.

La eficacia mostrada fue consistente independientemente del genotipo viral.

#### Estudio ALLY-3 (26)

Estudio de fase III, abierto, con 152 adultos con o sin cirrosis, para evaluar la eficacia y la seguridad de DCV 60 mg una vez al día en combinación con SOF 400 mg una vez al día durante 12 semanas en pacientes con VHC genotipo 3.

Se asignaron dos cohortes de pacientes no tratados previamente (n=101) o que habían fracasado a tratamiento previo (n=51) (incluidos 9 pacientes que habían fracasado a antivirales de acción directa como SOF o alisporivir). De los 152 pacientes, 21% eran cirróticos y 61% presentaban polimorfismo basal IL28 no CC.

La variable principal de eficacia fue la RVS12.

Los resultados del estudio presentados en el AASLD 2014 son, 90% (91/101) de los pacientes no tratados previamente y 86% (44/51) de los pacientes con fracaso a tratamiento previo alcanzaron RVS12. El 94% de los pacientes sin tratamiento previo y el 98% de los pretratados presentaron ARN del VHC <LIC en la semana 4 e indetectable en menor proporción 60-65%. 100/101 de los pacientes sin tratamiento previo (99%) y 51/51 de los pacientes pretratados (100%) presentaban ARN VHC indetectable en la finalización del tratamiento.

Globalmente, la RVS12 fue del 96% (105/109) en pacientes sin cirrosis y 63% (20/32) en los pacientes con cirrosis. En los pacientes no tratados previamente, la RVS12 fue 97% en los pacientes sin cirrosis y 58% en los pacientes con cirrosis. En los pacientes con fracaso a tratamiento previo, la RVS12 fue 94% en los pacientes sin cirrosis y 69% en aquellos con cirrosis (Presencia o no de cirrosis según biopsia hepática (METAVIR F4), Fibroscan (>14.6 KPa) o FibroTest ≥0.75).

#### Daclatasvir en combinación con peginterferon alfa y ribavirina:

Los estudios AI444042, AI444010 y AI444052 fueron estudios aleatorizados, doble ciego, donde se evaluó la eficacia y seguridad de DCV con PEG/RBV en el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos sin tratamiento previo con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis). El estudio AI444042 incluyó

pacientes con infección por el genotipo 4 del VHC y el estudio AI444010 incluyó pacientes con genotipo 1 ó 4.

#### Estudio AI444042 (19,20)

Estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico doble ciego de grupos paralelos en el que los pacientes (todos ellos con infección por VHC genotipo 4, sin tratamiento previo y VHC ≥ 10.000 UI/ml) recibieron DCV 60 mg una vez al día (n=82) o placebo (n=42) más PEG/RBV durante 24 semanas. Se excluyeron pacientes con enfermedad hepática descompensada, coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana o virus de la hepatitis B.

Los pacientes en el grupo de tratamiento de DCV que no tuvieron ARN del VHC indetectable en las semanas 4 y 12, y todos los pacientes tratados con placebo continuaron con PEG/RBV durante otras 24 semanas (total 48 semanas).

La variable principal de eficacia fue la RVS12.

Los pacientes tratados tenían una mediana de edad de 48 años (20 a 71); 77% eran de raza blanca, el 10% tenían cirrosis compensada, y el 75% tenían genotipos IL-28B no-CC.

Los principales resultados se reflejan en la tabla 5.

**Tabla 5: Resultados de tratamiento, DCV en combinación con PEG y RBV en pacientes sin tratamiento previo con genotipo 4.**

	DCV + RBV + PEG (24-48 semanas) (n=82)	RBV + PEG (48 semanas) (n=42)
<b>RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento, n (%)</b>	67/82 (82)	18/42 (43)
No cirrótico, n (%)	56/69 (81)	17/38 (45)
Cirrótico, n (%)	7/9 (78)	1/4 (25)
<b>ARN-VHC indetectable al final del tratamiento, n (%)</b>	74 (90)	27 (64)
<b>Fracaso virológico durante el tratamiento, n (%)</b>	8 (10)	15 (36)
<b>Recaída en pacientes con ARN-VHC&lt;LIC al final del tratamiento, n (%)</b>	2/74 (3)	8/27 (30)

LIC: Límite Inferior de Cuantificación

La diferencia entre ambos tratamientos fue estadísticamente significativa y favorable para DCV (diferencia [DCV – PBO (95% IC)] 38,9% (21,7 - 56), independientemente del genotipo de IL28B y nivel de ARN-VHC basal. Un 67% de los pacientes del grupo de DCV lograron una respuesta rápida y fueron candidatos a tratamiento durante 24 semanas. Las tasas de RVS12 fueron mayores en los pacientes con el genotipo IL-28B CC que entre aquellos con genotipos no-CC y en los pacientes con ARN del VHC basal menor de 800.000 UI/ml. Las tasas de RVS12 fueron mayores en los pacientes con el genotipo 1b en comparación con el genotipo 1a.

#### Estudio AI444010 (19,20):

Estudio de fase IIb aleatorizado, doble ciego, en pacientes no tratados previamente infectados con genotipo 1 y 4 que recibieron DCV 20 mg una vez al día (n=159), DCV 60 mg una vez al día (n=158) o placebo (n=78) más PEG/RBV hasta la semana 12, continuando hasta la semana 24 ó 48 con PEG/RBV en función de la respuesta al tratamiento (ARN del VHC < LIC en semana 4 e indetectable en la semana 12). Un total de 12 pacientes con genotipo 4 recibieron DCV 60 mg más PEG/RBV y 6 placebo más PEG/RBV. Los resultados de RVS24 fueron consistentes para el genotipo 4 con tasas de RVS24 del 100% (12/12) en los pacientes tratados con DCV+ PEG/RBV en comparación con el 50% (3/6) en los pacientes que recibieron placebo + PEG/RBV. En los pacientes con genotipo 1, 146 recibieron DCV 60mg más PEG/RBV y 72 placebo más PEG/RBV, las tasas de RVS12 fueron 64% (1a 54%, 1b

84%) en los pacientes tratados con DCV + PEG/RBV y 36% en los tratados con placebo + PEG/RBV.

#### *Estudio AI444052 (27)*

Estudio de fase III, aleatorizado, de no inferioridad, en pacientes no tratados previamente infectados con genotipo 1, incluyendo pacientes cirróticos, que recibieron DCV 60 mg una vez al día (n=402) + PEG/RBV hasta la semana 24 continuando hasta la semana 48 con PEG/RBV en función de la respuesta al tratamiento (ARN del VHC indetectable en semanas 4 y 12) en comparación con TVR + PEG/RBV (n=200).

Los resultados de RVS12 en pacientes con genotipo 1b fueron del 85% (228/268) para los pacientes tratados con DCV + PEG/RBV en comparación con 81% (109/134) que recibieron TVR + PEG/RBV, demostrando la no inferioridad de la variable de eficacia principal (diferencia 4,3; IC 95% (-3,3 11,9)). En genotipo 1a estas combinaciones resultaron subóptimas (64,9% (87/134) para DCV + PEG/RBV y 69,7% (46/66) para TVR + PEG/RBV)

#### Daclatasvir en poblaciones especiales

##### *Pacientes con cirrosis*

Aunque el estudio pivotal (DCV + SOF) excluía a los pacientes cirróticos, 13,6% (6/44) de los pacientes con genotipos 2 ó 4 y 14,5% (26/179) de los pacientes con genotipo 1 tenían una puntuación compatible con estadio F4 en la escala METAVIR, obtenida a partir de los resultados del FIBROTEST. Todos ellos alcanzaron RVS12. El número de pacientes cirróticos en los estudios de DCV con PEG/RBV fue bajo, lo que impide realizar una estimación real de la eficacia de este régimen en estos pacientes.

En el estudio AI444010 en el pequeño grupo de pacientes con cirrosis se consiguió RVS24 en 8/13 del grupo con DCV 20mg, 5/8 en el grupo DCV 60mg y 3/8 en el grupo control. El 75% de los pacientes con cirrosis que lograron alcanzar respuesta (definida por protocolo), consiguió el objetivo de RVS24, porcentaje similar al obtenido en pacientes sin cirrosis al inicio del estudio.

Los resultados de una cohorte pequeña (32 pacientes) de pacientes infectados con VHC genotipo 3 con cirrosis compensada del estudio ALLY-3 y que fueron tratados con DCV/SOF 12 semanas, muestran que 63% (20/32) de los mismos alcanzaron RVS12.

##### *Pacientes coinfectados por VIH/VHC*

En estos momentos está en marcha un estudio de fase III donde se evalúa la eficacia y seguridad de DCV en combinación con SOF durante 8 ó 12 semanas en pacientes coinfectados con VIH/VHC y que incluye tanto pacientes no tratados previamente como con fracaso a tratamiento previo. Por el momento, no se disponen de datos de este estudio (Estudio ALLY-2).

##### *Pacientes en lista de espera de trasplante hepático*

En estos momentos está en marcha un estudio de fase III donde se evalúa la eficacia y seguridad de DCV en combinación con SOF+RBV 12 semanas en pacientes con cirrosis y genotipo 1-6, tanto pacientes no tratados previamente como con fracaso a tratamiento previo. Por el momento, no se disponen de datos de este estudio (Estudio ALLY-1).

##### *Trasplante hepático*

Hay disponibles datos de uso compasivo de DCV en combinación con SOF (con o sin RBV) en 12 pacientes con recurrencia grave post-trasplante (9 cirrosis avanzadas y 3 pacientes con hepatitis colestásica fibrosante). La mediana de MELD basalmente fue 22. La variable principal fue RVS12. Se logró la indetectabilidad del ARN del VHC en el 75% (9/12) a las 24 semanas, cuando finalizó el tratamiento. Sólo se dispone de datos de ARN del VHC post tratamiento en 5 pacientes (2 en la semana 8 y 3

en la semana 4). En todos los casos el ARN del VHC era indetectable. 3 pacientes murieron (fallo hepático, sangrado gastrointestinal y sepsis) (28).

En una serie reciente que incluye 30 pacientes con recurrencia grave post-trasplante (incluyendo 17 (57%) pacientes con hepatitis colestásica fibrosante, 9 (30%) con cirrosis y 2 (7%) coinfectados), 23/30 (77%) y 7/30 (23%) recibieron DCV+SOF±RBV o DCV+SMV±RBV durante 24 semanas, respectivamente. Al finalizar el tratamiento, 19/24 (79%) de estos pacientes presentaron ARN del VHC indetectable y en 9/12 (75%) el ARN VHC era indetectable a las 12 semanas después de finalizar el tratamiento. La mayoría de los pacientes experimentaron una mejoría en los índices MELD y Child-Pugh.(29)

También se ha presentado en una comunicación en el congreso de la AASLD 2014 los datos de eficacia y seguridad del uso compasivo de DCV + SOF en una cohorte de 30 pacientes con hepatitis colestásica fibrosante (subgrupo de la cohorte francesa CUPILT), de los cuales 15 recibieron DCV+SOF±RBV durante 24 semanas (30).

La mayoría eran hombres y la edad media fue de 57 años. Cinco pacientes tenían VHC subtipo 1a, seis tenían genotipo 1b, dos tenían el genotipo 3 y 2 pacientes tenían genotipo 4. La mayoría eran pacientes que habían fracasado a tratamiento previo, incluyendo un tercio de pacientes no respondedores a triple terapia con IPs de primera generación. Alrededor del 13 % ya había progresado a fibrosis avanzada o cirrosis, más de un tercio tenía ascitis y un paciente tenía encefalopatía hepática. El tiempo promedio entre el trasplante y el tratamiento era de unos 7 meses.

Al finalizar el tratamiento, el 100% de los pacientes tenían ARN del VHC indetectable. En la semana 4 después de finalizar el tratamiento, 100% de los pacientes (13/13) mantenían ARN del VHC indetectable y en semana 12, 11/11 continuaban con la indetectabilidad. La mayoría de los pacientes experimentaron una mejoría clínica (26).

En estos momentos está en marcha un estudio de fase III donde se evalúa la eficacia y seguridad de DCV en combinación con SOF+RBV durante 12 semanas en pacientes con hepatitis C recurrente. Se incluyen pacientes con genotipos 1-6, tanto sin tratamiento previo como con fracaso a tratamiento previo. Por el momento, no se disponen de datos de este estudio (Estudio ALLY-1).

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis de DCV en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

#### **Seguridad**

El perfil de seguridad global de DCV se basa en datos de 798 pacientes con infección crónica por el VHC que recibieron DCV 60 mg una vez al día en combinación con SOF con o sin RBV (n=211) o en combinación con PEG/RBV (n=587, datos agrupados) de un total de ocho ensayos clínicos (AI444040, AI444010, AI444011, AI444014, AI444021, AI444022, AI444031 y AI444042).

##### Daclatasvir en combinación con sofosbuvir:

Las reacciones adversas notificadas relacionadas con el tratamiento con más frecuencia fueron cansancio, cefalea y náuseas. En el ensayo pivotal AI444040 se notificaron siete eventos adversos grado 3 ó 4 no relacionados con el tratamiento y dos pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas, consideradas no relacionadas con el tratamiento en estudio.

##### Daclatasvir en combinación con peginterferon alfa y ribavirina:

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥1%) fueron cansancio, cefalea, prurito, insomnio, síndrome pseudogripal,

sequedad de piel, náuseas, disminución del apetito, alopecia, erupción cutánea, astenia, irritabilidad, mialgia, anemia, pirexia, tos, disnea, neutropenia, diarrea y artralgia. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia de una intensidad de al menos Grado 3 (frecuencia del 1% o mayor) fueron neutropenia, anemia y linfopenia. El perfil de seguridad de DCV en combinación con la biterapia PEG/RBV fue similar al observado con PEG y RBV sólo, incluyendo los pacientes con cirrosis. Un 18,2% frente a 26,9% de los pacientes con DCV o placebo, respectivamente, tuvieron algún efecto adverso. Un 6,1% de los pacientes con DCV y un 8,3% de los de placebo abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos.

Los datos aportados parecen indicar que DCV no afecta la incidencia o la gravedad de los efectos secundarios asociados a los regímenes con PEG y RBV, no afectando al perfil de tolerabilidad de estos esquemas de tratamiento.

En el ensayo AI444040 de DCV en combinación con SOF con o sin RBV, las anomalías de laboratorio más comunes grado 3 ó 4 fueron fósforo bajo y niveles de glucosa elevados. Se observó una disminución media en el nivel de hemoglobina (Hb) asociada a regímenes con RBV vs sin RBV de 2,2 g/dl vs 0,3 g/dl tras 24 semanas de tratamiento y de 2,8 g/dl vs 0,9 g/dl tras 12 semanas de tratamiento. Las anomalías de laboratorio entre los pacientes tratados con DCV + PEG/RBV fueron similares a las de los pacientes tratados con PBO, PEG y RBV apoyando la hipótesis de que DCV no empeora el perfil de efectos secundarios al combinarse con otros antivirales.

La información del perfil de seguridad en pacientes cirróticos está limitada por el escaso número de pacientes incluidos con esta condición. Sin embargo, los datos disponibles no parecen indicar que la cirrosis empeore el perfil de seguridad. No se han documentado efectos adversos subsidiarios de presentarse con mayor gravedad en cirróticos.

#### Interacciones:

DCV es un sustrato del CYP3A4 y la gp-P. Los inductores potentes o moderados del CYP3A4 y de la gp-P pueden reducir los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico de DCV. La administración conjunta con inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P está contraindicada mientras que se recomienda ajustar la dosis de DCV cuando se administra de forma conjunta con inductores moderados del CYP3A4 o de la gp-P.

Los datos de que se dispone hasta el momento de estudios de vida real sugieren no interacciones con inmunosupresores (tacrolimus y ciclosporina).

## **DISCUSIÓN**

En el momento actual, los tratamientos autorizados para el VHC genotipo incluyen PEG+RBV, co-administrados con un antiviral de acción directa, TVR, BOC, SMV y, muy recientemente, SOF. Estos tratamientos han demostrado ser más eficaces que la combinación de PEG/RBV sólo. Con la autorización en 2011 de la terapia triple que añade TVR o BOC a la combinación de PEG+RBV, se elevaron las tasas de respuesta hasta el 75% en cifras globales, si bien es cierto que la coadministración de TVR o BOC con PEG/RBV se asocia con un aumento de la tasa y la gravedad de los acontecimientos adversos, tales como anemia y exantema grave, en comparación con PEG/RBV sólo, especialmente en pacientes con enfermedad hepática más avanzada. A diferencia de éstos, SMV y SOF son activos frente a más genotipos, tienen un mejor perfil de seguridad y permiten acortar la duración del tratamiento.

De forma general, es importante mencionar que no existen estudios de comparación directa entre DCV + SOF ± RBV con PEG + RBV o IP + PEG + RBV, lo que implica ciertas limitaciones

(principalmente ausencia de grupo control, limitando el control de los sesgos de selección, observación y análisis), si bien se dispone de un estudio comparativo directo entre DCV + PEG/RBV y TVR + PEG/RBV en pacientes con genotipo 1, así como de otro estudio comparativo entre DCV + PEG/RBV y PEG/RBV en pacientes con genotipo 4. Además el estudio pivotal es un ensayo abierto, con un diseño complejo (10 grupos de tratamiento), diseñado para establecer la dosis y la duración del tratamiento con DCV, con un número bajo de pacientes en cada grupo. Por otro lado, no incluye brazo de tratamiento con comparador y no se pueden realizar comparaciones con el tratamiento estándar en cuanto a eficacia y seguridad. Todos estos aspectos dificultan la posibilidad de llevar a cabo una comparación indirecta ajustada de los diferentes antivirales directos en regímenes libres de PEG. Sin embargo, dado que los diferentes estudios emplearon la misma variable principal de estudio y las poblaciones son comparables, aunque no sea posible establecer una comparación estadística, sí nos permiten contextualizar los resultados obtenidos en función de las tasas de respuesta obtenidas.

A continuación se resaltan algunos aspectos importantes a considerar sobre el tratamiento con DCV.

#### Genotipo 1

Basándose en los resultados del estudio pivotal (DCV/SOF ± RBV), la tasa global de eficacia en genotipo 1 es del 98%, similar a la alcanzada con otras combinaciones sin interferon (SOF/SMV 93%-96%). En lo que respecta a los tratamientos basados en interferón, en pacientes infectados por VHC genotipo 1 sin tratamiento previo y con hepatopatía compensada, el tratamiento con SOF+PEG+RBV durante 12 semanas supone tasas de curación del 90% y la combinación SMV+PEG+RBV del 80% (84% si se excluye pacientes con la presencia del genotipo 1a y polimorfismo Q80K).

En el estudio pivotal, entre los pacientes que no habían recibido tratamiento previo, 125/126 alcanzaron RVS. Dado que la respuesta fue similar en pacientes tratados durante 12 semanas y 24 semanas, se puede concluir que DCV en combinación con SOF durante 12 semanas es un régimen eficaz para los pacientes no cirróticos no tratados previamente, aunque se desconoce su eficacia en comparación con el tratamiento estándar.

La adición de RBV no parece incrementar la eficacia, sin embargo el pequeño tamaño muestral de cada uno de los grupos dificulta establecer conclusiones firmes.

La inclusión en el estudio de pacientes con fracaso virológico previo a PEG/RBV más un IP (BOC o TVR) y la elevada tasa de RVS observadas en esta población (41/41; 100%) apoya los datos de eficacia de DCV en genotipo 1, dado que estos pacientes se consideran de difícil manejo. Sin embargo, los resultados indicados se han obtenido con 24 semanas de tratamiento, por lo que en pacientes con fracaso previo se recomienda prolongar la terapia durante ese periodo y valorar añadir RBV en caso de enfermedad hepática avanzada u otros factores pronósticos que puedan indicar un peor resultado del tratamiento. Esto incluye a los pacientes con cirrosis que tienen una mayor frecuencia de recaídas, por lo que es recomendable que reciban 24 semanas. Solamente en pacientes cirróticos sin tratamiento previo y factores pronósticos positivos, como genotipo IL28 CC y/o baja carga viral basal, podría plantearse una duración del tratamiento de 12 semanas.

En pacientes infectados por VHC genotipo 1b naïve y con hepatopatía compensada, el tratamiento con SOF+PEG+RBV durante 12 semanas supone tasas de curación del 83% (55/66), la combinación TVR + PEG/RBV del 81% (109/134), en los que recibieron la combinación SMV+PEG+RBV del 85% (228/267) y la combinación DCV+PEG+RBV del 85% (228/268). En genotipo 1a, la combinación DCV + PEG/RBV resulta subóptima. Sin embargo,

este régimen no está autorizado en ficha técnica para el tratamiento de pacientes con genotipo 1.

#### Genotipo 2

La eficacia de DCV en pacientes infectados por el VHC genotipo 2 ha sido evaluada principalmente en el estudio pivotal AI444040, donde se demuestra la eficacia de DCV en combinación con SOF±RBV en este genotipo.

En este estudio, 25/26 (96%) pacientes sin tratamiento previo no cirróticos infectados con genotipo 2 alcanzaron RVS12 tras 24 semanas de DCV+SOF ± RBV y solo 17 pacientes recibieron la combinación sin RBV. Esta tasa es similar a la alcanzada con SOF+RBV 12 semanas (97%) ó PEG/RBV 24 semanas (82%).

Teniendo en cuenta las tasas de RVS alcanzadas con SOF + RBV durante 12 semanas en pacientes sin tratamiento previo en este genotipo, se considera que la contribución clínica de DCV en estos casos se limita a la sustitución de la RBV sin acortar la duración del tratamiento. El estudio pivotal no incluyó pacientes con genotipo 2 previamente tratados por lo que no se pueden realizar comparaciones ni siquiera indirectas con la pauta de SOF más RBV.

Se puede concluir que por el momento no hay datos suficientes para considerar a estos pacientes para un régimen de tratamiento con DCV en combinación con SOF durante 12 semanas, aunque se podría valorar el uso de esta combinación en pacientes que no puedan recibir o sean intolerantes a RBV.

#### Genotipo 3

En el estudio pivotal AI444040 se trataron 18 pacientes sin tratamiento previo con este genotipo durante 24 semanas, de los cuales, 5 recibieron RBV conjuntamente. La tasa global de RVS fue del 89% (16/18), del 100% con la triple combinación (5/5) y de 85% con DCV+SOF (11/13). Un paciente tratado con DCV+SOF presentó rebote virológico y otro experimentó recaída. Además del pequeño tamaño muestral de este grupo, hay que tener en cuenta que los resultados proceden de pacientes sin tratamiento previo no cirróticos, siendo la validez externa del ensayo en estos pacientes limitada, ya que a diferencia del genotipo 1, no se dispone de resultados en pacientes con fracaso previo.

Los resultados comunicados en el último congreso AASLD del estudio ALLY-3, muestran que SOF + DCV administrados durante 12 semanas proporciona una tasa de RVS12 del 90% en pacientes sin tratamiento previo (91/101) y del 86% (44/51) en pacientes con fracaso a tratamiento previo. La combinación de SOF+RBV 24 semanas en pacientes con VHC genotipo 3 en el estudio VALENCE, tuvo una tasa de RVS12 del 84% (210/250), 93% en pacientes sin tratamiento previo y de 77% en pacientes no respondedores. Se considera, por tanto, que DCV + SOF en pacientes no cirróticos sin tratamiento previo y pretratados con PEG/RBV evita el uso de RBV y acorta la duración de tratamiento a 12 semanas (sin tratamiento previo y determinados pacientes con fracaso previo a PEG/RBV)

En el estudio ALLY-3, la RVS12 de DCV + SOF 12 semanas fue del 63% (20/32) en pacientes cirróticos y 70% (21/30) en pacientes F4 (según FibroTest). De 152 pacientes que participaron en el estudio, 16 pacientes experimentaron recaída (10,5%), de los cuales 11 eran cirróticos. En general, es recomendable que estos pacientes reciban 24 semanas de tratamiento con SOF/DCV o la adición de RBV.

La combinación de SOF+RBV 24 semanas en pacientes con VHC genotipo 3 en el estudio VALENCE, tuvo una tasa de recaídas global del 14%. En pacientes sin tratamiento previo cirróticos, la tasa de RVS12 se mantiene (92%, 12/13) con respecto a no cirróticos. Sin embargo, la tasa de RVS12 en pacientes tratados previamente y con cirrosis, es del 60% (27/45). Y es de esperar que en pacientes con factores pronósticos negativos (cirrosis) la tasa de

recaídas se incremente. Teniendo en cuenta estos datos, se considera que en cirróticos, la contribución clínica de DCV es más baja. Probablemente en estos sujetos con factores pronósticos negativos añadir DCV a la combinación SOF/RBV 24 semanas disminuya las recaídas.

#### Genotipo 4

En los pacientes con genotipo 4 sin tratamiento previo y con hepatopatía compensada, la combinación PEG + RBV + DCV durante 24 semanas (más 24 semanas de PEG+RBV si no se consigue ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12) obtiene una tasa de RVS12 del 82% (67/82) tasa superior a la obtenida en el brazo control con PEG + RBV durante 48 semanas (43%,; 18/42)), similar a la alcanzada con SMV + PEG + RBV (83%, 29/35) y a la de SOF+ PEG + RBV (96%; 27/28). En pacientes que ya han recibido un tratamiento previo, no se ha ensayado la triple terapia DCV +PEG +RBV, por lo que se desconoce su eficacia. No se dispone de datos de eficacia de DCV con SOF, sin embargo, los datos derivados del estudio AI444042 y AI444010 (en combinación con PEG + RBV) y los análisis "in vitro" hacen suponer que la eficacia de DCV en el genotipo 4 sea comparable al genotipo 1.

Esta extrapolación ya ha sido aceptada previamente por la EMA. Por otra parte los datos de seguridad no se modifican según el genotipo viral. A falta de estimaciones precisas de eficacia, la duración del régimen de SOF y DCV debe tener la misma duración recomendada para el genotipo 1.

#### Daclatasvir en poblaciones especiales

La eficacia y seguridad de DCV en pacientes coinfectados, pacientes en lista de espera de trasplante hepático, pacientes trasplantados con hepatopatía compensada por recurrencia del virus C o pacientes con enfermedad hepática descompensada no se ha establecido por el momento. En estos momentos hay en marcha diversos estudios que evalúan la eficacia y seguridad de DCV en combinación con otros AAD en regímenes sin interferón, cuyos datos no están disponibles todavía.

En pacientes trasplantados con reinfección de hepatitis C, hay datos disponibles de estudios de vida real y de recientes comunicaciones en el último congreso de la AASLD (2014) que muestran que, con estas combinaciones sin interferón que incluyen DCV durante 24 semanas, se alcanzan tasas de RVS muy prometedoras, superiores a las que se consiguen con la combinación SOF + RBV 24 semanas, que se acompañan de una mejoría clínica en la mayoría de los casos (normalización de ALT, mejoría o estabilización de los índices MELD y Child-Pugh). DCV tiene la ventaja de que puede utilizarse en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B y sobre todo Child-Pugh C) en los que simeprevir no puede o no debe utilizarse y en tener actividad frente a otros genotipos en los que simeprevir no tiene (genotipos 2 y 3). Habrá que esperar a la publicación de los resultados de uso compasivo y de diversos estudios actualmente en marcha en estos pacientes para establecer la mejor pauta de tratamiento en estos pacientes.

#### Seguridad

En general, DCV presenta un perfil de seguridad mejor que TVR y BOC y buena tolerancia, con muy pocas interrupciones del tratamiento debidas a acontecimientos adversos y una incidencia baja de acontecimientos adversos graves..

## CONCLUSIONES

DCV es el primer inhibidor específico de la proteína NS5A del VHC, por consiguiente, con un mecanismo de acción diferente a los otros antivirales de acción directa ya autorizados en la UE para el tratamiento de hepatitis C crónica.

En pacientes con genotipo 1 ó 4, DCV, en combinación con SOF ± RBV durante 12 semanas se considera una alternativa terapéutica a otras combinaciones de antivirales directos libres de interferón ya autorizadas. En pacientes con fracaso a tratamiento previo o con cirrosis se desconoce la duración óptima de tratamiento; los resultados apuntan a considerar la extensión del tratamiento a 24 semanas en pacientes previamente tratados o con cirrosis. Hay que sopesar que la duración recomendada en este tipo de pacientes para la terapia de SOF + SMV es 12 semanas. En pacientes que han fracasado a triple terapia con un IP se considera que la combinación de DCV más SOF durante 24 semanas presenta valor terapéutico añadido.

En pacientes con genotipo 1 o 4, candidatos al tratamiento con triple terapia basada en PEG/RBV, se considera que DCV representa una alternativa terapéutica a otros antivirales de acción directa ya autorizados, si bien deben considerarse otros aspectos como la duración del tratamiento. Sin embargo, este régimen (DCV + PEG/RBV) no está indicado en ficha técnica para el tratamiento de pacientes con genotipo 1.

DCV no está indicado en pacientes con genotipo 2. Cuando se considere el uso de regímenes sin interferón, DCV no supone una aportación relevante en esta población, con quizás la única excepción de pacientes que no puedan recibir o sean intolerantes a RBV.

En pacientes con genotipo 3 sin tratamiento previo no cirróticos, una alternativa válida podría ser la biterapia PEG/RBV 24 semanas. En aquellos pacientes que no alcanzan RVR, DCV en combinación con SOF durante 12 semanas se presenta como una alternativa terapéutica a la combinación SOF+ PEG + RBV 12 semanas, con la ventaja de evitar el uso de PEG/RBV. En pacientes sin tratamiento previo con contraindicación a interferón, la combinación DCV+SOF se presenta como una alternativa terapéutica a la combinación SOF+RBV 24 semanas, con la ventaja de acortar el tratamiento a 12 semanas, y evitar el uso de RBV. Se debe tener en cuenta que en pacientes con factores pronósticos negativos (cirrosis), se recomienda prolongar la duración del tratamiento a 24 semanas o bien añadir RBV.

En pacientes con genotipo 3 no cirróticos con fracaso a tratamiento previo con biterapia, DCV + SOF 12 semanas es una alternativa terapéutica frente a SOF + RBV 24 semanas, con una eficacia similar y la ventaja de una menor duración de tratamiento, asociado a una mejor tolerancia/seguridad al evitar el uso de RBV, y frente a triple terapia con SOF + PEG/RBV 12 semanas, con una eficacia que parece superior y la ventaja de una mejor tolerancia y seguridad al evitar PEG y RBV. Sin embargo, en pacientes cirróticos, la tasa de RVS es mayor con triple terapia 12 semanas con SOF + PEG+RBV que frente a SOF+DCV 12 semanas o SOF-RBV 24 semanas.

En pacientes en lista de espera de trasplante hepático, trasplantados, pacientes con cirrosis avanzada y pacientes coinfectados apenas existen datos de eficacia con DCV, aunque datos preliminares de los estudios en vida real, sugieren que DCV + SOF es una alternativa terapéutica eficaz y segura en pacientes con hepatitis C recurrente grave inelegibles para tratamientos basados en IFN. Se considera que son necesarios más estudios para establecer la mejor pauta de tratamiento en estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Miguel Bruguera, Xavier Forns. Hepatitis C en España. Med Clin (Barc). 2006;127(3):113-7.
2. Ficha técnica de Boceprevir disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf)
3. EPAR de Boceprevir disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002332/WC500109789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf)
4. Ficha técnica de Telaprevir disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf)
5. EPAR de Telaprevir disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002313/WC500115532.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf)
6. Ficha Técnica de Sofosbuvir disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf)
7. EPAR de Sofosbuvir disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002798/WC500160600.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf)
8. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Sofosbuvir (Sovaldi®). PT-SOFOSBUVIR/V1/01112014. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sofosbuvir-sovaldi.pdf>
9. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Simeprevir (Olysio®). PT-SIMEPREVIR/V1/01112014. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-simeprevir-olysio.pdf>
10. European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2014. Disponible en: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html>. Último acceso: diciembre de 2014.
11. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis infection. WHO April 2014. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1)
12. Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the International Antiviral Society–USA (IAS–USA). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>
13. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados\\_28-02-12.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados_28-02-12.pdf)
14. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica. Disponible en:

- <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-criterios-VHC-co-infectados.pdf>
15. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433-1444.
  16. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-1374.
  17. KDIGO. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2008;(109):S1-99.
  18. Belema M, Meanwell NA. Discovery of daclatasvir, a pan-genotypic hepatitis C virus NS5A replication complex inhibitor with potent clinical effect. *J Med Chem*. 2014 Jun 26;57(12):5057-71.
  19. Ficha técnica Daclatasvir disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR - Product Information/human/003768/WC500172848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/003768/WC500172848.pdf)
  20. EPAR de Daclatasvir disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public assessment report/human/003768/WC500172849.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/003768/WC500172849.pdf)
  21. Gao M. Antiviral activity and resistance of HCV NS5A replication complex Inhibitors. *Curr Opin Virol*. 2013; 3: 514–520.
  22. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014 Jan 16;370(3):211-21.
  23. Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, Martorell C. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis*. 2012 Sep;12(9):671-7.
  24. Nettles RE, Gao M, Bifano M. Multiple ascending dose study of BMS-790052, a nonstructural protein 5A replication complex inhibitor, in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):1956-65.
  25. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014 Jun;59(6):2083-91
  26. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP et al. All-oral 12-week combination treatment with daclatasvir and sofosbuvir in patients infected with HCV genotype 3: ALLY-3 Phase 3 study. Presentación oral LB-3 en AASLD The Liver Meeting 2014. Disponible en: [http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD\\_22.htm](http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_22.htm). Último acceso: diciembre 2014.
  27. Jacobson I, Zeuzem S, Flisiak R et al. Daclatasvir vs Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa/Ribavirin in Treatment-Naive Patients with HCV Genotype 1: Phase 3 COMMAND-3 Results. Oral Presentation at The Viral Hepatitis Congress 2014. October 9-11, 2014. Frankfurt. Disponible en formato poster en: <http://www.bmsmedicalpublications.com/posters/poster2066.pdf>. Último acceso: diciembre de 2014
  28. Pellicelli AM, Montalbano M, Lionetti R et al. Sofosbuvir plus daclatasvir for post-transplant recurrent hepatitis C: Potent antiviral activity but no clinical benefit if treatment is given late. *Digestive and Liver Disease* 46 (2014) 923–927.
  29. Fontana R, Bahirwani R, Reddy R, et al. High Efficacy and Favorable Safety Profile of Daclatasvir Based All Oral Antiviral Therapy in Liver Transplant Recipients with Severe Recurrent HCV. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. Boston, November 7-12, 2014. AbstractLB-22.
  30. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, et al. High Rates Of Virological Response And Major Clinical Improvement during Sofosbuvir and Daclatasvir-based Regimens for the Treatment of Fibrosing Cholestatic HCV-Recurrence after Liver Transplantation: The ANRS CO23 CUPILT Study. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. Boston, November 7-12, 2014. Abstract21



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde**

**Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha**

**Arantxa Sancho López**

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. Miembro del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Transplante Hepático, la Asociación Española para el Estudio del Hígado, Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos, la Federación Española de Hemofilia y el Foro Español de Activistas en Tratamientos del VIH han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.