



## Índice

1. Medicamento/Descripción/indicación autorizada.....	3
2. Descripción de la enfermedad.....	5
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	6
4. Evaluación de eficacia y seguridad.....	7
5. Puntos clave.....	35
6. Referencias.....	36
7. Anexos.....	39

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéuticos de estos fármacos.

## 1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada

En noviembre de 2014, Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax<sup>®</sup>) y Dasabuvir (Exviera<sup>®</sup>) recibieron la opinión positiva de la *European Medicine Agency* (EMA)<sup>1,2</sup> para el tratamiento, en combinación, de pacientes adultos con infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

**Tabla 1.1. Características del medicamento evaluado: Dasabuvir.**

<b>Nombre genérico (nombre comercial). Código ATC.</b>	Dasabuvir (Exviera <sup>®</sup> ). J05AX16.
<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibidor no nucleósido de la polimerasa de ARN dependiente del ARN codificada por el gen NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral.
<b>Indicaciones aprobadas</b>	Tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) genotipo 1 en pacientes adultos, en combinación con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con o sin ribavirina <sup>3</sup> . (EMA, 15/01/15).
<b>Posología recomendada</b>	Un comprimido de 250 mg dos veces al día con comidas durante 12 ó 24 semanas dependiendo del estado de la enfermedad y del tratamiento previo recibido.
<b>Vía de administración</b>	Oral
<b>Presentación</b>	Comprimidos orales
<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	AbbVie Ltd
EMA: <i>European Medicines Agency</i> .	

Tabla 1.2. Características del medicamento evaluado: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

<b>Nombre genérico (nombre comercial). Código ATC.</b>	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®). J05AX67.
<b>Mecanismo de acción</b>	Ombitasvir: Inhibidor de la NS5A del virus de la hepatitis C (VHC), que es esencial para la replicación viral Paritaprevir: Inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC, que es necesaria para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada e imprescindible para la replicación viral. Ritonavir: Carece de actividad contra el VHC. Es un inhibidor de CYP3A que aumenta la exposición sistémica del sustrato de CYP3A, paritaprevir.
<b>Indicaciones aprobadas</b>	Tratamiento de la HCC genotipo 1 en pacientes adultos, en combinación con dasabuvir, con o sin ribavirina. Tratamiento de la HCC genotipo 4 en pacientes adultos, en combinación con ribavirina <sup>4</sup> . (EMA, 15/01/15).
<b>Posología recomendada</b>	Dos comprimidos de 12,5 mg/75 mg/50 mg una vez al día, durante 12 ó 24 semanas dependiendo del estado de la enfermedad y del tratamiento previo recibido.
<b>Vía de administración</b>	Oral
<b>Presentación</b>	Comprimidos orales
<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	AbbVie Ltd
EMA: <i>European Medicines Agency</i> .; HCC: hepatitis C crónica; VHC: virus de la hepatitis C.	

## 2. Descripción de la enfermedad

La infección por el VHC es un problema grave de salud. Se estima que existen entre 3-4 millones de infectados nuevos cada año en el mundo. Aproximadamente 350.000 pacientes mueren a diario por comorbilidades relacionadas con el VHC<sup>5</sup>. Un estudio<sup>6</sup> ha estimado la prevalencia del virus en Europa, concluyendo que oscila entre 2,4 % en Europa Central y del Oeste y 2,9 % en Europa del Este. En España se estima que puede haber alrededor de 900.000 infectados, lo que supone aproximadamente un 2 % de la población total<sup>7,8</sup>. El genotipo 1 es el más prevalente en el mundo, siendo el subtipo 1b el más prevalente en Europa<sup>9</sup>.

Alrededor del 75 % de los pacientes infectados con VHC se convertirán en portadores crónicos. Aproximadamente un 30 % de estos pacientes permanecerá estable y no progresará, un 40 % progresará de forma variable y un 30 % tendrá una progresión grave de la hepatitis caracterizada por fibrosis progresiva, posterior cirrosis y finalmente hepatocarcinoma. Entre un 10-20 % de los pacientes infectados desarrollará cirrosis transcurridos 20-30 años del inicio de la infección; entre el 5-10 % enfermedad hepática terminal y el 4-8 % fallecerá por causas relacionadas con la enfermedad hepática. En pacientes con cirrosis, el riesgo de descompensación hepática es aproximadamente del 15-20 % y el riesgo de carcinoma hepatocelular es del 10 %<sup>7,10</sup>

Los factores asociados al fallo de la terapia son muy numerosos. Los genotipos 1 y 4, la carga viral basal alta, un mayor grado de fibrosis, esteatosis, resistencia a la insulina, obesidad, mayor edad, sexo masculino, la raza afroamericana y la coinfección por el VIH son todos factores de mal pronóstico<sup>8</sup>.

### 3. Tratamiento de referencia de la patología

El panorama de tratamiento en HCC está cambiando de forma muy rápida en los últimos años. Hasta hace poco, la terapia estándar se basaba en la combinación de interferón pegilado-alfa (PEG) y ribavirina (RBV), normalmente administrado durante 48 semanas en genotipos 1, 4, 5 y 6 y durante 24 semanas en genotipos 2 y 3. Con ella se alcanzaban unas tasas de respuesta viral sostenida (RVS) del 40-50 % en genotipo 1. Para genotipo 4, las respuestas eran intermedias<sup>11</sup>. En 2011 se aprobaron los primeros agentes antivirales directos (AAD), boceprevir y telaprevir que, en combinación con PEG + RBV, conseguían aumentar sustancialmente las tasas de RVS., alcanzando hasta el 75 % en pacientes *naïve* y hasta el 50 % en pacientes previamente tratados con terapia estándar.<sup>12,13</sup>

Desde finales de 2013, la EMA ha autorizado cuatro nuevos tratamientos (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir y la combinación ledipasvir/sofosbuvir), y no todos los documentos de apoyo para el abordaje del tratamiento del VHC (guías, documentos de consenso...) están completamente actualizados<sup>14,15</sup>. A continuación se describe de forma resumida el tratamiento de referencia en pacientes infectados por VHC genotipo 1 y 4, según los documentos localizados (fecha de la búsqueda: 27 de febrero de 2015), elaborados por las principales sociedades científicas:

Tanto el documento de consenso elaborado por el **Grupo de Estudio de Hepatitis Víricas (GEHEP) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)**<sup>15</sup>, como las últimas recomendaciones de la **European Association for the Study of the Liver (EASL)**<sup>9</sup>, incluyen como posibles opciones de tratamiento tanto regímenes basados en PEG y RBV, como asociaciones de AAD, libres de PEG.

La guía de la **American Association for the study of liver disease (AASLD)**<sup>16</sup> y el documento de consenso de la **Canadian Association for the study of the liver**<sup>17</sup>, publicadas más recientemente, sitúan en un primer plano las combinaciones libres de interferón, considerando los regímenes que lo incluyen como regímenes no recomendados (AASLD), o como alternativas (consenso canadiense). Entre sus propuestas, no incluyen regímenes con daclatasvir, al no estar aprobado por la FDA.

## 4. Evaluación de la eficacia y seguridad

### Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos, localizando los documentos publicados en los últimos tres años: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA (para localización del EPAR) y de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH).

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos, y llevaron a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>18</sup>. En el caso de las revisiones sistemáticas, su calidad metodológica fue evaluada mediante el listado de comprobación AMSTAR<sup>19</sup>. La evaluación de la calidad de los estudios de intervención no aleatorizados fue realizada con la escala TREND<sup>20</sup> (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs*) versión 1.0.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

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

<b>Población</b>	Pacientes adultos con HCC genotipo 1 Pacientes adultos con HCC genotipo 4
<b>Intervención</b>	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, combinado o no con dasabuvir, con o sin RBV
<b>Comparadores más apropiados</b>	<u>Genotipo 1</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Boceprevir/telaprevir/simeprevir/sofosbuvir + PEG + RBV</li> <li>• Simeprevir + sofosbuvir ± RBV</li> <li>• Daclatasvir + sofosbuvir ± RBV</li> <li>• Sofosbuvir/ledipasvir ± RBV</li> </ul> <u>Genotipo 4:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Boceprevir/telaprevir/simeprevir/sofosbuvir/daclastavir + PEG + RBV</li> <li>• Simeprevir + sofosbuvir ± RBV</li> <li>• Daclatasvir + sofosbuvir ± RBV</li> <li>• Sofosbuvir/ledipasvir</li> <li>• Sofosbuvir + RBV</li> </ul>
<b>Resultados de eficacia y seguridad</b>	<u>Eficacia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (RVS 12. Variable principal).</li> <li>• RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento. (RVS24)</li> <li>• Recaída virológica.</li> <li>• Tasa de rebrote viral</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad de vida.</li> </ul> <u>Seguridad:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos (EA) asociados al tratamiento.</li> <li>• Interrupción del tratamiento debido al tratamiento.</li> </ul>
<b>Diseño</b>	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis tradicionales, metanálisis en red y ensayos clínicos pivotales.

### Justificación sobre la selección de los comparadores:

En los pacientes infectados por VHC genotipo 1, la triple terapia con interferón basada en boceprevir y telaprevir es el tratamiento con el que se tiene mayor experiencia de uso. Sin embargo, la reciente aprobación de nuevos AAD, como simeprevir y sofosbuvir asociados a PEG + RBV también se está instaurando como terapias óptimas en aquellos pacientes que toleran interferón. Por tanto, la triple terapia con un AAD es un comparador adecuado, ya que es lo que más se asemeja a la práctica clínica habitual hasta el momento. No se recoge la triple terapia daclatasvir + PEG + RBV porque, a pesar de estar entre alguna de las recomendaciones de las sociedades científicas para pacientes con VHC genotipo 1b, no consta en las indicaciones de ficha técnica de daclatasvir<sup>21</sup>.

No obstante, y dado el creciente desarrollo de medicamentos que combinan varios AAD, las terapias libres de interferón se están incorporando rápidamente al arsenal terapéutico para el tratamiento de la HCC. Por tanto, también son comparadores adecuados las nuevas asociaciones de AAD.

### Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 11 de marzo de 2015) un total de 44 artículos (6 en *The Cochrane Library*, 0 en CRD y 38 en MEDLINE).

En la página web de la CADTH, se localizó un informe de evaluación realizado por dicha agencia (*"Rapid response report: Summary with critical appraisal. Halkira (Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir with Dasabuvir) and Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir) for Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence"*<sup>22</sup>) cuyo objetivo fue, en parte, el mismo que el de este informe, ya que la pregunta de investigación se centró en la evaluación de la eficacia y seguridad de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir asociado a dasabuvir en pacientes infectados con el VHC genotipo 1.

Debido a su reciente publicación y la presentación de la misma pregunta de investigación que la planteada para el presente trabajo, se decidió evaluar la posibilidad de adaptar este trabajo mediante el uso de la herramienta creada por EUnetHTA para tal efecto: *HTA adaptation Toolkit*<sup>23</sup>.

Como resultado del empleo de esta herramienta, se comprobó que el informe seleccionado era susceptible de adaptación, ya que su contenido resultó relevante, fiable y transferible a nuestro contexto local:

- **Relevante:** la pregunta de investigación era lo suficientemente similar a la propuesta por nuestro trabajo como para garantizar la adaptación de la información contenida en él.
- **Fiable:** la valoración de la calidad del informe realizada mediante la herramienta AMSTAR<sup>19</sup> para revisiones sistemáticas demostró que se trata de un trabajo de alta calidad metodológica (disponible en Anexo I).

- **Transferible:** el propio informe aportaba información sobre la aplicabilidad de sus resultados y las potenciales implicaciones para la toma de decisiones. Todas ellas indicaban que su transferencia al ámbito del Sistema Nacional de Salud (SNS) o del SSPA era factible.

Finalmente, debido a la actual fecha de publicación y al hecho de que no es objetivo de los informes de síntesis evaluar las implicaciones organizacionales, sociales y legales de los medicamentos (además de que estos apartados no se han contemplado en el informe de CADTH), se consideró la adopción del informe de CADTH sin necesidad de adaptarlo. Para ello se han traducido al idioma castellano las partes de dicho documento que se han decidido adoptar.

También se ha localizado un proyecto realizado por el NICE (*“Single Technology Appraisal. Project documents. Final scope. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without dasabuvir for treating chronic hepatitis C”*<sup>24</sup>), cuya pregunta de investigación coincidía con la abordada en este informe. No obstante, no dispone aún de sus resultados de eficacia y seguridad, por lo que no se ha incluido en el presente informe. La fecha de finalización prevista es septiembre de 2015.

Por tanto, para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación:

- Los resultados de la evaluación realizada por la CADTH y que incluye los 6 ensayos clínicos pivotaes principales en pacientes con VHC genotipo 1: PEARL II<sup>25</sup>, PEARL III<sup>26</sup> Y PEARL IV<sup>26</sup>, SAPPHIRE I<sup>27</sup>, SAPPHIRE II<sup>28</sup> y TURQUOISE II<sup>29</sup>.

- Los resultados preliminares de otros estudios realizados en poblaciones especiales (TURQUOISE I<sup>30</sup> y CORAL I<sup>31</sup>), así como los resultados en pacientes con VHC genotipo 4 (PEARL-I), únicamente disponibles a través del informe EPAR<sup>4</sup> y de la ficha técnica<sup>32</sup> de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

### Tabla 3. Principales ensayos clínicos pivotaes.

El estudio AVIATOR<sup>33</sup> no se ha detallado, puesto que se trata de un estudio exploratorio con diferentes combinaciones de fármacos y dosis, que justifica los regímenes empleados en los ensayos fase 3 y no aporta ninguna información relevante.

Genotipo	Ensayos clínicos	Tipo de pacientes
1b	PEARL-II (Fase 3)	Pacientes pretratados no cirróticos
	PEARL-III (Fase 3)	Pacientes <i>naïve</i> no cirróticos
1a	PEARL-IV (Fase 3)	Pacientes <i>naïve</i> no cirróticos
1 (a y b)	AVIATOR (Fase 2)	Pacientes <i>naïve</i> y pretratados, no cirróticos
	SAPPHIRE-I (Fase 3)	Pacientes <i>naïve</i> no cirróticos
	SAPPHIRE-II (Fase 3)	Pacientes pretratados no cirróticos
	TURQUOISE-I (Fase 3)	Pacientes <i>naïve</i> y pretratados, cirróticos y no cirróticos, coinfectados por VIH
	TURQUOISE –II (Fase 3)	Pacientes <i>naïve</i> y pretratados, con cirrosis
1 y 4	CORAL-I (Fase 2)	Pacientes <i>naïve</i> , receptores de transplante de hígado
	PEARL-I (Fase 2)	Pacientes <i>naïve</i> y pretratados

- **Informe de evaluación de tecnologías sanitarias**

**Informe de evaluación de la CADTH: “Holkira (Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir with Dasabuvir) and Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir) for Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence”.** Fecha de publicación: 16 de Enero de 2015.

La **calidad** de este informe de evaluación se consideró alta, según la escala AMSTAR, puesto que la pregunta principal de investigación estuvo adecuadamente formulada y la metodología empleada en la búsqueda bibliográfica, extracción de datos y combinación de los mismos fueron adecuadas. (Anexo III).

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad clínica y la seguridad del pak Holkira (Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir) en el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 1?

## METODOLOGÍA

### Búsqueda realizada y Criterios de selección de los estudios incluidos

Se realizó una búsqueda limitada a “Holkira” en las bases de datos Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Pubmed y en la agencia canadiense y otras agencias de ETS, así como una búsqueda libre en Internet. La búsqueda no fue limitada por fecha de publicación y fue llevada a cabo el 17 de diciembre de 2014 (alertas revisadas hasta el 12 de enero de 2015). Los resultados no se limitaron por idioma ni metodología.

La selección de artículos fue llevada a cabo por un revisor, y un segundo revisor realizó el análisis de las alertas.

**Tabla 4. Criterios de inclusión de los estudios incluidos en el informe**

<b>Población</b>	Pacientes con HCC genotipo 1
<b>Intervención</b>	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir (Holkira)
<b>Comparadores</b>	Otros tratamientos para hepatitis C
<b>Resultados</b>	Efectividad clínica (respuesta viral sostenida)
<b>Diseño de estudios</b>	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECA pivotales

Se excluyeron *abstract* de congresos y duplicados; así como las revisiones que no estuvieran basadas en una búsqueda sistemática de la literatura.

### Valoración crítica de los estudios incluidos

Para evaluar la calidad de los ECA incluidos, se utilizó el checklist SIGN50, describiendo de forma narrativa las fortalezas y limitaciones encontradas en los mismos.

**RESUMEN DE LA EVIDENCIA – HOLKIRA (OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR CON DASABUVIR)****1. Estudios incluidos**

Se encontraron 74 artículos, de los que se seleccionaron 39 para su revisión a texto completo. Finalmente, se incluyeron cinco artículos que contenían los resultados de los únicos seis ECA pivotaes hasta esa fecha.

**2. Características de los estudios incluidos**

En la siguiente tabla se recogen las características de los estudios incluidos en el informe:

**Tabla 5 .Características de los estudios incluidos**

Estudio Diseño	N	Población	Lugar	Criterios de exclusión	Brazos de tratamiento	Resultados
Andreone 2014 <sup>25</sup> - <b>PEARL II</b> ECA abierto fase 3	179	Pacientes no cirróticos, pretratado s, entre 18 y 70 años de edad con infección por VHC genotipo 1b	Europa y Estados Unidos	Antígeno de hepatitis B o anticuerpos VIH  Historia (en los 6 meses previos al estudio) de abuso de drogas o alcohol, que pudiera condicionar la adherencia al protocolo  Historia de convulsiones no controladas, diabetes no controlada  Sospecha de neoplasia, neoplasia activa o historia de la misma en los pasados 5 años  Evidencia actual o pasada de cirrosis  Medicación concomitante especificada, incluyendo aquellas contraindicadas con RBV y ritonavir	Holkira pak <sup>a</sup> 12 semanas  Holkira pak <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup> 12 semanas	RVS12* Fracaso viroológico Recaída viroológica Efectos adversos  *Análisis de no inferioridad de ambos regímenes, frente a una tasa histórica (control histórico tratado con telaprevir+ PEG + RBV) del 75 %, así como la no inferioridad de un régimen frente a otro.  El margen de no inferioridad se fijó en 10,5 %.

<p>Feld 2014<sup>27</sup>- <b>SAPPHIRE I</b></p> <p>ECA doble ciego, controlado con placebo, fase 3</p>	631	<p>Pacientes no cirróticos, <i>naïve</i>, entre 18 y 70 años de edad con infección VHC genotipo 1a (68 %) o 1b (32 %)</p>	<p>América del Norte, Australia, Europa</p>	<p>Antígeno de hepatitis B o anticuerpos VIH</p> <p>Historia (en los 6 meses previos al estudio) de abuso de drogas o alcohol, que pudiera condicionar la adherencia al protocolo</p> <p>Historia de convulsiones no controladas, diabetes no controlada</p> <p>Sospecha de neoplasia, neoplasia activa o historia de la misma en los pasados 5 años</p> <p>Evidencia actual o pasada de cirrosis</p>	<p>Holkira pak +RBV 12 semanas</p> <p>Placebo 12 semanas</p>	<p>RVS12* Fracaso virológico Recaída virológica Normalización de alanina aminotransferasa (ALT) Efectos adversos</p> <p>*Análisis de no inferioridad frente a una tasa histórica del 78 %, con un margen de no inferioridad del 10,5 %.</p> <p>Análisis de superioridad.</p> <p>El control histórico fue tratado con telaprevir+PEG+ RBV).</p>
<p>Ferenci 2014<sup>26</sup>- <b>PEARL III</b> (Genotipo 1b)</p> <p>ECA doble ciego<sup>c</sup>, fase 3</p>	419	<p>Pacientes no cirróticos, <i>naïve</i>, entre 18 y 70 años de edad con infección VHC genotipo 1b</p>	<p>Europa y Estados Unidos</p>	<p>Antígeno de hepatitis B o anticuerpos VIH</p> <p>Infección por VHC con un genotipo distinto a 1b</p> <p>Historia (en los 6 meses previos al estudio) de abuso de drogas o alcohol, que pudiera condicionar la adherencia al protocolo</p> <p>Historia de convulsiones no controladas, diabetes no controlada</p> <p>Sospecha de neoplasia, neoplasia activa o historia de la</p>	<p>Holkira pak 12 semanas</p> <p>Holkira pak + RBV 12 semanas</p>	<p>RVS12* Fracaso virológico Recaída virológica Efectos adversos</p> <p>*Análisis de no inferioridad de ambos regímenes comparados con una tasa histórica (control histórico tratado con telaprevir+PEG+ RBV) del 73 %.</p> <p>Análisis de superioridad.</p> <p>Análisis de no</p>

				<p>misma en los pasados 5 años</p> <p>Evidencia actual o pasada de cirrosis</p>		<p>inferioridad entre grupos de tratamiento.</p> <p>El margen de no inferioridad se fijó en 10,5 %</p>
<p>Ferenci 2014<sup>26</sup>- <b>PEARL IV</b> (Genotipo 1a)</p> <p>ECA doble ciego<sup>C</sup>, fase 3</p>	305	<p>Pacientes no cirróticos, <i>naïve</i>, entre 18 y 70 años de edad con infección VHC genotipo 1a</p>	<p>Canadá, Estados Unidos, Reino Unido</p>	<p>Antígeno de hepatitis B o anticuerpos VIH</p> <p>Infección por VHC con un genotipo distinto a 1a</p> <p>Historia (en los 6 meses previos al estudio) de abuso de drogas o alcohol, que pudiera condicionar la adherencia al protocolo</p> <p>Historia de convulsiones no controladas, diabetes no controlada</p> <p>Sospecha de neoplasia, neoplasia activa o historia de la misma en los pasados 5 años</p> <p>Evidencia actual o pasada de cirrosis</p>	<p>Holkira pak 12 semanas</p> <p>Holkira pak + RBV 12 semanas</p>	<p>RVS12* Fracaso virológico Recaída virológica Efectos adversos</p> <p>*Análisis de no inferioridad y de superioridad de ambos regímenes comparados con una tasa histórica (control histórico tratado con telaprevir+ PEG+ RBV) del 65 %.</p> <p>Análisis de no inferioridad entre grupos de tratamiento.</p> <p>El margen de no inferioridad se fijó en 10,5 %</p>
<p>Poordad 2014<sup>29</sup>- <b>TURQUOIS EII</b></p> <p>Abierto, aleatorizado, fase 3</p>	380	<p>Pacientes <i>naïve</i> y pretratados, edad entre 18 y 70 con infección por VHC genotipo 1a (69 %) o 1b (31 %),</p>	<p>Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Europa</p>	<p>Terapia previa con AAD (como telaprevir y boceprevir) para VHC.</p> <p>Diagnóstico de carcinoma hepatocelular</p>	<p>Holkira pak 12 semanas</p> <p>Holkira pak 24 semanas</p>	<p>RVS12* Fracaso virológico Recaída virológica Efectos adversos</p> <p>*Análisis de no inferioridad frente a una tasa</p>

		cirrosis Child-Pugh A				<p>histórica (47 %), con margen de no inferioridad del 10,5 %. También análisis de superioridad frente a control histórico.</p> <p>El control histórico fue tratado con telaprevir + PEG + RBV</p>
<p>Zeuzem 2014<sup>28</sup>- <b>SAPPHIRE II</b></p> <p>ECA doble ciego, controlado con placebo, fase 3</p>	394	<p>Pacientes pretratados, entre 18 y 70 años, con infección por VHC genotipo 1a (59 %) o 1b (41 %), no cirróticos</p>	<p>América del Norte, Australia, Europa</p>	<p>Falta de respuesta previa a triple terapia con PEG + RBV + inhibidor proteasa</p> <p>Antígeno de hepatitis B o anticuerpos VIH</p> <p>Historia reciente de abuso de drogas o alcohol o <i>screening</i> positivo a drogas o alcohol</p> <p>Medicación concomitante especificada, incluyendo aquellas contraindicadas con RBV y ritonavir</p> <p>Grado de fibrosis avanzado</p>	<p>Holkira pak + RBV 12 semanas</p> <p>Placebo 12 semanas</p>	<p>RVS12* Fracaso virológico Recaída virológica Normalización de ALT Efectos adversos</p> <p>*Análisis de no inferioridad frente a una tasa histórica (65 %), con margen de no inferioridad del 10,5 %. También análisis de superioridad frente a control histórico.</p> <p>El control histórico lo componían pacientes que habían sido tratados con PEG+RBV y que habían sido re-tratados con telaprevir+PEG+RBV</p>

<sup>a</sup> Holkira pak: Formulación de paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir 150/100/25 mg una vez al día

y dasabuvir 250mg dos veces al día  
<sup>b</sup> 1000mg si peso <75kg, o 1200mg si peso ≥ 75 kg  
<sup>c</sup> Doble ciego para el tratamiento con ribavirina

### 3. Valoración crítica de los estudios incluidos

En la siguiente tabla se describen las fortalezas y limitaciones de cada uno de los estudios incluidos, siguiendo el cuestionario SIGN50.

**Tabla 6. Resumen de la evaluación crítica de los estudios incluidos (checklist SIGN-50).**

Estudio	Fortalezas	Limitaciones
Andreone 2014 <sup>25</sup> -PEARL II	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pregunta de investigación apropiada y claramente definida.</li> <li>- Asignación aleatoria a grupos de tratamiento.</li> <li>- Método de ocultamiento de la asignación adecuado.</li> <li>- Características basales similares respecto a edad, raza, índice de masa corporal (IMC), nivel de ARN-VHC y respuesta previa a PEG +RBV. Sin embargo, hubo mayor proporción de hombres en el grupo de Holkira pak sin RBV.</li> <li>- Única diferencia entre grupos: RBV, la intervención en estudio.</li> <li>- Resultados virológicos claramente definidos.</li> <li>- Porcentaje de pérdidas aproximadamente 4 % y, similar entre grupos.</li> <li>- Análisis basado en intención de tratar.</li> </ul>	<p><u>Validez interna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La administración de RBV era abierta. Mientras que los resultados virológicos eran objetivos, hay un sesgo potencial en la recogida de resultados de efectos adversos.</li> <li>- No diferenciación de resultados en función de la localización del estudio.</li> </ul> <p><u>Otros comentarios</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La generalización de los resultados del estudio está limitada por la exclusión de pacientes coinfectados con hepatitis B o VIH, cirróticos o con otras comorbilidades como la diabetes.</li> <li>- Los pacientes que podrían no seguir el tratamiento por abuso de drogas y alcohol fueron excluidos, limitando la generalización a esos grupos.</li> <li>- Sólo se incluyeron pacientes con infección por VHC genotipo 1b, previamente tratados.</li> <li>- El análisis de no inferioridad del grupo tratamiento fue frente a un control histórico.</li> <li>- No está claro si las características de los pacientes, los criterios de inclusión/exclusión y el trato médico en el PEARL II y el control histórico fueron similares.</li> <li>- No había una justificación razonada para la elección del margen de no inferioridad del 10,5 %, que fue utilizado para la comparación con el control históricos y entre los grupos de tratamiento.</li> </ul>
Feld 2014 <sup>27</sup> -SAPPHIRE I	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pregunta de investigación apropiada y claramente definida.</li> <li>- Asignación aleatoria a grupos de tratamiento.</li> <li>- Método de ocultamiento de la asignación adecuado.</li> <li>- Ciego para pacientes e investigadores.</li> <li>- Características basales similares</li> </ul>	<p><u>Validez interna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No diferenciación de resultados en función de la localización del estudio.</li> </ul> <p><u>Otros comentarios</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aunque hubo un grupo placebo, no se recogieron resultados de eficacia en este grupo ni se hizo comparación frente a él en términos de eficacia.</li> </ul>

	<p>respecto a edad, raza, IMC, nivel de ARN-VHC, distribución de genotipo. Sin embargo, hubo mayor proporción de hombres en el grupo de Holkira pak.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupos tratados de forma similar, salvo –en la intervención de estudio.</li> <li>- Variables virológicas claramente definidas.</li> <li>- Porcentaje de pérdidas 4 % aproximadamente, similar entre grupos.</li> <li>- Análisis basado en intención de tratar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La generalización de los resultados del estudio está limitada por la exclusión de pacientes coinfectados con hepatitis B o VIH, cirróticos o con otras comorbilidades como la diabetes.</li> <li>- Los pacientes que podrían no seguir el tratamiento por abuso de drogas y alcohol fueron excluidos, limitando la generalización a esos grupos.</li> <li>- Sólo se incluyeron pacientes con infección por VHC genotipo 1b, previamente tratados.</li> <li>- Sólo se incluyeron pacientes <i>naïve</i></li> <li>- El análisis de no inferioridad del grupo tratamiento fue comparado con un control histórico.</li> <li>- No está claro si las características de los pacientes, los criterios de inclusión/exclusión y el trato médico en el SAPPHIRE I y el control histórico fueron similares.</li> <li>- No había una justificación razonada para la elección del margen de no inferioridad del 10,5 % que fue utilizado para la comparación con el control históricos y entre los grupos de tratamiento.</li> </ul>
<p>Ferenci 2014<sup>26</sup>- <b>PEARL III</b> (Genotipo 1b)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pregunta de investigación apropiada y claramente definida.</li> <li>- Asignación aleatoria a grupos de tratamiento.</li> <li>- Método de ocultamiento de la asignación adecuado.</li> <li>- Ciego para pacientes e investigadores.</li> <li>- Características basales similares respecto a edad, raza, IMC y nivel de ARN-VHC. Sin embargo, hubo mayor proporción de hombres en el grupo de Holkira pak + RBV.</li> <li>- Grupos tratados de forma similar, salvo –en la intervención de estudio.</li> <li>- Variables virológicas claramente definidas</li> <li>- Porcentaje de pérdidas &lt;1 %, similar entre grupos.</li> <li>- Análisis basado en intención de tratar</li> </ul>	<p><u>Validez interna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No diferenciación de resultados en función de la localización del estudio.</li> </ul> <p><u>Otros comentarios</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La generalización de los resultados del estudio está limitada por la exclusión de pacientes coinfectados con hepatitis B o VIH, cirróticos o con otras comorbilidades como la diabetes.</li> <li>- Pacientes que podrían no seguir el tratamiento por abuso de drogas y alcohol fueron excluidos, limitando la generalización a esos grupos.</li> <li>- Sólo se incluyeron pacientes <i>naïve</i> y con genotipo 1b.</li> <li>- El análisis de no inferioridad del grupo tratamiento fue comparado con un control histórico.</li> <li>- No está claro si las características de los pacientes, los criterios de inclusión/exclusión y el trato médico del PEARL III y el control histórico fueron similares.</li> <li>- No había una justificación razonada para la elección del margen de no inferioridad del 10,5 % que fue utilizado para la comparación con el control históricos y entre los grupos</li> </ul>

		de tratamiento.
Ferenci 2014 <sup>26</sup> - <b>PEARL IV</b> (Genotipo 1a)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pregunta de investigación apropiada y claramente definida.</li> <li>- Asignación aleatoria a grupos de tratamiento.</li> <li>- Método de ocultamiento de la asignación adecuado.</li> <li>- Ciego para pacientes e investigadores</li> <li>- Características basales similares respecto a edad, raza, IMC y nivel de ARN-VHC. Sin embargo, hubo mayor proporción de hombres en el grupo de Holkira pak + RBV.</li> <li>- Única diferencia entre grupos: RBV, la intervención en estudio.</li> <li>- Variables virológicas claramente definidas.</li> <li>- Porcentaje de pérdidas &lt;5 %.</li> <li>- Análisis basado en intención de tratar.</li> </ul>	<p><u>Validez interna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No diferenciación de resultados en función de la localización del estudio.</li> <li>- El porcentaje de pérdidas fue mayor en el grupo con RBV (6 % vs. 0 %)</li> </ul> <p><u>Otros comentarios</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-La generalización de los resultados del estudio está limitada por la exclusión de pacientes coinfectados con hepatitis B o VIH, cirróticos o con otras comorbilidades como la diabetes.</li> <li>- Pacientes que podrían no seguir el tratamiento por abuso de drogas y alcohol fueron excluidos, limitando la generalización a esos grupos.</li> <li>- Sólo se incluyeron pacientes <i>naïve</i> y con genotipo 1a.</li> <li>- El análisis de no inferioridad del grupo tratamiento fue comparado con un control histórico.</li> <li>- No está claro si las características de los pacientes, los criterios de inclusión/exclusión y el trato médico del PEARL IV y el control histórico fueron similares.</li> <li>-No había una justificación razonada para la elección del margen de no inferioridad del 10,5 % que fue utilizado para la comparación con el control históricos y entre los grupos de tratamiento.</li> </ul>
Poordad 2014 <sup>29</sup> - <b>TURQUOISEII</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pregunta de investigación apropiada y claramente definida.</li> <li>- Asignación aleatoria a grupos de tratamiento.</li> <li>- Método de ocultamiento de la asignación adecuado.</li> <li>- Características basales similares respecto a edad, raza, IMC, nivel de ARN-VHC, genotipo y experiencia de tratamiento previa.</li> <li>- Única diferencia entre grupos: duración del tratamiento.</li> <li>- Variables virológicas claramente definidas.</li> <li>- Porcentaje de pérdidas del 3 %, aproximadamente.</li> <li>- Análisis basado en intención de tratar.</li> </ul>	<p><u>Validez interna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No diferenciación de resultados en función de la localización del estudio.</li> <li>- El estudio no era ciego, con una comparación únicamente de dos duraciones de tratamiento distintas, en vez de placebo o un comparador activo.</li> </ul> <p><u>Otros comentarios</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La generalización de los resultados del estudio está limitada por la exclusión de pacientes coinfectados con hepatitis B o VIH o con otras comorbilidades como la diabetes.</li> <li>- Pacientes que podrían no seguir el tratamiento por abuso de drogas y alcohol fueron excluidos, limitando la generalización a esos grupos.</li> <li>- Los pacientes previamente tratados con agentes antivirales directos fueron excluidos.</li> <li>- El análisis de no inferioridad del grupo tratamiento fue comparado con</li> </ul>

		<p>un control histórico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No está claro si las características de los pacientes, los criterios de inclusión/exclusión y el trato médico del TURQUOISE II y el control histórico fueron similares.</li> <li>- No había una justificación razonada para la elección del margen de no inferioridad del 10,5 % que fue utilizado para la comparación con el control históricos y entre los grupos de tratamiento.</li> </ul>
<p>Zeuzem 2014<sup>28</sup>- <b>SAPPHIRE II</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pregunta de investigación apropiada y claramente definida.</li> <li>- Asignación aleatoria a grupos de tratamiento.</li> <li>- Método de ocultamiento de la asignación adecuado.</li> <li>- Ciego para pacientes e investigadores</li> <li>- Características basales similares respecto a edad, raza, IMC, nivel de ARN-VHC, genotipo y experiencia de tratamiento previa. Mayor proporción de pacientes de origen norteamericano en el grupo de Holkira pak.</li> <li>- Única diferencia entre grupos: Holkira pak, la intervención en estudio.</li> <li>- Resultados virológicos claramente definidos.</li> <li>- Porcentaje de pérdidas del 2 %, aproximadamente y similar entre grupos.</li> <li>- Análisis basado en intención de tratar.</li> </ul>	<p><u>Validez interna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-No diferenciación de resultados en función de la localización del estudio.</li> </ul> <p><u>Otros comentarios</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aunque hubo un grupo placebo, no se recogieron resultados de eficacia en este grupo ni se hizo comparación frente a él en términos de eficacia.</li> <li>-La generalización de los resultados del estudio están limitada por la exclusión de pacientes coinfectados con hepatitis B o VIH, cirrosis o con otras comorbilidades como la diabetes.</li> <li>- Pacientes que podrían no seguir el tratamiento por abuso de drogas y alcohol fueron excluidos, limitando la generalización a esos grupos.</li> <li>- Se incluyeron sólo pacientes pretratados y no cirróticos.</li> <li>-El análisis de no inferioridad del grupo tratamiento fue comparado con un control histórico.</li> <li>- No está claro si las características de los pacientes, los criterios de inclusión/exclusión y el trato médico del SAPPHIRE II y el control histórico fueron similares.</li> <li>- No había una justificación razonada para la elección del margen de no inferioridad del 10,5 % que fue utilizado para la comparación con el control históricos y entre los grupos de tratamiento.</li> </ul>

#### 4. Resultados de eficacia y seguridad

##### Respuesta viral sostenida (RVS)

En la siguiente tabla se recogen los resultados, por genotipo, de la variable principal de eficacia obtenida en cada uno de los estudios incluidos.

Tabla 7. Resumen de tasas de RVS12 por genotipo

Estudio	Población	RVS12 Holkira pak	RVS12 Holkira pak + RBV
<b>Genotipo 1a</b>			
Ferenci 2014 <sup>26</sup> -PEARL IV	No cirróticos, <i>naïve</i>	90,2 %	97,0 %
Feld 2014 <sup>27</sup> -SAPPHIRE I	No cirróticos, <i>naïve</i>	-	95,3 %
Poordad 2014 <sup>29</sup> -TURQUOISE II	Cirróticos, <i>naïve</i> o pretratados	-	88,6 % <sup>A</sup> 94,2 % <sup>B</sup>
Zeuzem 2014 <sup>28</sup> -SAPPHIRE II	No cirróticos, pretratados	-	96,0 %
<b>Genotipo 1b</b>			
Andreone <sup>25</sup> -PEARL II	No cirróticos, pretratados	100 %	96,6 %
Ferenci 2014 <sup>26</sup> -PEARL III	No cirróticos, <i>naïve</i>	99 %	99,5 %
Feld 2014 <sup>27</sup> -SAPPHIRE I	No cirróticos, <i>naïve</i>	-	98,0 %
Poordad 2014 <sup>29</sup> -TURQUOISE II	Cirróticos, <i>naïve</i> o pretratados	-	98,5 % <sup>a</sup> 100 % <sup>b</sup>
Zeuzem 2014 <sup>28</sup> -SAPPHIRE II	No cirróticos, pretratados	-	96,7 %
<sup>a</sup> 12 semanas de tratamiento			
<sup>b</sup> 24 semanas de tratamiento			

### Otras variables de eficacia

Muy pocos pacientes experimentaron fracaso virológico o recaída tras finalizar el tratamiento, independientemente del genotipo, experiencia previa a tratamiento o presencia de cirrosis. La normalización de niveles de ALT fue medida en SAPPHIRE-I y SAPPHIRE-II, en comparación con placebo. En SAPPHIRE-I, el 97 % de los pacientes del grupo de tratamiento con el pak Holkira + RBV normalizaron los niveles de ALT, frente al 14,9 % que lo hicieron en el grupo placebo ( $p < 0,001$ )<sup>27</sup>. En SAPPHIRE-II, la normalización de niveles de ALT con el pak Holkira + RBV fue del 96,6 % frente al 12,8 % del grupo placebo ( $p < 0,001$ )<sup>28</sup>.

### Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, náuseas y dolor de cabeza. La tasa de interrupciones tratamiento por efectos adversos fue baja, oscilando entre el 0 % y 2,3 %.

En las siguientes tablas se recogen los hallazgos obtenidos en términos de eficacia y seguridad de cada uno de los estudios incluidos, así como las conclusiones expuestas por los autores de los mismos.

Tabla 8. Principales hallazgos y conclusiones de los autores del estudio PEARL II

Estudio	Principales resultados del estudio		Conclusiones de los autores
<b>Andreone 2014<sup>25</sup>-PEARL II</b>	<b>Holkira pak (N=91)</b>	<b>Holkira pak+RBV (N=88)</b>	<i>Un régimen de 12 semanas de paritaprevir/ritonavir/ombitasvir y dasabuvir con o sin RBV fue, en general, bien tolerado en pacientes pretratados con PEG+RBV, no cirróticos, infectados por VHC genotipo 1b, como evidencia la baja tasa de efectos adversos serios y de abandonos por EA y EA graves.  Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir y dasabuvir sin RBV es suficiente como tratamiento óptimo en pacientes infectados por VHC genotipo 1b.</i>
<b>Eficacia</b>			
RVS12 – n (%)	91 (100) Superior al control histórico No inferior a Holkira pak + RBV	85 (96,6) Superior al control histórico	
Fracaso virológico – n (%)	0	0	
Recaída post-tratamiento – n (%)	0	0	
<b>Efectos adversos</b>			
EA surgidos durante el tratamiento – n (%)	74 (79,1)	72 (79,1)	
Abandonos por EA – n (%)	0	2 (2,2)	
Fatiga – n (%)	15 (15,8)	29 (31,9)	
Dolor de cabeza – n (%)	22 (23,2)	22 (24,2)	
Nauseas – n (%)	6 (6,3)	19 (20,9)	

Tabla 9. Principales hallazgos y conclusiones de los autores del estudio SAPPHERE I

Estudio	Principales hallazgos del estudio		Conclusiones de los autores
<b>Feld 2014<sup>27</sup>-SAPPHERE I</b>	<b>Placebo (N=158)</b>	<b>Holkira pak+RBV (N=473)</b>	<i>Una estrategia multidiana combinando paritaprevir/ritonavir/ombitasvir y dasabuvir con RBV estuvo asociada a una tasa alta de RVS12, con una baja tasa de discontinuación del tratamiento, en pacientes naïve, infectados por VHC genotipo 1 y sin cirrosis.</i>
<b>Eficacia</b>			
RVS12 (global) – n/N (%)	-	455/473 (96,2) Superior al control histórico	
<b>RVS12, por genotipo</b>			
Genotipo 1a – n/N (%)	-	307/322 (95,3) Superior al control histórico	
Genotipo 1b – n/N (%)	-	148/151 (98,0) Superior al control histórico	
Fracaso virológico – n (%)	-	1 (0,2)	
Recaída post-tratamiento – n (%)	-	7 (1,5)	
Normalización de ALT	17/114 (14,9)	352/363 (97)	

- n/N (%)		p<0,001 comparado con placebo	
<b>Efectos adversos</b>			
Cualquier EA – n (%)	116 (73,4)	414 (87,5)	
Abandonos por EA – n (%)	1 (0,6)	3 (0,6)	
Fatiga – n (%)	45 (28,5)	164 (34,7)	
Dolor de cabeza – n (%)	42 (26,6)	156 (33)	
Nauseas – n (%)	21 (13,3)	112 (23,7)	

Tabla 10. Principales hallazgos y conclusiones de los autores del estudio PEARL III

Estudio	Principales hallazgos del estudio		Conclusiones de los autores
<b>Ferenci 2014<sup>26</sup>- PEARL III (Genotipo 1b)</b>	<b>Holkira pak (N=209)</b>	<b>Holkira pak+RBV (N=210)</b>	<i>Pacientes previamente no tratados, infectados por VHC genotipo 1a o 1b, no cirróticos, que recibieron paritaprevir/ritonavir/ombitasvir y dasabuvir, con o sin RBV, presentaron altas tasas de RVS., que fueron superiores a la tasa de respuesta histórica con telaprevir+PEG+RBV. La adición de RBV no mejora la respuesta en pacientes infectados por genotipo 1b.</i>
<b>Eficacia</b>			
RVS12 – n (%)	207 (99) Superior al control histórico No inferior a Holkira pak + RBV	209 (99,5) Superior al control histórico	
Fracaso virológico – n (%)	0	1 (0,5)	
Recaída virológica- n (%)	0	0	
<b>Efectos adversos</b>			
Cualquier EA	140 (67)	168 (80)	
Dolor de cabeza – n (%)	49 (23,4)	51 (24,3)	
Fatiga – n (%)	48 (23)	45 (21,4)	
Nauseas – n (%)	9 (4,3)	23 (11)	

Tabla 11. Principales hallazgos y conclusiones de los autores del estudio PEARL IV

Estudio	Principales hallazgos del estudio		Conclusiones de los autores
<b>Ferenci 2014<sup>26</sup>- PEARL IV (Genotipo 1a)</b>	<b>Holkira pak (N=205)</b>	<b>Holkira pak+RBV (N=100)</b>	<i>Pacientes previamente tratados, infectados por VHC genotipo 1a o 1b, no cirróticos, que recibieron</i>
<b>Eficacia</b>			

RVS12 – n (%)	185 (90,2) Superior al control histórico No inferior a Holkira pak + RBV	97 (97) Superior al control histórico	<p><i>paritaprevir/ritonavir/ombitasvir y dasabuvir, con o sin RBV, presentaron altas tasas de respuesta viral sostenida, que fueron superiores a la tasa de respuesta histórica con telaprevir+PEG+RBV.</i></p> <p><i>Aunque la adición de RBV no mejora la respuesta en pacientes infectados por genotipo 1b, nuestros hallazgos sugieren que la RBV confiere un beneficio adicional a los pacientes infectados por VHC genotipo 1a.</i></p>
Fracaso virológico – n (%)	6 (2,9)	1 (1)	
Recaída virológica-n/N (%)	10/194 (5,2)	1/98 (1)	
<b>Efectos adversos</b>			
Cualquier EA – n (%)	169 (82,4)	92 (92)	
Dolor de cabeza – n (%)	58 (28,3)	25 (25)	
Fatiga – n (%)	72 (35,1)	46 (46)	
Nauseas – n (%)	28 (13,7)	21 (21)	

**Tabla 12. Principales hallazgos y conclusiones de los autores del estudio TURQUOISE II**

Estudio	Principales hallazgos del estudio		Conclusiones de los autores
<b>Poordad 2014<sup>29</sup> - TURQUOISE II</b>	<b>Holkira pak+RBV 12 semanas (N=208)</b>	<b>Holkira pak+RBV 24 semanas (N=172)</b>	<p><i>Esta terapia combinada de paritaprevir potenciado con ritonavir, asociado a ombitasvir, dasabuvir y ribavirina consigue tasas de RVS12 del 92 % en tratamientos de 12 semanas de duración y del 96 % en tratamientos de 24 semanas, con una tasa de discontinuación de tratamiento muy baja, entre pacientes infectados por VHC genotipo 1 previamente tratados y cirrosis compensada, un grupo de riesgo de enfermedad hepática y muerte.</i></p>
<b>Eficacia</b>			
RVS12 combinada - n (%)	191 (91,8) Superior al control histórico	165 (95,6) Superior al control histórico p=0,09 comparado con el régimen de 12 semanas	
<b>RVS12 según genotipo</b>			
Genotipo 1a-n/N (%)	124/140 (88,6)	114/121 (94,2)	
Genotipo 1b-n/N (%)	67/68 (98,5)	51/51 (100)	
<b>RVS12 según respuesta a tratamiento previo</b>			
Naïve-n/N (%)	81/86 (94,2)	70/74 (94,6)	
Recaedor-n/N (%)	28/29 (96,6)	59/62 (95,2)	
Respondedor parcial-n/N (%)	17/18 (94,4)	13/13 (100)	
No respuesta-n/N (%)	65/75 (86,7)	23/23 (100)	
Fracaso virológico-n/N (%)	1/208 (0,5)	3/172 (1,7)	
Recaída virológica-n/N (%)	12/203 (5,9)	1/164 (0,6)	

Efectos adversos		
Cualquier EA – n (%)	191 (91,8)	156 (90,7)
Abandonos por EA – n (%)	4 (1,9)	4 (2,3)
Fatiga – n (%)	68 (32,7)	80 (46,5)
Dolor de cabeza – n (%)	58 (27,9)	53 (30,8)
Nauseas – n (%)	37 (17,8)	35 (20,3)

Tabla 13 .Principales hallazgos y conclusiones de los autores del estudio SAPPHERE II

Estudio	Principales hallazgos del estudio		Conclusiones de los autores
<b>Zeuzem 2014<sup>28</sup>- SAPPHERE II</b>	<b>Placebo (N=97)</b>	<b>Holkira pak+RBV (N=297)</b>	<i>El régimen combinado oral de paritaprevir/ritonavir, ombitasvir y dasabuvir, con ribavirina, logra tasas de RVS12 mayores del 95 %, independientemente del genotipo VHC (1a o 1b) y con bajas tasas de discontinuación de tratamiento, en pacientes previamente tratados con infección por VHC genotipo 1 sin cirrosis, incluyendo aquellos sin respuesta a tratamiento previo.</i>
<b>Eficacia</b>			
RVS12 combinada – n (%)	-	287 (96,3) Superior al control histórico	
RVS12 según genotipo			
Genotipo 1a– n/N (%)	-	166/173 (96)	
Genotipo 1b – n/N (%)	-	119/123 (96,7)	
RVS12 según respuesta a tratamiento previo			
Recaedor –n/N (%)	-	82/86 (95,3)	
Respondedor parcial – n/N (%)	-	65/65 (100)	
No respuesta – n/N (%)	-	139/146 (95,2)	
Fracaso virológico – n (%)	-	0	
Recaída virológica – n /N (%)	-	7/293 (2,4)	
Normalización de ALT – n/N (%)	10/78 (12,8)	217/224 (96,9) p<0,001 comparado con placebo	
<b>Efectos adversos</b>			
Cualquier EA – n (%)	80 (82,5)	271 (91,2)	
Abandonos por EA – n (%)	0	3 (1)	
Fatiga – n (%)	22 (22,7)	99 (33,3)	
Dolor de cabeza – n (%)	34 (35,1)	108 (36,4)	
Nauseas – n (%)	17 (17,5)	60 (20,2)	

## 5. Limitaciones

Los seis ensayos que evaluaron la eficacia y seguridad del pak Holkira, solo o en combinación con RBV, tuvieron en común bastantes características en cuanto a sus diseños, como los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes en el estudio, la selección de los márgenes de no inferioridad y la comparación con controles históricos para el análisis de la variable principal de eficacia.

Los pacientes con cirrosis, coinfectados con VIH o hepatitis B, y los que presentaron diabetes, convulsiones no controladas, o tumores fueron exclusiones considerables. Por tanto, la generalización de los resultados de los estudios a estas poblaciones es desconocida. Todos los estudios incluyeron pacientes con edad comprendida entre 18 y 70 años y, por tanto, quizás los resultados no sean extrapolables a otros grupos de edad. La exclusión de los pacientes con historia reciente de abuso de drogas o alcohol fue también relevante. Es razonable pensar en que no estuvieran incluidos en los estudios por los problemas de adherencia al protocolo, sin embargo, en el “mundo real” este grupo es, probablemente, relevante, y la eficacia del tratamiento de los mismos con el pak Holkira se mantiene desconocida.

Para la variable principal (RVS12), la eficacia del pak Holkira fue comparada con una tasa de un control histórico, utilizando diseños de no inferioridad. La razón de la selección de un margen de no inferioridad de 10,5 % no aparecía justificada; sin embargo, es conveniente destacar que un análisis posterior de superioridad (una vez que la no inferioridad fue encontrada) demostró que el pak Holkira era superior a la tasa de control histórica. Por tanto, aunque no se justificó el margen de no inferioridad utilizado, el hallazgo de superioridad hizo esto menos problemático en términos de interpretación.

La utilización de un control histórico presenta limitaciones importantes. Aunque los estudios incluidos fueron aleatorizados, la comparación estadística para la variable principal de eficacia (RVS12) fue realizada frente a un control histórico. Esta aproximación no es equivalente a aleatorizar pacientes a intervención y control y posteriormente realizar una comparación estadística entre grupos. El uso de un control histórico no proporciona el beneficio de la distribución equitativa de factores de confusión conocidos y no conocidos. Por lo tanto, no es del todo cierto que las diferencias encontradas en la tasa de RVS12 entre el brazo tratamiento y el control histórico estuvieran debidas únicamente a la intervención y no a factores de confusión desconocidos. Es más, dado que las características de los controles históricos no fueron descritas, no está claro cómo de similares fueron los dos grupos de pacientes, limitando por tanto la credibilidad de los resultados. Además, no se sabe si los controles históricos (pacientes previamente tratados con PEG + RBV o telaprevir + PEG +RBV) cumplían con los protocolos de la práctica clínica actual. Por tanto, la relevancia de la comparación de estos regímenes de tratamiento no está clara.

No se identificaron estudios que comparasen directamente el pak Holkira con otros regímenes estándares para infecciones por VHC genotipo 1. Por tanto, la comparación de la eficacia del pak Holkira con otros regímenes, orales o basados en PEG, se mantiene incierta.

## 6. Conclusiones e implicaciones para la toma de decisiones

De forma global, la evidencia clínica obtenida de estudios con un diseño abierto sugiere elevadas tasas de RVS y baja incidencia de eventos adversos.

Las tasas de RVS12 son superiores al 90 % para la mayoría de los brazos de

tratamiento excepto para el pak Holkira administrado durante 12 semanas en pacientes cirróticos con genotipo 1a. La variable principal de eficacia RVS12, en comparación con tasas de controles históricos demostró superioridad para el brazo de tratamiento del pak Holkira vs. brazo control en todos los estudios. El empleo de controles históricos tiene ciertas limitaciones metodológicas.

En pacientes con genotipo 1b, pak Holkira fue no inferior a la combinación con RBV durante 12 semanas, pero no sucedió así para pacientes con genotipo 1a. Por lo tanto se ha aprobado el uso de Holkira pak asociado a RBV para pacientes con genotipo 1a y sin RBV para pacientes con genotipo 1b.

La duración del tratamiento de 12 semanas parece adecuado en la mayoría de grupos de pacientes excepto en pacientes cirróticos con genotipo 1a, en los que esa duración de tratamiento fue menos eficaz que 24 semanas.

La eficacia del pak Holkira en algunos subgrupos importantes (pacientes coinfectados con VIH o hepatitis B, pacientes con historia reciente de abuso de drogas o alcohol) no se conoce. Tampoco se conoce la eficacia comparada con otros tratamientos orales para el tratamiento de la hepatitis C.

- **Ensayos clínicos complementarios**

#### **Ensayo clínico TURQUOISE I**<sup>30</sup>

Se trata de un ensayo fase 2/3 en curso, del que se han publicado parte de los resultados obtenidos en la fase 2 del estudio (parte 1a) y son los que se exponen a continuación. Si los resultados de RVS4 del fase 2 alcanzan el 80 %, entonces se procederá con la fase 3 (parte 2).

**Tabla 14. Características del ensayo clínico TURQUOISE I.**

<b>Estudio</b>	TURQUOISE I. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir asociado a dasabuvir y ribavirina en pacientes con VHC genotipo 1 coinfectados con VIH.
<b>Diseño</b>	Fase 2/3, abierto, multicéntrico, aleatorizado En la parte 1a, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 2 esquemas idénticos de tratamiento con duraciones distintas y se estratificó a los pacientes en función de la historia previa de tratamiento con PEG y RBV ( <i>naïve</i> o pretratados) y la presencia de cirrosis. Además, los pacientes <i>naïve</i> se estratificaron según IL28B (genotipo CC vs. no CC) y los pretratados según respuesta previa (nula, parcial o paciente recaedor).
<b>Duración</b>	El reclutamiento se realizó desde septiembre a diciembre de 2013.
<b>Hipótesis</b>	Superioridad del régimen, administrado durante 12 y 24 semanas, sobre una tasa de control histórico (PEG + RBV).
<b>Grupo tratamiento 1 (parte 1a: n=31)</b>	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25/150/100mg oral/24h, asociado a dasabuvir 250mg oral/12h y ribavirina a la dosis habitual (<75 Kg: 1000 mg; >75 Kg: 1200 mg)/12 h durante 12 semanas.
<b>Grupo tratamiento 2 (parte 1a: n=32)</b>	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25/150/100mg oral/24h, asociado a dasabuvir 250mg oral/12h y ribavirina a la

	dosis habitual (<75 Kg: 1000 mg; >75 Kg: 1200 mg)/12 h durante 24 semanas.
<b>VARIABLES EVALUADAS</b>	Tasa de RVS12. Variable principal. Tasa de RVS4. Tasa de rebrote viral durante el tratamiento Tasa de recaída virológica. Tasa de EA.
<b>DESCRIPCIÓN DEL ANÁLISIS</b>	Análisis preliminar del ensayo fase 2/3 (parte 1a). Análisis por intención de tratar. Análisis genético en los pacientes que no alcancen RVS12 para comprobar resistencias.
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	Edad comprendida entre 18-70 años Infección por VHC genotipo 1 ARN VHC >10.000 UI/ml Pacientes <i>naïve</i> o pretratados con RBV y PEG Infección por VIH-1, en tratamiento con terapia antirretroviral estable incluyendo atazanavir o raltegravir combinado con dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, ARN VIH-1 < 40 copias/ml Recuento de CD4+ igual o superior a 200/mm <sup>3</sup>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	Antígeno de hepatitis B positivo Terapia previa con AAD Cualquier evidencia de descompensación hepática actual o pasada Infección por virus VIH- 2 Fracaso a 2 o más regímenes antirretrovirales.
<b>Características basales (Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + RBV 12 semanas vs. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + RBV 24 semanas)</b>	Sexo masculino ( %): 94 vs. 91 Raza negra ( %): 23 vs. 25 Edad media (años): 50,9 vs. 50,9 Grado de fibrosis ( %): F0-F1: 52 vs. 63 F2: 16 vs. 16 F3: 13 vs. 3 F4: 19 vs. 19 Genotipo IL28B no CC ( %): 84 vs. 78 VHC genotipo 1a ( %): 87 vs. 91 Media del Log <sub>10</sub> ARN VHC en UI/ml: 6,54 vs. 6,60 Experiencia previa con PEG + RBV ( %): Naïve: 65 vs. 69 Recaedor: 3 vs. 9 Respondedor parcial: 16 vs. 6 No respondedor: 16 vs. 16 Media del recuento de CD4+ / mm <sup>3</sup> : 633 vs. 625 Régimen antirretroviral para VIH-1 ( %): Atazanavir: 52 vs. 38 Raltegravir: 48 vs. 63
<b>SEGUIMIENTO</b>	Cada grupo se siguió durante 12 semanas tras la finalización del tratamiento.
Respuesta viral sostenida: ARN VHC <25 UI/ml. Respuesta viral rápida: ARN VHC <25 UI/ml en la semana 4 de tratamiento. Respuesta viral al finalizar el tratamiento: ARN VHC <25 UI/ml en la semana 12 o 24, según el grupo. Rebrote viral: Dos medidas consecutivas de ARN del VHC >25 UI/ml durante el periodo de tratamiento no habiéndose detectado en la visita previa.	

Recaída virológica: Dos medidas consecutivas de ARN del VHC >25 UI/ml durante el periodo postratamiento no habiéndose detectado al finalizar el tratamiento.

**Tabla 15. Resultados preliminares de eficacia del ensayo clínico TURQUOISE I.**

Variable	Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + Dasabuvir + RBV 12 semanas (N=31)	Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + Dasabuvir + RBV 24 semanas (N=32)
RVS12, n (%)	29 (94)	29 (91)
RVS4, n (%)	29 (94)	30 (94)
Rebote viral durante el tratamiento, n (%)	0	1 (3)
Recaída virológica, n (%)	1 (3)	0
Reinfección VHC tras el tratamiento, n (%)	0	2 (6)

En cuanto a la diferencia de grupos en la consecución de la variable principal (RVS12), ésta fue no significativa ( $p > 0,99$ ).

**Tabla 16. Resultados de seguridad del ensayo clínico TURQUOISE-I**

Parámetro	Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + Dasabuvir + RBV 12 semanas (N=31)		Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + Dasabuvir + RBV 24 semanas (N=32)	
	n	%	n	%
<b>Cualquier EA grave</b>	1	3	1	3
<b>Cualquier EA</b>	28	90	28	88
Fatiga	18	58	12	38
Cefalea	6	19	4	13
Insomnio	5	16	7	22
Náuseas	5	16	6	19
Diarrea	1	3	4	13
Infección tracto respiratorio	4	13	5	16
Prurito	6	19	2	6
Tos	2	7	5	16
Ictericia ocular	5	16	1	3
Hiperbilirrubinemia	4	13	1	3
<b>Anormalidades hematológicas</b>				
Hemoglobina 8-10 g/dl	4	13	3	9
Hemoglobina 6,5-8 g/dl	0	0	0	0
Bilirrubina total >3-10 límite superior rango normal (LSRN)	10	32	6	19
Bilirrubina total >10 LSRN	1	3	0	0

La mayoría de los pacientes sufrieron EA en cada uno de los grupos de tratamiento, sin embargo ninguno de ellos fue severo. Ningún paciente tuvo que discontinuar la terapia a causa de los EA. Los dos más graves fueron insomnio y absceso dental. No hubo diferencias notables en los EA entre los dos grupos de tratamiento. De los 17 pacientes que sufrieron hiperbilirrubinemia, la anormalidad hematológica más frecuente observada en el estudio, 15 tenían incluido atazanavir en su terapia antirretroviral. Seis pacientes tuvieron que reducir la dosis de RBV por anemia, alcanzando todos RVS., y no requiriendo ninguno eritropoyetina ni transfusión.

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó bajo riesgo de sesgo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo I.

**Ensayo clínico CORAL-I**<sup>31</sup>

Se trata de un ensayo fase 2 que aún no ha finalizado. Se exponen resultados de eficacia preliminares, que ya han sido publicados. Su fecha de finalización está prevista en marzo de 2017.

**Tabla 17. Características del ensayo clínico CORAL-I**

<b>Estudio</b>	CORAL-I. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, asociado a ribavirina, para el tratamiento del VHC genotipo 1 en pacientes con transplante hepático.
<b>Diseño</b>	Fase 2, abierto, multicéntrico. Un solo brazo.
<b>Duración</b>	Fecha de inicio-fin del estudio: febrero 2013-marzo 2017.
<b>Grupo de estudio (n=34)</b>	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir 150mg/100mg/25mg + Dasabuvir 250 mg dos veces al día + RBV (dosis a criterio del investigador) durante 24 semanas de tratamiento.
<b>Variables evaluadas</b>	RVS12. Variable principal. RVS24. Tasa de fracaso virológico. Tasa de recaída virológica.
<b>Descripción del tipo de análisis</b>	Análisis por intención de tratar (incluyendo todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de los fármacos del estudio).
<b>Criterios de inclusión</b>	Adultos (18-70 años), infectados por VHC genotipo 1 (ARN VHC > 10.000 UI/ml), que habían recibido un transplante hepático por infección por VHC al menos 12 meses antes del reclutamiento, con fibrosis de puntuación METAVIR ≤ F2. Los pacientes podían haber recibido un tratamiento previo basado en PEG antes del transplante, pero no después del mismo. Terapia inmunosupresora estable, basada en tacrólimus o ciclosporina, y glucocorticoides a una dosis menor de 5mg/día.
<b>Criterios de exclusión</b>	Coinfección con VIH o VHB, sujetos de un transplante múltiple de órganos o retransplantados hepáticos, tratamiento para el VHC después del transplante.
<b>Características basales del grupo de estudio</b>	Sexo masculino (%): 79 Raza (%): blanca (85), negra (12), múltiple (3) Edad media (años): 59,6 IMC medio: 29,7 VHC genotipo 1a (%): 85 IL28B no CC genotipo (%): 76 Nivel de ARN VHC (log10 UI/ml): 6,6±0,5 Falta de respuesta a PEG + RBV antes del transplante (%): 71 Grado de fibrosis (%): - F0: 18 - F1: 38 - F2: 44 Tiempo promedio desde el transplante (meses): 39,5 Tratamiento inmunosupresor primario (%): - Tacrólimus: 85 - Ciclosporina: 15 Otra terapia inmunosupresora (%): - Ácido micofenólico: 32 - Prednisona: 6

<b>Seguimiento</b>	48 semanas
Respuesta viral sostenida: ARN VHC<25 UI/ml. Recaída virológica: Nivel de ARN VHC≥25 UI/ml entre la visita final y 12 meses tras la toma de la última dosis de estudio, no habiéndose detectado en la visita final.	

Tabla 18. Resultados de eficacia del ensayo clínico CORAL-I.

Variable	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + Dasabuvir y RBV 24 semanas (N=34)
RVS12, n (%)	33 (97)
RVS24, n (%)	33 (97)
Fracaso virológico, n (%)	0
Recaída virológica, n (%)	1 (3)

El único paciente que presentó recaída (en la semana 3 post-tratamiento) presentaba infección por VHC genotipo 1a y tuvo respuesta nula al tratamiento previo con PEG + RBV.

Tabla 19. Resultados de seguridad del ensayo clínico CORAL-I

Parámetro	Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + Dasabuvir + RBV 24 semanas (N=34)	
	n	%
<b>Cualquier EA</b>	33	97
<b>Abandonos por EA</b>	1	3
<b>EA graves</b>	2	6
<b>EA frecuentes</b>		
Fatiga	17	50
Cefalea	15	44
Tos	11	32
Anemia	10	29
Diarrea	9	26
Insomnio	9	26
Astenia	8	24
Náuseas	8	24
Espasmos musculares	7	21
Rash	7	21
Dolor de espalda	6	18
Mareos	6	18
Edema periférico	6	18
Rinorrea	6	18
<b>Anormalidades hematológicas grado 3</b>		
Bilirrubina total (>3-10 LSRN)	2	6
Hemoglobina (6,5-8 g/dl)	1	3

Ningún paciente presentó rechazo del injerto y no hubo muertes durante el estudio. Se modificó la dosis de RBV en un total de 19 pacientes, y en 9 de ellos la causa fue la disminución de los niveles de hemoglobina. Cinco tuvieron que tratarse con eritropoyetina y coincide que éstos recibieron dosis iniciales de RBV de 1000-1200mg diarios, por lo que los investigadores comenzaron a disminuir las dosis iniciales de las mismas. Ningún paciente requirió transfusión sanguínea.

También fue necesario modificar la dosis de los inhibidores de la calcineurina. Un paciente abandonó el tratamiento prematuramente (a las 18 semanas) debido a un rash moderado, que posteriormente se atribuyó a niveles plasmáticos elevados de tacrólimus.

Calidad del ensayo:

En base al cuestionario TREND (Anexo I), el ensayo clínico cumple la mayoría de los criterios establecidos en el mismo.

**Ensayo clínico PEARL-I<sup>4</sup>**

Es el único estudio que ha evaluado la eficacia y seguridad de la combinación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (sin dasabuvir), con y sin RBV, en pacientes con VHC genotipo 4. A pesar de estar finalizado, aún no está publicado, por lo que se expone la información extraída del EPAR<sup>4</sup> y de la ficha técnica<sup>31</sup> de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir:

Se trata de un ensayo fase 2 abierto, que incluyó un total de 8 grupos, incluyendo pacientes con genotipo 4 y 1b, *naïve* y pretratados con biterapia.

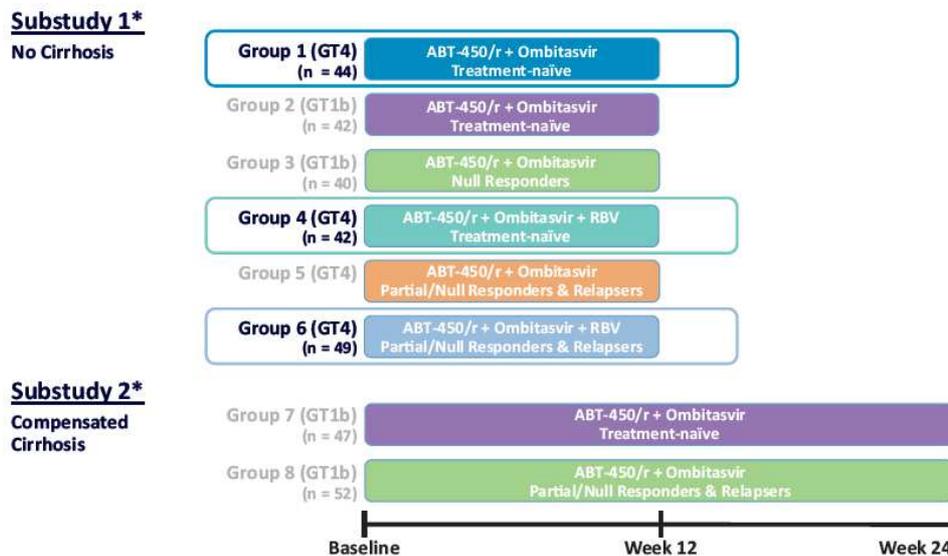
Los grupos que incluyeron pacientes con genotipo 4 fueron:

- Grupo 1: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 semanas en pacientes *naïve*.
- Grupo 4: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con RBV 12 semanas en pacientes *naïve*
- Grupo 6: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con RBV 12 semanas en pacientes pretratados.

Todos ellos incluyeron pacientes sin cirrosis. El grupo 5 no se abrió al estudio (Figura 1).

Los pacientes incluidos (N=135) tenían una mediana de edad de 51 años (rango: 19-70); 63,7 % eran *naïve*, 17,0 % eran no respondedores al tratamiento previo PEG y RBV, 6,7 % eran respondedores parciales al tratamiento previo PEG y RBV, 12,6 % eran pacientes con recidiva previa durante un régimen de PEG y RBV, 65,2 % eran varones; 8,9 % eran de raza negra; 14,1 % tenían un IMC de al menos 30 kg/m<sup>2</sup>; 69,6 % presentaban niveles basales de ARN del VHC de 800.000 UI/ml como mínimo; 78,5 % tenían el genotipo IL28B no-CC; 6,7 % tenían fibrosis avanzada (F3).

**Figura 1. Esquema del estudio PEARL-I**



Fuente: Hezode C, Marcellin P, Pol S, Hassanein T, Fleischer-Stepniewska K, Baykal T. Results From the Phase 2 PEARL-I Study: Interferon-free Regimens of ABT-450/r + ABT-267 With or Without Ribavirin in Patients With HCV Genotype 4 Infection. Abstract presentado en: 2014 International Liver Congress: 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver.

A continuación se exponen los resultados de eficacia de los grupos con infección por VHC genotipo 4:

Tabla 20. Resultados de eficacia en pacientes con VHC genotipo 4 del ensayo PEARL-I

Variable	Paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir + RBV 12 semanas (N=42)	Paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir 12 semanas (N=44)	Paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir + RBV 12 semanas (N=49)
	Naïve (Grupo 4)	Naïve (Grupo 1)	Pretratados (Grupo 6)
RVS12, n (%)	42 (100)	40 (90,9)	49 (100)
Fracaso viroológico, n (%)	0	1 (2,3)	0
Recidiva, n (%)	0	2 (4,5)	0

Calidad del ensayo:

No se dispone de información suficiente para evaluar la calidad de este ensayo.

**Fortalezas y limitaciones de la evidencia**

Hay un número elevado de ensayos clínicos pivotaes que han evaluado la eficacia y seguridad de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir asociado a dasabuvir en pacientes con infección por VHC genotipo 1. Sin embargo, su principal limitación es que la evaluación de eficacia se ha realizado comparando con una tasa histórica, por lo que para las variables de eficacia, no se disponen de estudios controlados y los resultados obtenidos proceden de estudios de no inferioridad respecto a una tasa de un control histórico. Los ensayos realizados en pacientes con VHC genotipo 4, coinfectados y trasplantados hepáticos tampoco fueron estudios que comportasen una comparación con la terapia estándar.

De los seis ensayos fase 3, PEARL II Y TURQUOISE II fueron abiertos. Esto podría introducir un sesgo de cegamiento tanto para los pacientes como para los evaluadores, sin embargo, es poco probable que esto haya influido en el resultado final, debido al carácter analítico de las variables de eficacia y a la baja subjetividad que este tipo de variables permite en su interpretación por parte del evaluador. Aunque hay que tener en cuenta que los resultados en seguridad sí que podrían potencialmente estar sesgados por la falta de cegamiento. Los ensayos realizados en pacientes con VHC genotipo 4, coinfectados y trasplantados hepáticos también fueron abiertos.

En todos los estudios, las variables de eficacia y seguridad son adecuadas y los análisis de subgrupos, en caso de realizarse, fueron preespecificados.

El estudio CORAL-1 se trata de un ensayo de un solo brazo cuyos resultados proceden de un grupo no muy amplio de pacientes que han sufrido un trasplante hepático. Además sus características basales no permiten la extrapolación a los pacientes postransplantados que presenten una recurrencia grave o un grado de fibrosis avanzado, por lo que en este contexto la evidencia presenta importantes limitaciones.

Tabla 21. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
<b>Población</b>	<p>En general, la mayoría de características basales de los pacientes incluidos se corresponden con la de la población diana. Sin embargo, se han excluido pacientes coinfectados con VIH, hepatitis B y con diabetes, por lo que la aplicabilidad en ellos es limitada. En cuanto al grado de fibrosis, en la mayoría de estudios se han excluido los pacientes cirróticos (excepto TURQUOISE-II) y el porcentaje de pacientes con fibrosis F3 ha sido bajo, por lo que la principal evidencia proviene únicamente de pacientes con grado de fibrosis F0-F2. En pacientes con VHC genotipo 4 cirróticos no hay datos.</p> <p>Solo se han incluido como pacientes pretratados, aquellos con que han recibido terapia previa con PEG+RBV, lo que excluye a una gran mayoría de pacientes que actualmente ya ha recibido tratamiento con AAD.</p>
<b>Intervención</b>	La duración del tratamiento de 24 semanas con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en pacientes con VHC genotipo 4 cirróticos, indicada en ficha técnica, no ha sido evaluada.
<b>Comparadores</b>	Ningún ensayo presenta resultados de eficacia comparada con la terapia estándar.
<b>Resultados</b>	Los resultados medidos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes, aunque no se disponen en algunos casos de resultados a largo plazo.
<b>Entorno</b>	El entorno geográfico y clínico de los estudios pivotaes refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

## 5. Puntos clave

La asociación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir, asociada o no a RBV administrada durante 12 semanas en pacientes con genotipo 1 (1a y 1b), tanto *naïve* como pretratados con PEG + RBV (sin cirrosis), presenta tasas de RVS12 del orden del 90-100 %, mostrándose superiores frente a cohortes históricas. El régimen sin RBV ha demostrado ser no inferior al mismo con RBV en los pacientes con genotipo 1b, a diferencia del genotipo 1a (nivel de evidencia 1+).

La asociación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir y RBV consigue tasas de RVS12 del 92 % tras 12 semanas de tratamiento y del 96 % tras 24 semanas, en pacientes infectados por VHC genotipo 1 y cirrosis compensada. Por subgrupos, los pacientes tratados durante 12 semanas con genotipo 1a y los que presentaron una respuesta nula a PEG y RBV presentaron tasas algo más bajas, del 89 y 87 %, respectivamente (nivel de evidencia 1+).

La asociación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir y RBV administrada durante 12 y 24 semanas en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHC genotipo 1 alcanza tasas de RVS12 superiores al 90 % (nivel de evidencia 1+). Sin embargo, los resultados proceden de un grupo pequeño de pacientes y es necesario interpretarlos con cautela en espera de resultados confirmatorios.

La asociación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir y RBV administrada durante 24 semanas en pacientes trasplantados hepáticos con un grado leve de fibrosis presenta una tasa de RVS12 superior al 95 %. Sin embargo, se tratan de resultados preliminares de un ensayo en curso, por lo que no se pueden establecer aún conclusiones sólidas en pacientes trasplantados (nivel de evidencia 1-).

La asociación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con RBV administrada durante 12 semanas en pacientes con genotipo 4 (*naïve* o pretratados) sin cirrosis presenta tasas de RVS12 del 100 %. En pacientes cirróticos, aún no se disponen de resultados.

En los seis ensayos clínicos de fase 3, los eventos adversos más frecuentes fueron fatiga, náuseas y dolor de cabeza. La tasa de interrupciones tratamiento por éstos fue baja, oscilando entre el 0 % y 2,3 % (nivel de evidencia 1+).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*<sup>34</sup> (Anexo II), excepto en aquellas en las que la información disponible no permite dicha valoración.

## 6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Exviera<sup>®</sup> [Internet]. Londres: EMA; 2014 [consultado 19.02.2015]. Procedure number: EMA/CHMP/688227/2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/003837/WC500177625.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003837/WC500177625.pdf)
2. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Viekirax<sup>®</sup> [Internet]. Londres: EMA; 2014 [consultado 19.02.2015]. Procedure number: EMA/CHMP/6882557/2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/003839/WC500177626.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003839/WC500177626.pdf)
3. European Medicines Agency (EMA). Scientific discusión. Exviera<sup>®</sup> (dasabuvir) [Internet]. Londres: EMA; 2015 [consultado 10.03.2015]. Procedure number: EMA/768319/2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003837/WC500182235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003837/WC500182235.pdf)
4. European Medicines Agency (EMA). Scientific discusión. Viekirax<sup>®</sup> (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) [Internet]. Londres: EMA; 2015 [consultado 10.03.2015]. Procedure number: EMA/768346/2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003839/WC500183999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003839/WC500183999.pdf)
5. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis.* 2014;46:158-64.
6. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57:1333-42.
7. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health.* 2009;22:9:34.
8. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:107-15.
9. European Association for Study of Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C. April 2014 [Internet]. Suiza: EASL; 2014 [consultado 27.02.2015]. URL: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html#p=l>
10. Chueca N, Álvarez M, Parra J, Hernández J, García F. Actualización en la terapia de la hepatitis C. Nuevos fármacos, monitorización de la respuesta y resistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:40-7.
11. European Association for Study of Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60:392-420.
12. European Medicines Agency (EMA). Scientific discussion. Victrelis<sup>®</sup> (boceprevir) [Internet]. Londres: EMA; 2011 [consultado 25.02.2015]. Procedure number: EMA/CHMP/314280/2011. URL: [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)
13. European Medicines Agency (EMA). Scientific discussion. Incivo<sup>®</sup> (telaprevir) [Internet]. Londres: EMA; 2011 [consultado 25.02.2015]. Procedure number: EMA/CHMP/475470/2012 -II/0002 URL: [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)

14. World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infections. April 2014 [Internet]. Geneva: WHO; 2014 [consultado 27.02.2015]. URL: [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)
15. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de consenso del Grupo de Estudio de Hepatitis víricas (GEHEP) de la SEIMC sobre el tratamiento de la hepatitis C [Internet]. 2014 [consultado 27.02.2015]. URL: <http://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2014-TratamientodelaHepatitisC.pdf>
16. American Association for the study of liver diseases (AASLD). Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. [Internet]. Massachusetts: AASLD; 2011 [consultado 27.02.2015]. URL: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>
17. Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol*. 2015;29:19-34.
18. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [Internet]. Barcelona: The Cochrane Collaboration; 2011 [consultado 10.03.2015]. URL: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
19. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;15:7-10.
20. Vallvé C, Artés M, Cobo E, grupo TREND. Estudios de intervención no aleatorizados (TREND). *Med Clin*. 2005;125:38-42.
21. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Daklinza® [Internet]. Londres: EMA; 2014 [consultado 27.02.2015]. URL: [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)
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Holkira (Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir with Dasabuvir) and Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir) for Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence. Rapid response report: summary with critical appraisal* [Internet]. Ottawa: CADTH; 2015 [consultado 10.03.2015]. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/jan-2015/RC0632%20Holkira%20and%20Harvoni%20Final.pdf>
23. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). *EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary. Final version* [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. October 2011 [consultado 10.03.2015]. URL: [http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA\\_adptation\\_toolkit\\_2011%20version%205.pdf](http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011%20version%205.pdf)
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Proposed Health Technology Appraisal - Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without dasabuvir for treating chronic hepatitis C: Final scope* [Internet]. Londres: NICE; 2015 [consultado 10.03.2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag483/documents/hepatitis-c-chronic-ombitasvirparitaprevirritonavir-with-or-without-dasabuvir-final-scope2>
25. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97 % and 100 % sustained virologic

- response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147:359-65.
26. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983-92.
  27. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594-603.
  28. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1604-14.
  29. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1973-82.
  30. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1. A randomized trial. *JAMA*. 2015;313:1223-31.
  31. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R, et al. An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. *N Engl J Med*. 2014;371:2375-82.
  32. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Viekirax<sup>®</sup> [Internet]. Londres: EMA; 2015 [consultado 27.02.2015] URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003839/WC500183997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf)
  33. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med*. 2014;370:222-32.
  34. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Section 7: Forming guideline recommendations; 2011 [consultado 30.03.2015]; [2 p.]. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section7.html>

## 7. Anexos

### Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>18</sup>

Dominios	Estudio TURQUOISE I
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 <sup>a</sup>
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo <sup>a</sup>
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
<p>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<sup>18</sup>.</p> <p><sup>a</sup> El diseño fue abierto, sin embargo, se considera que es poco probable que ello haya influenciado en los resultados de eficacia.</p>	

**Listado de comprobación para evaluar la calidad metodológica de revisiones sistemáticas: AMSTAR<sup>19</sup>**

1. ¿Se brindó un diseño a priori?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
2. ¿Hubo selección de estudios y extracción de datos por duplicado?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
3. ¿Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
4. ¿Se usó el estado de publicación (ej. literatura gris) como un criterio de inclusión?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
6. ¿Fueron suministradas las características de los estudios incluidos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
7. ¿Fue valorada y documentada la calidad científica de los estudios incluidos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
8. ¿Fue usada apropiadamente la calidad científica de los estudios incluidos para formular las conclusiones?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
9. ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
10. ¿Fue valorada la probabilidad de sesgo de publicación?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
11. ¿Fue incluido el conflicto de intereses?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable

Escala TREND para la evaluación crítica de los estudios de intervención no aleatorizados<sup>20</sup>

<b>Questionario TREND.</b> Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados.	
<b>N</b>	<b>Descripción</b>
<b>Título y resumen</b>	1 Información sobre el procedimiento de asignación de las intervenciones. Resumen estructurado. Información de la población objetivo y de la estudiada. Antecedentes científicos y justificación del método empleado
<b>Introducción</b> <b>Antecedentes</b>	2 Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento
<b>Métodos</b>	3 Criterios de selección de participantes, incluidos criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (ejemplo: ciudades, clínicas, sujetos).
<b>Participantes</b>	Métodos de reclutamiento (ejemplo: derivación, selección propia), incluido el método de muestreo si se utilizó un plan sistemático de muestreo. Lugares e instalaciones en que se efectuó el registro de datos.
<b>Intervenciones</b>	4 Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se las administró, incluyendo específicamente: elemento/sustancia; ¿qué fue lo que se administró? Método de administración: ¿cómo se administró el elemento o la sustancia? Unidad de administración: ¿cómo agrupó a los sujetos durante el proceso de administración? ¿quién administró la intervención? Instalaciones en las que se administró la intervención Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propuso? ¿Cuánto tiempo se propuso que duraran? Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad? Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (ejemplo: incentivos)
<b>Objetivos</b>	5 Objetivos específicos e hipótesis

		Variables principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas.
<b>Variab</b>	6	Métodos utilizados para registrar los datos y todos los métodos utilizados para mejorar la calidad de las determinaciones. Información sobre el empleo de instrumentos validados, tales como pruebas psicométricas o biométricas
<b>Tamaño muestral</b>	7	Forma de determinar el tamaño muestral y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio
<b>Método de asignación</b>	8	Unidad de asignación (si la unidad que se asigna a cada alternativa en comparación es un individuo, grupo o comunidad). Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la información sobre cualquier criterio de exclusión. Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria
<b>Enmascaramiento</b>	9	Especificación de si los participantes, los que administraron la intervención y los que valoraron los resultados desconocían o no la asignación de los participantes a las alternativas estudiadas. En caso afirmativo, información acerca de cómo se cumplió el anonimato y las medidas utilizadas para verificarlo.
<b>Unidad de análisis</b>	10	Descripción de la unidad más pequeña analizada para valorar los efectos de la intervención. Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para controlar esta diferencia
<b>Métodos estadísticos</b>	11	Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales, incluidas las técnicas más sofisticadas de análisis de datos. Métodos estadísticos utilizados para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados. Métodos para gestionar los valores faltantes y, si se incluyen, determinar sus valores. Programas estadísticos utilizados.
<b>Resultados</b>		Flujo de participantes en las diferentes etapas del

<b>Flujo de Participantes</b>	1 2	<p>estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama)</p> <p>Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio</p> <p>Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio</p> <p>Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas</p> <p>Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento)</p> <p>Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada</p> <p>Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos</p>
<b>Reclutamiento</b>	1 3	<p>Fechas correspondientes a los períodos de reclutamiento y de seguimiento</p>
<b>Datos basales</b>	1 4	<p>Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio.</p> <p>Comparación de los datos basales de las pérdidas de seguimiento y de los participantes que completaron el estudio, en conjunto y según las alternativas estudiadas. Comparaciones entre los datos basales de la población estudiada y de la población diana</p>
<b>Datos basales, equivalencia</b>	1 5	<p>Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales</p>
<b>Análisis cuantitativo</b>	1 6	<p>Número de participantes (denominador) incluidos en el análisis de cada alternativa del estudio especialmente cuando los denominadores cambian en diferentes resultados; exposición de los resultados en cifras absolutas cuando sea posible</p>
<b>Resultados y tendencias</b>	1 7	<p>Indicación de si la estrategia del análisis se basa en la «intención de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo</p> <p>Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto (efect size) y un intervalo</p>

		de confianza para indicar la precisión de su estimación
		Inclusión de los resultados no modificados o negativos
		Inclusión de los resultados obtenidos en la comprobación de los mecanismos causales que se supone que explican el efecto de la intervención, en caso de que existan
<b>Análisis secundarios</b>	1 8	Resumen de otros análisis efectuados, incluidos análisis de subgrupos o análisis restringidos indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio
<b>Acontecimientos adversos</b>	1 9	Resumen de todos los acontecimientos adversos importantes o de los efectos no esperados en cada alternativa del estudio (medidas adoptadas, estimación del tamaño del efecto e intervalos de confianza)
<b>Discusión</b>		Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, imprecisión de las determinaciones, análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio
<b>Interpretación</b>	2 0	Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos
		Discusión de la investigación: programática, o implicaciones prácticas
<b>Extrapolación</b>	2 1	Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando: población estudiada, características de la intervención, duración del seguimiento, incentivos, proporción de cumplimiento, lugares e instalaciones específicas que han participado en el estudio, y otros aspectos relacionados con este contexto
<b>Evidencias en conjunto</b>	2 2	Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general.

Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN<sup>34</sup>

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.