

Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada	2
2. Descripción de la enfermedad.....	3
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	4
4. Evaluación de la eficacia y seguridad	5
5. Puntos clave.....	21
6. Referencias	22
7. Anexos	24

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de evidencias 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

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.	Sofosbuvir. Sovaldi®. J05AB.
Mecanismo de acción	Inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del virus de la hepatitis C (VHC), que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena.
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en adultos, en combinación con otros medicamentos. <i>(European Medicines Agency (EMA), 5/02/14¹).</i>
Posología recomendada	400 mg una vez al día, acompañado de alimentos.
Vía de administración	Vía oral.
Presentación	400 mg comprimidos recubiertos con película.
Titular de la autorización de comercialización	Gilead Sciences International Ltd.

2. Descripción de la enfermedad

La infección por el VHC es un problema grave de salud en el mundo occidental, donde las tasas de pacientes con infección crónica oscilan, en la mayoría de los países, entre el 1,5 y el 3%. El tratamiento estándar de la infección, con la combinación de interferón pegilado α -2a ó α -2b (PEG) y ribavirina (RBV), consigue curar aproximadamente al 50% de los pacientes infectados por el genotipo 1 del virus, que es el más frecuente (75% de los pacientes infectados)².

Entre el 60-80% de los pacientes infectados con VHC se convierten en portadores crónicos. En el 20-30% de los pacientes con hepatitis C crónica, la enfermedad progresa a cirrosis transcurridos 20 años del inicio de la infección; entre el 5-10% de los pacientes desarrolla enfermedad hepática terminal y el 4-8% fallece por causas relacionadas con la enfermedad hepática. En pacientes con cirrosis, el riesgo de descompensación hepática es aproximadamente del 15-20% y el riesgo de carcinoma hepatocelular es del 10%³.

La capacidad para predecir los resultados del tratamiento es importante en el manejo de la hepatitis crónica. El genotipo del VHC está bien establecido como predictor de la respuesta al tratamiento. Otros factores del huésped y virales que han sido identificados como factores predictivos de una pobre respuesta a la terapia son: los altos niveles de ARN del VHC, la fibrosis hepática avanzada, la edad, la obesidad y la raza negra⁴.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Hasta 2011, la combinación de interferón pegilado-alfa y ribavirina ha sido el tratamiento aprobado para la HCC. Con este régimen, los pacientes infectados por VHC genotipo 1 conseguían tasas de respuesta viral sostenida (RVS) de aproximadamente el 40% en América del Norte y del 50% en Europa Occidental. En pacientes infectados por VHC con genotipos 2, 3, 5 y 6 se han conseguido tasas de RVS más altas e intermedias en el caso de los pacientes infectados por VHC genotipo 4⁵.

En 2011, telaprevir y boceprevir fueron autorizados para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1. Ambos son agente antivirales directos (AAD) de primera generación que actúan sobre la serín-proteasa NS3/4A del VHC y se deben administrar en combinación con PEG y RBV. Estos regímenes de triple terapia han demostrados ser efectivos para el tratamiento de pacientes *naïve* y pretratados, consiguiendo una tasa de curación del 75% en los primeros y cerca del 50% en los segundos⁵.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en: *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 las páginas web de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y en la página web de la EMA, para localización del *European Public Assessment Report* (EPAR).

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

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

Población	Pacientes adultos con hepatitis C crónica genotipos 1-6 con tratamiento previo.
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir combinado con peginterferón alfa y ribavirina. • Sofosbuvir combinado con ribavirina.
Comparador(es) más apropiado(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Peginterferón alfa con ribavirina (genotipos 1-6). • Telaprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (sólo en genotipo 1). • Boceprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (sólo en genotipo 1).
Resultados de eficacia y seguridad	<p>EFICACIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad. • Respuesta viral sostenida. • Tasa de recaída. • Tasa de rebrote viral. • Calidad de vida. <p>SEGURIDAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos del tratamiento. • Retiradas debidas a eventos adversos del tratamiento.
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos pivotales.

Un único evaluador realizó la selección de los artículos, lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios seleccionados se realizó siguiendo la metodología propuesta por la Colaboración Cochrane⁶ en los ensayos clínicos y el cuestionario TREND⁷ en los estudios no aleatorizados.

Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 18 de julio de 2014) un total de 32 artículos (15 en *The Cochrane Library*, 9 en CRD y 8 en MEDLINE).

Se identificaron los siguientes informes de tecnologías sanitarias:

- Un informe de tecnologías emergentes del *Horizong Scanning Centre*. “*Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection with compensated liver disease*”. Septiembre 2012⁸.

No se incluye en el presente informe por no detallar resultados, sino únicamente el diseño de los estudios finalizados o en curso.

- Un informe de tecnologías emergentes del *Horizong Scanning Centre*. “*Sofosbuvir with ledipasvir for hepatitis C, genotype 1*”. Agosto 2013⁹.

No se incluye en el presente informe por evaluar la asociación de sofosbuvir y ledipasvir, que no es la intervención que nos ocupa.

- Un resumen de un informe de tecnologías emergentes en curso. “*Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection (ID654)*”. Febrero 2014. Su publicación se prevé para mayo de 2015¹⁰.
- Un informe del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*. “*Sofosbuvir- Benefit assesment according to §35a Social Code Book V*”. Abril 2014¹¹.

A continuación se realiza un breve resumen del mismo y sus principales conclusiones.

- Un informe de Respuesta Rápida de la CADTH. “*Re-treatment with Direct Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Genotype 1: Emerging Evidence of Clinical Effectiveness and Safety*”. Abril 2014¹².

A continuación se realiza un breve resumen del mismo y sus principales conclusiones.

- Un informe de Respuesta Rápida de la CADTH. “*Direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1 in select populations: emerging evidence of clinical effectiveness and safety*”. Abril 2014¹³.

No se incluye en el presente informe por evaluar sofosbuvir en pacientes coinfectados y trasplantados, que no es la población que nos ocupa.

- Un informe de tecnologías emergentes del *Horizong Scanning Centre*. “*Daclatasvir and sofosbuvir (Sovaldi) with and without ribavirin for chronic hepatitis C infection*”. Abril 2014¹⁴.

No se incluye en el presente informe por evaluar la asociación de sofosbuvir y daclatasvir, que no es la intervención que nos ocupa.

Por otra parte, en el NICE y en la CADTH (fecha de la búsqueda: 18 de julio de 2014) se localizaron:

- Un primer borrador del NICE. “*Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C*”¹⁵.

A continuación se realiza un breve resumen del mismo y sus principales conclusiones.

- Un cronograma de trabajo de la CADTH para la evaluación de sofosbuvir¹⁶.
- Un primer borrador de informe de la CADTH. “*Direct Acting Antiviral Agents for Chronic Hepatitis C Genotype 1*”. Junio 2014¹⁷.

A continuación se realiza un breve resumen del mismo y sus principales conclusiones.

Finalmente, a partir del EPAR, se obtuvieron los siguientes ECA pivotaes:

Tabla 3. Principales ECA pivotaes.

Genotipo	ECA
2,3	FUSION (fase III) ¹⁸ VALENCE (fase III) ^{19 (a)} POSITRON (fase III) ^{18 (a)} LONESTAR-2 (fase II) ¹
1	- (b)
a) Los ensayos VALENCE y POSITRON incluyeron tanto pacientes <i>naïve</i> como pretratados. b) El ensayo fase II ELECTRON se ha excluido porque sólo incluyó 10 pacientes infectados por VHC genotipo 1 pretratados.	

- Informes de evaluación de tecnologías sanitarias

Informe del IQWiG: “Sofosbuvir- Benefit assesment according to §35a Social Code Book V”¹¹.

En este documento, IQWiG valora el posible beneficio de sofosbuvir en comparación con la terapia estándar en pacientes adultos con HCC. Dicha valoración está basada en la información presentada por la el laboratorio fabricante.

La agencia de evaluación ha considerado que no hay análisis adecuados para poder valorar dicho beneficio, salvo en el caso de pacientes *naïve* con VHC genotipo 2, que sí dispone de un estudio comparativo directo (FISSION).

Por tanto, y respecto a la eficacia y seguridad de sofosbuvir en pacientes pretratados, IQWiG concluye que no se ha demostrado el valor añadido de sofosbuvir frente a la terapia estándar.

Informe de Respuesta Rápida de la CADTH: “Re-treatment with Direct Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Genotype 1: Emerging Evidence of Clinical Effectiveness and Safety”¹².

En este informe, la CADTH realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos (*The Cochrane Library*, CRD, EMBASE, Pubmed) y en distintas páginas web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Su objetivo fue encontrar la evidencia emergente disponible sobre la eficacia y seguridad de boceprevir, telaprevir, simeprevir o sofosbuvir añadidos a PEG y RBV en pacientes con VHC genotipo 1 que han tenido una respuesta inadecuada a un AAD añadido a PEG y RBV. La selección de estudios se limitó a abstracts de congresos.

No se identificaron abstracts de congresos acerca de la eficacia y seguridad de boceprevir, telaprevir, simeprevir o sofosbuvir añadidos a PEG y RBV en pacientes con VHC genotipo 1 que han tenido una respuesta inadecuada a un AAD añadido a PEG y RBV, por lo que no establece ninguna conclusión al respecto.

Informe del NICE: “Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C”^{15,20}.

NICE ha emitido una serie de recomendaciones iniciales sobre el uso de sofosbuvir en HCC y un primer borrador de informe de evaluación del fármaco, en base a la revisión de la evidencia presentada por el laboratorio fabricante y a la opinión de expertos en la materia. Las recomendaciones preliminares del Comité de Evaluación son:

- No recomendar el uso de sofosbuvir bajo la autorización de comercialización obtenida para el tratamiento de la HCC en adultos.
- Obtener los análisis adicionales solicitados por el NICE al fabricante respecto a la evidencia de sofosbuvir y RBV, con o sin PEG, en comparación con PEG y RBV en pacientes con HCC infectados por VHC genotipos 1 y 3.

En base a los análisis de eficacia y coste-eficacia presentados por el fabricante, el Comité de Evaluación no puede establecer recomendaciones sólidas sobre el uso de sofosbuvir en todos los subgrupos para los que se ha autorizado el fármaco, hasta que no se obtenga información adicional.

Respecto a la evidencia disponible sobre sofosbuvir en el paciente pretratado, NICE destaca los siguientes aspectos:

- Las tasas de RVS obtenidas con el uso de sofosbuvir en pacientes *naïve* con VHC genotipo 2 ó 3, han sido, en general, mejores que las obtenidas en pacientes con tratamientos previos. En base a la ausencia de evidencia en pacientes pretratados infectados por VHC genotipos 1, 4, 5 ó 6, el Comité establece que no puede realizar recomendaciones de uso en este subgrupo.
- La evidencia disponible en pacientes, *naïve* y pretratados, infectados con VHC genotipo 2 ó 3 procede, fundamentalmente, de 4 ensayos clínicos (FISSION, FUSION, POSITRON y VALENCE), de los cuales, únicamente uno (FISSION) realiza una comparación directa entre sofosbuvir y la terapia estándar. Dichos estudios siguieron diferentes diseños e incluyeron un número pequeño de pacientes, por lo que existe cierta incertidumbre en la eficacia de sofosbuvir en esta población.

Informe de la CADTH: “Direct Acting Antiviral Agents for Chronic Hepatitis C Genotype 1”¹⁷.

Este documento se trata de un primer borrador sobre los AAD en HCC publicado por la CADTH, que actualmente se encuentra en fase de consulta abierta. Consiste en una revisión sistemática cuyo objetivo es evaluar los beneficios, riesgos y la relación coste-eficacia de los diferentes regímenes de AAD aprobados en Canadá para pacientes con HCC infectados por VHC genotipo 1.

La búsqueda bibliográfica se realizó en diferentes bases de datos (*The Cochrane Library*, CRD, EMBASE, MEDLINE, Pubmed), mediante términos MesH y palabras clave. También se realizó una búsqueda manual en diferentes páginas web relevantes, entre ellas, páginas web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica y agencias reguladoras.

Los criterios de selección de los estudios fueron: pacientes adultos con HCC infectados por VHC genotipo 1 (población), boceprevir, telaprevir, simeprevir o sofosbuvir en combinación con PEG y RBV (intervención), biterapia (PEG + RBV) o triple terapia (PEG + RBV + AAD) (comparadores) y “RVS”, “fin de tratamiento”, “cambios histológicos”, “recaída”, “calidad de vida”, “insuficiencia hepática”, “carcinoma hepatocelular”, “trasplante de hígado”, “mortalidad”, “eventos adversos” (EA), “EA graves” y “abandonos por EA” (variables). Se incluyeron únicamente estudios experimentales prospectivos publicados.

Se llevó a cabo un metanálisis (MA) en red de comparaciones indirectas de tratamiento, tanto en pacientes pretratados como en pacientes *naïve* para las variables “RVS”, “anemia”, “rash” y “depresión”.

Respecto al objetivo de este informe y, teniendo en cuenta que en el informe descrito sólo se incluyeron pacientes infectados por VHC genotipo 1, no se encontraron ensayos clínicos de sofosbuvir añadido a PEG y RBV en pacientes pretratados, por lo que no se incluyó en el MA y no se pudo establecer ninguna conclusión referente a sofosbuvir en estos pacientes.

- Ensayos clínicos pivotaes

Genotipos 2, 3

Ensayo clínico FUSION¹⁸.

Tabla 4. Principales características del ensayo clínico FUSION¹⁸.

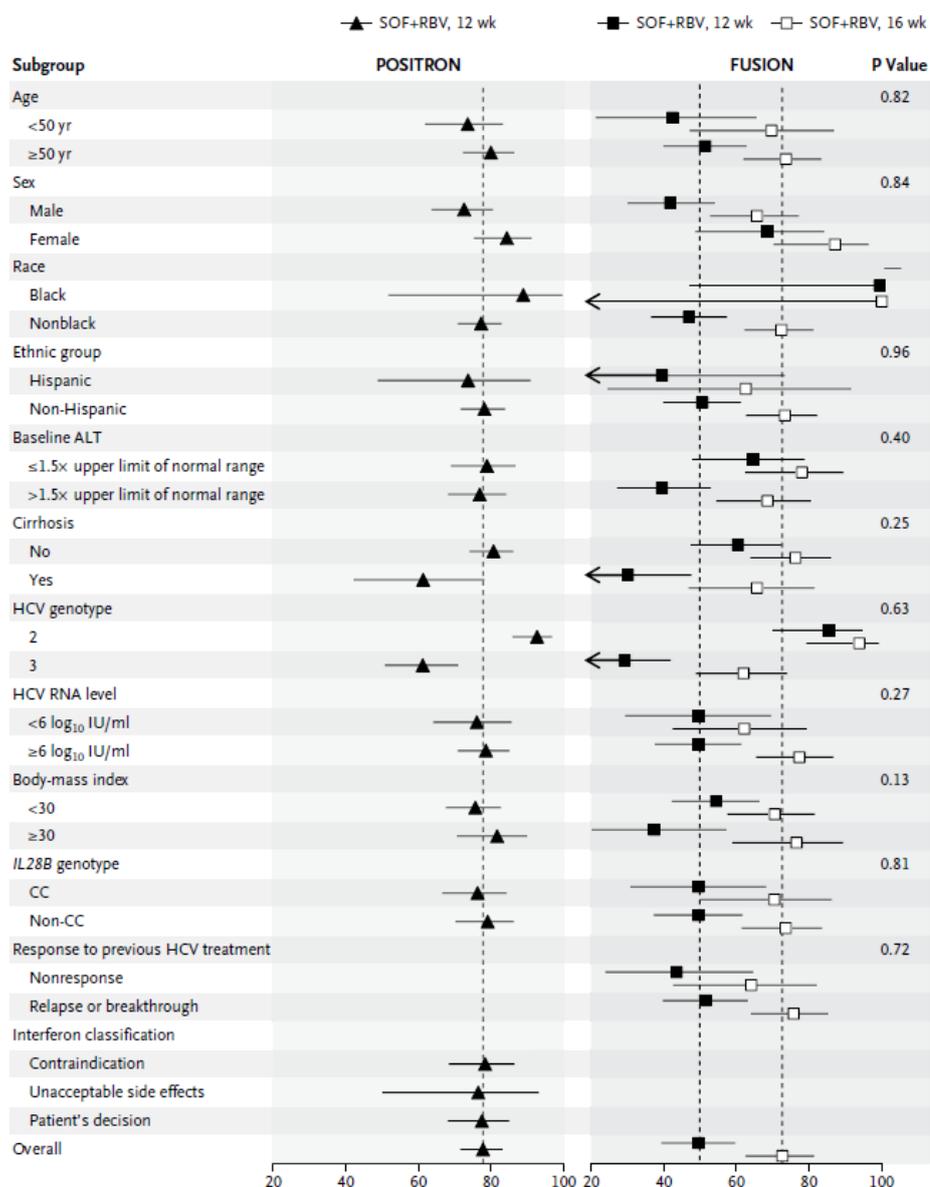
Estudio	Sofosbuvir y ribavirina durante 12 ó 16 semanas en pacientes pretratados con infección por VHC genotipo 2 ó 3.
Diseño	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego. La aleatorización fue estratificada según presencia de cirrosis y genotipo del VHC.
Duración	Reclutamiento de pacientes: de mayo 2012 a julio 2012, con un seguimiento de 24 ó 48 semanas.

Hipótesis	No inferioridad. Se determinó que el reclutamiento de 100 pacientes en cada brazo podría mostrar con una potencia del 97% una mejora en la RVS de al menos un 20%, respecto a una tasa histórica control del 25%* con el régimen con sofosbuvir y una diferencia del 20% (potencia 82%) entre los dos brazos de tratamiento.
Grupo tratamiento (n=103)	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV (<75 kg: 1000 mg/día, ≥75 kg: 1200 mg/día repartido en dos veces al día) durante 12 semanas.
Grupo tratamiento (n=98)	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV (<75 kg: 1000 mg/día, ≥75 kg: 1200 mg/día repartido en dos veces al día) durante 16 semanas.
VARIABLES EVALUADAS	<ul style="list-style-type: none"> - RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal). - Seguridad y tolerabilidad. - RVS durante el tratamiento y a las 4 y 24 semanas de finalizar el tratamiento. - Concentración de ARN circulante del VHC. - Caracterización de la resistencia viral.
Descripción del tipo de análisis	Test de Cochran-Mantel-Haenszel para analizar diferencias entre subgrupos. Se llevó a cabo una regresión logística multivariante para analizar la relación entre la RVS y diferentes factores. Análisis por intención de tratar modificado.
Criterios de inclusión	Infección por VHC genotipo 2 ó 3, posibilidad de determinación de cirrosis y fracaso a tratamiento previo.
Criterios de exclusión	Tratamiento previo con un AAD de la polimerasa NS5B, descompensación hepática actual o previa, mujeres embarazadas o en período de lactancia u hombres con mujeres embarazadas, historia de enfermedad clínica relevante que pueda interferir en el cumplimiento del protocolo y excesiva ingesta de alcohol o abuso de drogas.
Características basales (grupo tratamiento 12 semanas vs 16 semanas).	<p>Edad media: 54 vs 54 años.</p> <p>Índice de masa corporal medio: 28 vs 29 kg/m².</p> <p>Varones: 71% vs 68%.</p> <p>Blancos (85 vs 88%), negros (5 vs 1%), hispanos o latinos (10 vs 8%) asiáticos (7 vs 5%).</p> <p>VHC genotipo 3 (62% vs 64%), genotipo 2 (35% vs 33%).</p> <p>Nivel de ARN-VHC basal > 800.000UI/ml: 78% vs 79%.</p> <p>IL28B genotipo CC (30% vs 31%), CT (51% vs 57%) y TT (18% vs 12%).</p> <p>Cirrosis: 35% vs 33%.</p> <p>No respuesta a tratamiento previo (24% vs 26%), recaída previa (76% vs 74%).</p>
* La FDA estuvo de acuerdo en que el cálculo de los datos históricos de RVS como referencia era complicada en esta población y recomendó un enfoque estadístico simplificado utilizando una tasa del 25%.	

Tabla 5. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico FUSION¹⁸.

	Sofosbuvir + RBV 12 semanas (n=100) ^(a)	Sofosbuvir + RBV 16 semanas (n=95) ^(a)
RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento n (%)	50/100 (50)	69/95 (73)
- Genotipo 2, n (%)		
- No cirrótico	25/26 (96.2)	23/23 (100)
- Cirrótico	6/10 (60)	7/9 (77.8)
- Genotipo 3, n (%)		
- No cirrótico	14/38 (36.8)	25/40 (62.5)
- Cirrótico	5/26 (19.2)	14/23 (60.9)
RVS a las 4 semanas de finalizar el tratamiento n (%)	56/100 (56)	73/95 (77)
Rebote viral durante el tratamiento (n)	0	0
Recaída en pacientes con ARN-VHC<25 UI/ml al final del tratamiento n, (%)		
- Pacientes que completaron el tratamiento	46/99 (46)	26/95 (27)
- Pacientes que no completaron el tratamiento.	1/1 (100)	0
(a) Tras la aleatorización, se secuenció VHC genotipo 1 en 3 pacientes de cada brazo, por lo que se excluyeron de los análisis de eficacia, pero no de los de seguridad.		

Figura 1. Tasa de RVS12 en función de las características basales de los pacientes.



El análisis multivariante mediante regresión logística puso de manifiesto que la infección por VHC genotipo 3, comparada con la del genotipo 2, está asociado a una menor respuesta, tanto con 12 como con 16 semanas de tratamiento. La cirrosis fue asociada con menor tasa de RVS, sobre todo en pacientes con infección por VHC genotipo 3 que recibieron 12 semanas de tratamiento (tabla 4). No se encontraron diferencias en la respuesta entre los grupos según el genotipo de IL28B (CC vs no CC).

Tabla 6. Principales resultados de seguridad del ensayo clínico FUSION¹⁸.

	Sofosbuvir + RBV 12 semanas (n=103)	Sofosbuvir + RBV 16 semanas (n=98)
Abandonos por EA, n (%)	1 (1)	0
EA graves, n (%)	5 (5)	3 (3)
EA frecuentes, n (%)		
- Fatiga	46 (46)	46 (47)
- Nauseas	22 (21)	20 (20)
- Dolor de cabeza	26 (25)	32 (33)
- Insomnio	21 (20)	28 (29)
- Prurito	12 (12)	7 (7)
- Anemia	11 (11)	4 (4)
- Irritabilidad	15 (15)	11 (11)
- Tos	10 (10)	13 (13)
- Diarrea	15 (15)	6 (6)
- Rash	7 (7)	12 (12)
- Artralgia	11 (11)	9 (9)
EA hematológicos, n (%)		
Disminución del nivel de hemoglobina:		
- <10g/dl	10 (10)	5 (5)
- <8.5g/dl	2 (2)	0
Disminución del número de linfocitos:		
- 350—500/mm ³	4 (4)	0
- <350/mm ³	2 (2)	0
Disminución del número de neutrófilos:		
- 500-750/mm ³	1 (1)	0
- <500/mm ³	0	0
Disminución del número de células blancas:		
- 1000-1500/mm ³	1 (1)	0
- <1000/mm ³	0	0
Disminución del número de plaquetas: 25.000-50.000/mm ³	2 (2)	0

Calidad metodológica del ensayo:

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

Ensayo clínico VALENCE¹⁹.

Tabla 7. Principales características del ensayo clínico VALENCE¹⁹.

Estudio	Sofosbuvir y RBV en pacientes <i>naïve</i> y pretratados con infección por VHC genotipos 2 y 3.
Diseño	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La aleatorización se estratificó según tratamiento previo (sí o no) y la presencia o ausencia de cirrosis.
Duración	Reclutamiento de pacientes: de septiembre 2012 a enero 2013. Los pacientes se siguieron durante 24 semanas.
Grupos de tratamiento (n=419)	- Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV (<75 kg: 1000 mg/día, ≥75 kg: 1200 mg/día) durante 12 semanas. - Placebo. NOTA IMPORTANTE: En base a los resultados emergentes de una menor respuesta a sofosbuvir + RBV en los pacientes infectados por VHC genotipo 3, el protocolo fue modificado. Se abrió el ciego, se interrumpió el brazo placebo y de los pacientes en tratamiento: los de genotipo 2 continuaron con sofosbuvir + RBV durante 12 semanas y los de genotipo 3, continuaron hasta 24 semanas.
Hipótesis	Con la enmienda al protocolo, el ensayo se redefinió como un estudio descriptivo, sin hipótesis.
VARIABLES evaluadas	- RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal).
Descripción del tipo de análisis	Descriptivo.
Criterios de inclusión	Pacientes ≥18 años, con VHC genotipos 2 ó 3, con niveles séricos de ARN VHC >10.000 UI/ml durante el <i>screening</i> , <i>naïves</i> o pretratados, con determinación cirrótica, y que usen 2 medidas anticonceptivas durante y 6 meses después del estudio.
Criterios de exclusión	Exposición previa a un agente antiviral directo inhibidor de la NS5B polimerasa, historia previa o actual de enfermedad hepática importante o descompensación hepática, infección por virus de la inmunodeficiencia humana o hepatitis B, carcinoma hepatocelular u otras neoplasias, toma de inmunosupresores o inmunomoduladores, historia de enfermedad o circunstancia que pueda afectar a los resultados del estudio en opinión del investigador.
Características basales	Varones: 60%. Previamente tratados: 58% (30% sin respuesta). Cirrosis: 21%.

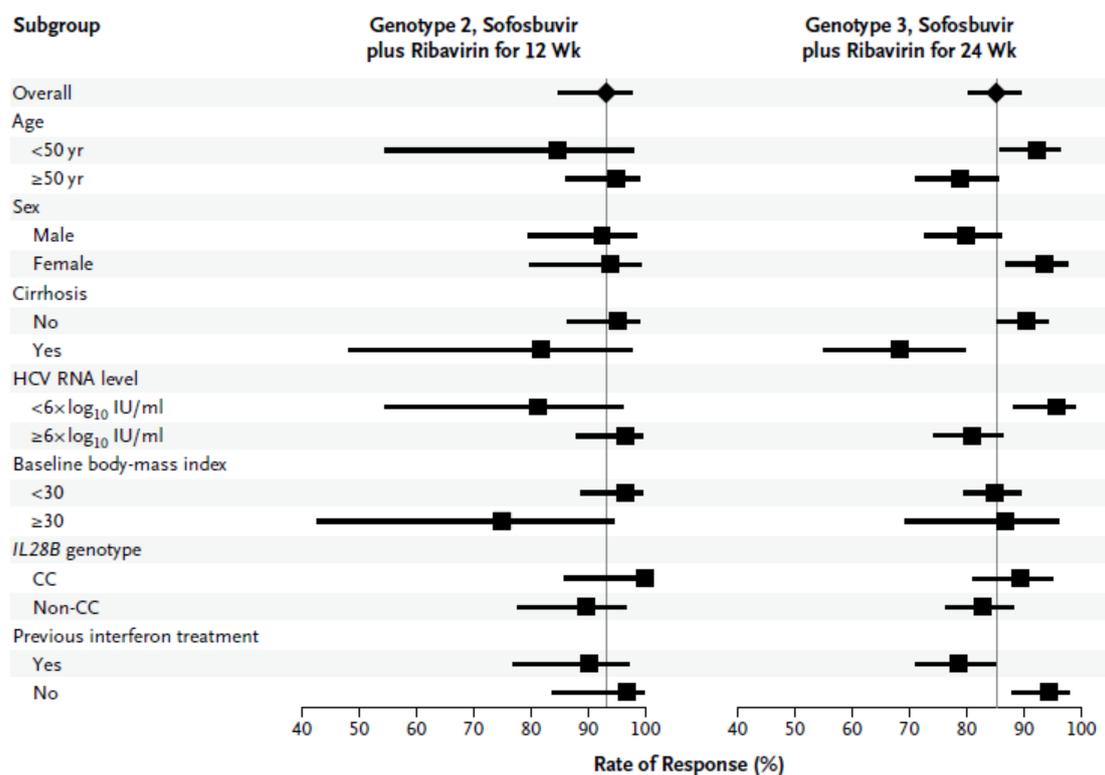
Principales resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico VALENCE¹⁹

Tabla 8. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico VALENCE¹⁹.

Variable	Genotipo 2 Sofosbuvir+RBV durante 12 semanas (n=73)*	Genotipo 3 Sofosbuvir+RBV durante 24 semanas (n=250)*
RVS (ARN VHC<25 IU/ml), n (%)		
- A las 4 semanas de finalizar el tratamiento.	68/73 (93)	218/250 (87)
- A las 12 semanas de finalizar el tratamiento.	68/73 (93)	213/250 (85)
Recaída en pacientes con ARN VHC<25 IU/ml al final del tratamiento, n (%)		
Pacientes que completaron el tratamiento	5/73 (7)	33/250 (13)
Pacientes que no completaron el tratamiento	0	1 (<1)

* Es necesario destacar que los resultados de este estudio proceden tanto de pacientes *naïve* como pretratados. Los resultados respecto al grupo de pacientes que fueron tratados con sofosbuvir y RBV durante 12 semanas han sido excluidos por tratarse de un número pequeño de pacientes (n=11).

Figura 2. RVS12 en función del subgrupo y las características basales.



Los análisis exploratorios pusieron de manifiesto que la tasa de RVS en todos los subgrupos de pacientes con VHC genotipo 2 fue alta. En los pacientes con VHC genotipo 3, varía según se trate de pacientes pretratados o no, y cirróticos o no: en los pacientes *naïve*, la tasa de RVS fue del 92% en los pacientes con cirrosis y del 95% en los pacientes sin cirrosis; y en los pretratados, del 62% y del 87%, respectivamente.

Tabla 9. Principales resultados de seguridad del ensayo clínico VALENCE¹⁹.

Eventos	Genotipo 2 Sofosbuvir+RBV durante 12 semanas (n=84)*	Genotipo 3 Sofosbuvir+RBV durante 24 semanas (n=250)*
Cualquier EA n (%)	72 (86)	229 (92)
Abandonos por EA, n (%)	1(1)	1 (<1)
EA graves, n (%)	0	10 (4)
EA frecuentes, n (%)		
- Dolor de cabeza	24 (29)	74 (30)
- Fatiga	19 (23)	75 (30)
- Prurito	20 (24)	67 (27)
- Astenia	21 (25)	53 (21)
- Náuseas	26 (31)	33 (13)
- Insomnio	9 (11)	41 (16)
- Nasofaringitis	4 (5)	36 (14)
- Sequedad de piel	8 (10)	31 (12)
- Disnea	12 (14)	27 (11)
- Tos	8 (10)	27 (11)
- Diarrea	4 (5)	30 (12)
- Artralgia	3 (4)	25 (10)
- Irritabilidad	4 (5)	26 (10)
Eventos hematológicos, n (%)		
Disminución del nivel de hemoglobina:		
- <10 g/dl	5 (6)	15 (6)
- <8,5 g/dl	1 (1)	1 (<1)
Disminución del recuento linfocitario 350-500/mm ³	1 (1)	5 (2)
Disminución del recuento de neutrófilos 500-750/mm ³	1 (1)	0
Recuento plaquetario <50.000/mm ³	0	3 (1)
Disminución del recuento de células blancas 1000-1500/mm ³	0	0
* Es necesario destacar que los resultados de este estudio provienen tanto de pacientes <i>naïve</i> como pretratados.		

Calidad metodológica del ensayo:

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

Ensayo clínico POSITRON¹⁸.

Tabla 10. Principales características del ensayo clínico POSITRON¹⁸.

Estudio	Sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas en pacientes que no toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón.
Diseño	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La aleatorización fue estratificada según la presencia de cirrosis.
Duración	Reclutamiento de pacientes: de marzo de 2012 a mayo de 2012.
Hipótesis	Se determinó que el reclutamiento de 180 pacientes en el grupo de sofosbuvir y 60 en el de placebo podría mostrar con una potencia del 99% una diferencia en la RVS del 40%.
Grupo tratamiento (n=207)	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV (<75 kg: 1000 mg/día, ≥75 kg: 1200 mg/día repartido en dos veces al día) durante 12 semanas.
Grupo tratamiento (n=71)	Placebo.
Variables evaluadas	<ul style="list-style-type: none"> - RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal). - Eventos adversos que conlleven abandono del fármaco (variable principal). - RVS durante el tratamiento y a las 4 y 24 semanas de finalizar el tratamiento. - Tasa de rebrote viral y recaídas.
Criterios de inclusión	Infección por VHC genotipo 2 ó 3, posibilidad de determinación de cirrosis y pacientes que no toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón.
Criterios de exclusión	Tratamiento previo con un AAD de la polimerasa NS5B, descompensación hepática actual o previa, mujeres embarazadas o en período de lactancia u hombres con mujeres embarazadas, historia de enfermedad clínica relevante que pueda interferir en el cumplimiento del protocolo y excesiva ingesta de alcohol o abuso de drogas.

Características basales (grupo tratamiento vs grupo control)	<p>Edad media: 52 vs 52 años. Índice de masa corporal medio: 28 vs 28 kg/m². Varones: 57% vs 48%. Blancos (91% vs 93%), negros (4% vs 6%), hispanos o latinos (9% vs 15%) asiáticos (3% vs 1%). VHC genotipo 2 (53% vs 48%), genotipo 3 (47% vs 52%). Nivel de ARN-VHC basal > 800.000UI/ml: 72% vs 77%. IL28B genotipo CC (47% vs 41%), CT (41% vs 51%) y TT (13% vs 8%). Cirrosis: 15% vs 18%. Pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Con EA a interferón: 8% vs 11%. - Con contraindicación a interferón: 43% vs 46%. - Decisión del paciente de no recibir interferón: 49% vs 42%. <p>No respuesta a tratamiento previo (1% vs 3%), recaída previa (5% vs 6%).</p>
---	--

Es importante destacar que en base a las características basales de los pacientes, los resultados de este ensayo proceden fundamentalmente de pacientes *naïve*, por lo que hay que tenerlo en cuenta a la hora de extrapolar dichos resultados. Dada la baja inclusión de pacientes pretratados en este ensayo y puesto que no se disponen de resultados específicos para este subgrupo, no se detallan los principales resultados de eficacia y seguridad del ensayo POSITRON en este informe de síntesis de la evidencia.

Ensayo clínico LONESTAR-2 (no publicado)¹.

No existen aún datos publicados de los resultados finales del ensayo clínico LONESTAR-2. No obstante, se han identificado resultados preliminares a través del EPAR¹.

Tabla 11. Principales características del ensayo clínico LONESTAR-2¹.

Estudio	Sofosbuvir en combinación con PEG y RBV durante 12 semanas en pacientes pretratados con infección crónica por VHC genotipo 2 ó 3.
Diseño	Fase II, multicéntrico, abierto, de un solo brazo.
Duración	Fecha de inicio y fin del estudio: febrero 2013 a diciembre 2013.
Grupo tratamiento (n=47)	Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV (<75 kg: 1000 mg/día ≥75 kg: 1200 mg/día) + PEG (180 mcg/semana) durante 12 semanas.
Variables evaluadas	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas (RVS12) (variable principal). - Incidencia de eventos adversos que conllevan abandono (variable principal). - Respuesta virológica sostenida a las 4 y 24 semanas. - Tasa de rebrote viral. - Tasa de recaídas.
Criterios de inclusión	Infección por VHC genotipo 2 ó 3, posibilidad de determinación de cirrosis y tratamiento previo.

Criterios de exclusión	Tratamiento previo con un AAD de la polimerasa NS5B, descompensación hepática actual o previa, mujeres embarazadas o en período de lactancia u hombres con mujeres embarazadas, historia de enfermedad clínica relevante que pueda interferir en el cumplimiento del protocolo y excesiva ingesta de alcohol o abuso de drogas.
-------------------------------	---

Principales resultados de eficacia del ensayo clínico LONESTAR-2¹.

Tabla 12. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico LONESTAR-2¹.

Variable	Genotipo 2 (n=23)	Genotipo 3 (n=24)
RVS12 global	96% (22/23)	83% (20/24)
- No cirrótico	100% (9/9)	83% (10/12)
- Cirrótico	93% (13/14)	83% (10/12)

Calidad metodológica del ensayo:

Con la información disponible, no es posible evaluar el riesgo de sesgo en la realización de este ensayo.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia

En el ensayo FUSION¹⁸ la comparación se realiza entre dos duraciones diferentes del mismo tratamiento (sofosbuvir y ribavirina durante 12 ó 16 semanas) en pacientes que ya han sido tratados para la infección por VHC genotipo 2 ó 3. Aunque actualmente no hay ningún fármaco aprobado para el tratamiento de los pacientes que no responden a la terapia con interferón (VHC genotipo 2 ó 3), el retratamiento con interferón y ribavirina durante 48 semanas es una práctica a considerar en estos casos⁵. Para evaluar el objetivo principal (mejora en la RVS a las 12 semanas de fin de tratamiento), se podría haber empleado el retratamiento como comparador.

Respecto a la variable principal utilizada, la RVS a las 24 semanas ha demostrado asociarse con curación definitiva de la infección por VHC en el 99% de los casos²¹. El uso de la RVS a las 12 semanas después de finalizar el tratamiento ha sido también aceptado por las agencias reguladoras como variable principal, dado que su concordancia con la RVS a las 24 semanas es del 99%²².

No obstante, y a pesar de que la RVS a las 24 semanas se plantea como una de las variables secundarias a obtener, se echan en falta en el estudio la presentación de los resultados respecto a la misma.

En el estudio se realizan análisis de subgrupos (según presencia de cirrosis o no y según infección por VHC genotipo 2 ó 3), que fueron preespecificados antes del mismo, por lo que sus resultados se consideran válidos metodológicamente.

La población incluida en el estudio se corresponde con la población diana a la que iría destinada el fármaco y los grupos de tratamiento estuvieron bien balanceados respecto a las características basales.

El ensayo VALENCE¹⁹, aunque inicialmente se diseña como un ECA, éste es interrumpido y modificado pasando a ser un estudio meramente descriptivo. Por tanto, sus resultados deben interpretarse con cautela.

En el ensayo LONESTAR¹, el tratamiento con sofosbuvir, ribavirina y peginterferón alfa-2a consigue una alta tasa de RVS, sin embargo hay que tener en cuenta que se trata de un ensayo fase II que incluyó únicamente 47 pacientes, por lo que la tasa de RVS puede verse afectada por la selección de pacientes.

5. Puntos clave

No existe evidencia científica del tratamiento con sofosbuvir en pacientes pretratados con infección crónica por VHC genotipo 1, 4, 5 ó 6.

El tratamiento con sofosbuvir y ribavirina en pacientes pretratados con infección crónica por VHC genotipo 2 y 3, durante 12 y 16 semanas, consigue tasas de RVS del 50% y 73%, respectivamente (nivel de evidencia científica 1+) (Anexo II).

Según genotipo, en los pacientes con VHC genotipo 2 el tratamiento con sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas consigue una tasa de RVS bastante superior a los de VHC genotipo 3 (86% y 30%, respectivamente). En el subgrupo de pacientes cirróticos, ambos resultados disminuyen bastante (60% y 19%, respectivamente) (nivel de evidencia científica 1+) (Anexo II).

El tratamiento con sofosbuvir, ribavirina y PEG consigue una alta tasa de RVS en pacientes pretratados, tanto en genotipo 2 (96%), como en genotipo 3 (83%), sin existir apenas diferencias entre pacientes cirróticos y no. Hay que tener en cuenta que estos resultados provienen de un ensayo fase II, en el que número de pacientes no es elevado y la tasa de RVS puede verse afectada por la selección de pacientes. Con la información disponible, en este ensayo no se ha podido valorar la calidad de la evidencia.

El tratamiento con sofosbuvir y ribavirina en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 2 durante 12 semanas consigue una tasa de RVS del 93% y el mismo tratamiento administrado durante 24 semanas en pacientes con genotipo 3, del 85% (nivel de evidencia científica 1-) (Anexo II).

La tasa de eventos adversos graves fue del 5% en pacientes con tratamiento durante 12 semanas y del 3% en pacientes con tratamiento durante 16 semanas. Los efectos adversos más frecuentes fueron: fatiga, náuseas, dolor de cabeza e insomnio (nivel de evidencia científica 1+) (Anexo II).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*¹² (Anexo II).

6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Solvaldi® (sofosbuvir) [Internet]. Londres: EMA; 11/2013 [consultado 29.05.2014]. Procedure number: EMA/002798/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf
2. Bacon B, Gordon S, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeumen S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1207-17.
3. European Medicines Agency (EMA). Incivo telaprevir. Assessment report [Internet]. London: EMA; 19/03/2012 [consultado 29.05.2014]. Incivo - EMEA/H/C/002313 -II/0002. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf
4. Gonzalez SA, Keeffe EB. IL-28B As a predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2011;7:366-73.
5. European Association for Study of Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60:392–420.
6. Centro Cochrane Iberoamericano (trad). Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [actualizado 03.2011, consultado 10.10.2014]. URL: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
7. Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados. *Med Clin*. 2005;125:38-42.
8. Horizong Scanning Centre. Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection with compensated liver disease [Internet]. Birmingham: Horizon Scanning Centre; 2012 [consultado 30.05.2014]. URL: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/sofosbuvir-for-chronic-hepatitis-c-infection-with/>
9. Horizong Scanning Centre. Sofosbuvir with ledipasvir for hepatitis C, genotype 1. [Internet]. Birmingham: Horizon Scanning Centre; 2013 [consultado 30.05.2014]. URL: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/sofosbuvir-with-ledipasvir-for-hepatitis-c-genotype/>
10. Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection (ID654) Health Technology Assessment. [Internet]. Southampton: NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre; 2014 [consultado 29.04.2014]. URL: <http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/136701>
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sofosbuvir – Benefit assessment acc. to §35a Social Code Book V [Internet]. Colonia: IQWiG; 2014 [consultado 18.07.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/A14-05_Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Re-treatment with direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1: emerging evidence of clinical effectiveness and safety [Internet]. Ottawa: CADTH; 2014 [consultado 12.06.2014]. URL: <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/may-2014/RB0672%20DAA%20treatment%20failure%20Final.pdf>

13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1 in select populations: emerging evidence of clinical effectiveness and safety [Internet]. Ottawa: CADTH; 2014 [consultado 12.06.2014]. URL: <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/may-2014/RB0673%20DAAs%20for%20select%20populations%20Final.pdf>
14. Horizont Scanning Centre. Daclatasvir and sofosbuvir (Sovaldi) with and without ribavirin for chronic hepatitis C infection [Internet]. Birmingham: Horizon Scanning Centre; 2014 [consultado 29.04.2014]. URL: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/daclatasvir-and-sofosbuvir-sovaldi-with-and-withou/>
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. [Internet] London: NICE; 2014 [consultado 18.07.2014]. URL: <http://guidance.nice.org.uk/TAG/445>
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common drug review. submission status. Sofosbuvir [Internet]. Ottawa: CADTH; 2014 [consultado 29.04.2014]. URL: [http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_SR0356_TBC_\(Sofosbuvir\).pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_SR0356_TBC_(Sofosbuvir).pdf)
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Direct acting antiviral agents for chronic hepatitis C genotype 1 [Internet]. Ottawa: CADTH; 2014 [consultado 18.07.2014]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR/TR-%20Hep%20C%20draft10_ForStakeholderFeedback.pdf
18. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013;368:1867-77.
19. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014;370:1993-2001.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hepatitis C (chronic) - sofosbuvir: appraisal consultation document information [Internet]. London: NICE; 2014 [consultado 18.07.2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag445/resources/hepatitis-c-chronic-sofosbuvir-appraisal-consultation-document>
21. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology.* 2010;139:1593–1601.
22. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology.* 2010;51:1122–6.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: SIGN, 2014 [consultado 14.10.2014]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>

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 Cochrane⁶.

Ensayo clínico FUSION¹⁹.

Dominios	Referencia: Jacobson IM <i>et al</i> , 2013.
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo (*)
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones⁶.

(*) Los resultados de la RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento (variable secundaria) no están incluidos en la publicación.

Evaluación del riesgo de sesgo de estudios de intervención no aleatorizados: escala TREND⁷.

Ensayo clínico VALENCE²⁰.

Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados.		
	N	Descripción
Título y resumen	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
Introducción	2	Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento
Antecedentes		
Métodos	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).
Participantes		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.
Intervenciones	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)
Objetivos	5	Objetivos específicos e hipótesis
VARIABLES	6	VARIABLES principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas. 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
Tamaño muestral	7	Forma de determinar el tamaño muestral y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio
Método de asignación	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
Enmascaramiento	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.
Unidad de análisis	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
Métodos estadísticos	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.
Resultados		Flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama)
Flujo de Participantes	12	Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento) Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos
Reclutamiento	13	Fechas correspondientes a los períodos de reclutamiento y de seguimiento
Datos basales	14	Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio. 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
Datos basales, equivalencia	15	Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales
Análisis cuantitativo	16	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 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

Resultados y tendencias	17	Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto (effect size) y un intervalo 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
Análisis secundarios	18	Resumen de otros análisis efectuados, incluidos análisis de subgrupos o análisis restringidos indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio
Acontecimientos adversos	19	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)
Discusión		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
Interpretación	20	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
Extrapolación	21	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
Evidencias en conjunto	22	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 SIGN²⁰.

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 sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
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.