

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

**Agentes antivirales directos en
el tratamiento de la hepatitis C
crónica. Evaluación comparada
de eficacia y seguridad**

Informe adaptado

**Direct acting antivirals for the
chronic hepatitis C infection.
Relative assessment of efficacy
and safety**

HTA report adaptation

Executive summary

2016



CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía (AETSA)

Informe adaptado

Agentes antivirales directos en el tratamiento de la hepatitis C crónica. Evaluación comparada de eficacia y seguridad

Direct acting antivirals for the chronic hepatitis C infection. Relative assessment of efficacy and safety



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE SALUD
41020 Sevilla - España (Spain)
Tlf.: +34 955 006 309
e-mail: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Sevilla, mayo de 2016

2016

Agentes antivirales directos en el tratamiento de la hepatitis C crónica. Evaluación comparada de eficacia y seguridad

Informe adaptado

Direct acting antivirals for the chronic hepatitis C infection. Relative assessment of efficacy and safety

HTA report adaptation

Autores: Ruth Ubago Pérez, Teresa Molina López

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE SALUD

JUNTA DE ANDALUCÍA

Fecha: mayo de 2016

Ubago Pérez, Ruth

Agentes antivirales directos en el tratamiento de la hepatitis C crónica. Evaluación comparada de eficacia y seguridad. Ruth Ubago Pérez, Teresa Molina López. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2016.

121 p. 21 x 29,7 cm

ISBN: 978-84-15600-96-1

1. Hepatitis C / Farmacoterapia 2. Antivirales I. Molina López, Teresa II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.aetsa.org

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España - Spain

ISBN: 978-84-15600-96-1

Autoría y colaboraciones

Grupo elaborador

Equipo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)

Ruth Ubago Pérez. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Teresa Molina López. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Revisión interna

M^a Auxiliadora Castillo Muñoz. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Coordinación y Dirección

Teresa Molina López. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Fecha de finalización: mayo de 2016.

Contribución de los autores:

TML ha intervenido en la planificación, supervisión y coordinación del proyecto.

RUP ha llevado a cabo el planteamiento de la pregunta de investigación y la búsqueda exploratoria. Ha establecido la metodología de la evaluación de eficacia y seguridad y ha realizado la selección de informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Ha realizado la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, extracción de datos, síntesis e interpretación de los resultados y establecimiento de las conclusiones del informe. Se ha encargado de la preparación de la primera versión del informe así como de la incorporación de las modificaciones derivadas de la revisión interna.

Los autores han revisado y aprobado el informe final.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Abreviaturas y Siglas	10
Resumen ejecutivo	11
Executive summary	15
Justificación.....	19
Objetivos.....	20
Metodología.....	21
Metodología de adaptación.....	21
Resultados.....	23
Guía de lectura	24
Informe adaptado de EUnetHTA.....	26
Pregunta de investigación	26
Introducción.....	27
Nuevos tratamientos para la hepatitis C crónica.....	27
Descripción de la tecnología	28
Descripción del problema de salud.....	31
Metodología.....	33
Resultados.....	34
Discusión/Conclusión.....	45
Informe adaptado de la CADTH	47
Metodología.....	47
Resultados de la revisión sistemática	51
Resultados de eficacia: RVS12.....	54
Resultados de seguridad.....	88
Discusión	100
Conclusiones e implicaciones para la toma de decisiones.....	107
Contextualización	109
Conclusiones	111
Referencias	114
Anexos	115
Anexo I. Preguntas incluidas en la herramienta EUnetHTA para la adaptación de informes de ETS	115
Anexo II. Evaluación de la calidad metodológica de los informes de ETS	119
Anexo III. Evaluación de la aplicabilidad de la evidencia incluida en los informes de ETS.....	121

Abreviaturas y Siglas

AAD: agente antiviral directo
AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
ASU: asunaprevir
BEC: beclabuvir
BOC: boceprevir
CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
DAS: dasabuvir
DCV: daclatasvir
EA: evento adverso
ECA: ensayo clínico aleatorizado
EINA: estudio de intervención no aleatorizado
ELB: elbasvir
EMA: *European Medicines Agency*
EPAR: *European Public Assessment Report*
ETS: evaluación de tecnologías sanitarias
EUnetHTA: *European network for Health Technology Assessment*
FDA: *Food and Drug Administration*
GRZ: grazoprevir
HCC: hepatitis C crónica
LDV: ledipasvir
NMA: *Network Meta Analysis*
OMB: ombitasvir
PAR: paritaprevir
PEG: interferón pegilado
PICO (D): *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, (Study Design)*
RBV: ribavirina
RIT: ritonavir
RVS: respuesta viral sostenida
SCI: *Science Citation Index*
SMV: simeprevir
SOF: sofosbuvir
TGR: terapia guiada por respuesta
TVR: telaprevir
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
VHB: virus de la hepatitis B
VHC: virus de la hepatitis C

Resumen ejecutivo

Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad comparada de los agentes antivirales directos libres de interferón: sofosbuvir más ribavirina, sofosbuvir más simeprevir, sofosbuvir más daclatasvir, sofosbuvir más ledipasvir, ombitasvir más paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir (asociados o no a ribavirina) en el tratamiento de pacientes adultos *naïve* y previamente tratados, con hepatitis C crónica mono infectados por los genotipos del 1 al 6 del virus de la hepatitis (VHC).

Metodología

Inicialmente se realizó una búsqueda bibliográfica preliminar manual (4 de febrero de 2016) con el objetivo de identificar informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) que pudiesen responder a la pregunta de investigación y de este modo fueran susceptibles de adaptación.

Se exploraron los sitios web de las principales agencias y organismos nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS). También se exploraron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS [*International Network of Agencies for HTA* (INAHTA)] y del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Los criterios de inclusión de la búsqueda preliminar fueron los siguientes:

- Población: pacientes adultos con hepatitis C crónica (HCC) mono infectados por los genotipos del 1 al 6 del VHC.
- Intervención: agente antiviral directo (AAD) asociado o no a ribavirina (RBV). Los regímenes de interés son aquellos autorizados en Europa durante 2014 y 2015.
- Comparador: agente antiviral directo asociado o no a ribavirina.
- Resultados: de eficacia [respuesta viral sostenida (RVS)] y seguridad (eventos adversos).
- Diseño: informes de ETS.

La selección de los documentos estuvo limitada por idioma (español e inglés) y, por fecha de publicación (años 2015 y 2016). En todas las búsquedas se utilizaron los siguientes términos libres: *hepatitis C chronic* y *antiviral agents*. Un evaluador realizó la selección de los informes, y llevó a cabo la evaluación de la calidad (según la escala AMSTAR), lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

El proceso de adaptación de informes de ETS incluyó los siguientes pasos: comprobar la relevancia de la pregunta enunciada en el informe original para la pregunta del informe a elaborar, identificar la información que es relevante y factible de ser transferible a nuestro entorno, valorar la fiabilidad de la información, identificar los problemas que pueden sucederse cuando la información extraída se transfiera a un informe de ETS local y decidir cómo solucionarlos.

Resultados

A través de la búsqueda exploratoria realizada se identificaron dos informes de ETS susceptibles de adaptación, cuyas preguntas de investigación coincidían con la planteada en nuestro informe.

Uno de ellos fue elaborado por la *European network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) en el entorno europeo y publicado en diciembre de 2015: *Pilot rapid assessment of pharmaceuticals using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Relative effectiveness of new pharmaceuticals for the treatment of chronic hepatitis C* y otro fue realizado por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), en el entorno del sistema sanitario canadiense y publicado en enero de 2016: *Drugs for chronic hepatitis C infection*.

Como resultado del empleo de la herramienta de adaptación se consideró que ambos informes eran susceptibles de adaptación. Se valoró que su contenido era relevante, fiable y con posibilidad de transferencia a nuestro contexto local.

Conclusiones

En relación a la **Eficacia comparada**, mediante la realización de metanálisis en red con metodología bayesiana, variable evaluada **RVS**, se indican los resultados para los principales regímenes de tratamiento evaluados:

Pacientes con infección por **VHC Genotipo 1**:

Pacientes *naïve*:

- Pacientes sin cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF8+LDV8, SOF12+LDV12, DCV12+SOF12, PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 y SIM12+SOF12.
- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+LDV12±RBV12, SIM12+SOF12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.
- No se dispone de evidencia para incorporar al metanálisis el régimen DCV24+SOF24.

Pacientes *pretratados*:

- Pacientes sin cirrosis: Se observan diferencias estadísticamente significativas entre PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 y SOF12+LDV12 a favor del primer régimen. También se observan diferencias estadísticamente significativas entre PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 y SIM12+SOF12 a favor del primer régimen.
- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12, SOF12+LDV12±RBV12, SOF24+LDV24 y SIM12+SOF12.
- No se dispone de evidencia para incorporar al metanálisis el régimen DCV+SOF durante 12 o 24 semanas.

En relación al retratamiento de los pacientes con infección **VHC Genotipo 1** tras **fracaso al tratamiento previo** con un **régimen basado en AAD**, la información disponible es limitada. SOF12+PEG RBV12, SOF+LDV±RBV durante 12 o 24 semanas y SOF24+RBV24 muestran elevadas tasas de RVS en estudios de pacientes con genotipo 1, sin y con cirrosis, que han fracasado al tratamiento previo con AAD-PEG RBV. La evidencia preliminar sugiere que el tratamiento con

SOF12+LDV12 puede asociarse con altas tasas de RVS en pacientes con genotipo 1 previamente tratados sin éxito con SOF+RBV.

Para pacientes con infección **VHC Genotipos 2 a 4** los datos disponibles son limitados.

Pacientes con infección por **VHC Genotipo 2:**

Pacientes *naïve*:

- Para el global de los pacientes no se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+RBV12 y SOF12+ PEG RBV12.

Pacientes pretratados:

- Pacientes sin cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+ PEG RBV12 y SOF12+RBV12.
- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF16+RBV16 y SOF12+RBV12.

Pacientes con infección por **VHC Genotipo 3:**

Pacientes *naïve*:

- Pacientes sin cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24 y DCV12+SOF12.
- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+PEG RBV12 y SOF24+RBV24.
- No se dispone de evidencia para incorporar al metanálisis los regímenes SOF12+PEG RBV12 y DCV24+SOF24±RBV24.

Pacientes pretratados:

- Pacientes sin cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24 y DCV12+SOF12.
- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+PEG RBV12 y SOF24+RBV24.
- No se dispone de evidencia para incorporar al metanálisis el régimen DCV24+SOF24±RBV24.

Pacientes con infección por **VHC Genotipo 4:**

Pacientes *naïve*:

- Pacientes sin cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24, SOF12+RVB12 y PAR/RIT12+OMB12+RBV12.
- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24 y SOF12+RVB12.
- No se dispone de evidencia para incorporar al metanálisis el régimen SOF12+LDV12.
- No se ha buscado evidencia para incorporar al metanálisis el régimen SIM12+SOF12.

Pacientes pretratados:

- Pacientes sin cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24 y SOF12+RVB12. Tampoco entre PAR/RIT12+OMB12+RBV12 y SOF24+RBV24.

- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24 y SOF12+RVB12.
- No se dispone de evidencia para incorporar al metanálisis el régimen SOF12+LDV12.
- No se ha buscado evidencia para incorporar al metanálisis el régimen SIM12+SOF12.

Los datos disponibles para el tratamiento de pacientes con **VHC Genotipos 5 y 6** son insuficientes para realizar metanálisis en red.

En relación a la **SEGURIDAD COMPARADA**, mediante la realización de metanálisis en red con metodología bayesiana, **independientemente del genotipo de VHC**, se indican los resultados para los principales regímenes en los que hay diferencias estadísticamente significativas:

Para el **Rash**:

- **Pacientes naïve**: Los regímenes SOF12+LDV12, y PAR/RIT12+OMB12+DAS12 se asocian de forma estadísticamente significativa con menos *rash* que PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.
- **Pacientes pretratados**: El régimen PAR/RIT12+OMB12+DAS12 se asocia de forma estadísticamente significativa con menos *rash* que PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

Para la **Anemia**:

- **Pacientes naïve**: El régimen SOF12+LDV12 se asocia de forma estadísticamente significativa con menos anemia que PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12.
- **Pacientes pretratados**: Los regímenes SOF12+LDV12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12 se asocian de forma estadísticamente significativa con menos anemia que PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

Para la **Depresión**:

- **Pacientes naïve**: El régimen SOF12+LDV12 se asocia de forma estadísticamente significativa con menos depresión que DCV12+SOF12.
- **Pacientes pretratados**: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

Executive summary

Objective

To assess the relative efficacy and safety of interferon-free direct acting antivirals (DAA): sofosbuvir plus ribavirin, sofosbuvir plus simeprevir, sofosbuvir plus daclatasvir, sofosbuvir plus ledipasvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without dasabuvir (with or without ribavirin), for the treatment of naïve and pretreated patients with chronic hepatitis C (CHC) infection (genotypes 1 through 6).

Methods

First of all, the national and international agencies and institutes of Health Technology Assessment (HTA) were consulted (4th of February 2016) in order to find HTA reports. The search was also conducted in the *International Network of Agencies for HTA* (INAHTA) and *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) web sites.

The study eligibility criteria were:

- Population: Adult patients with confirmed CHC infection (genotypes 1 through 6).
- Interventions: direct acting antiviral with or without ribavirin authorized in Europe before December 2015.
- Comparators: direct acting antiviral with or without ribavirin.
- Outcomes: efficacy [sustained virological response (SVR)] and safety (adverse events).
- Study design: health technology assessment reports.

The EUnetHTA adaptation toolkit was followed with the purpose to assess the report's relevance, reliability and transferability to determine whether the HTA reports found could be adapted to answer our research question in the context of our local setting.

Results

Two HTA reports met the inclusion criteria of this assessment and were susceptible to be adapted.

One of them was a "Rapid relative effectiveness assessment of new pharmaceuticals for the treatment of chronic hepatitis C". This report was a pilot rapid assessment of pharmaceuticals using the HTA Core Model® for rapid relative effectiveness assessment in the EUnetHTA context published in December 2015. The other one "Drugs for chronic hepatitis C infection" was developed by the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) in the context of the Canadian health care system, it was published in January 2016.

By using the adaptation toolkit, both reports were considered relevant to our needs, of high quality and ready to be incorporated into a new framework for an HTA report in our own local setting. Therefore, the reports were adapted.

Conclusions

The conclusions related to the relative efficacy, in terms of **sustained virological response** (based on the results of Bayesian Network Metanalysis), are presented according to genotype subtype, previous treatment and cirrhosis status.

For patients with **genotype 1 hepatitis C virus** (HCV) infection:

Treatment naïve patients:

- Without cirrhosis: There are no significant differences among the following regimens: SOF8+LDV8, SOF12+LDV12, DCV12+SOF12, PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 and SIM12+SOF12.
- With cirrhosis: There are no significant differences between the following regimens: SOF12+LDV12±RBV12, SIM12+SOF12 and PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.
- There is no evidence available to allow analysis of efficacy for the regimen DCV24 + SOF24.

Previously treated patients:

- Without cirrhosis: PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 significantly improves SVR rates over SOF12+LDV12. Moreover PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 significantly improves SVR rates over SIM12+SOF12.
- With cirrhosis: There are no significant differences between the following regimens: PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12, SOF12+LDV12±RBV12, SOF24+LDV24 and SIM12+SOF12.
- There is no evidence available to allow analysis of efficacy for the regimen DCV+ SOF12/24.

Data for the efficacy of treatments for CHC infection in patients previously treated unsuccessfully with DAA+PEG RBV regimens are limited. The regimens SOF12+ PR12, SOF + LDV ± RBV and SOF24 + RBV24 report high SVR rates.

For patients with **genotype 2 HCV infection**:

Treatment naïve patients:

- There are no significant differences between the regimens SOF12+RBV12 and SOF12+ PEG RBV12.

Previously treated patients

- Without cirrhosis: There are no significant differences between the regimens SOF12+RBV12 and SOF12+ PEG RBV12.
- With cirrhosis: There are no significant differences between the regimens SOF16+RBV16 and SOF12+RBV12.

For patients with **genotype 3 HCV infection**:

Treatment naïve patients:

- Without cirrhosis: There are no significant differences between the regimens SOF24+RBV24 and DCV12+SOF12.
- With cirrhosis: There are no significant differences between the regimens SOF12+PEG RBV12 and SOF24+RBV24.

- There is no evidence available to allow analysis of efficacy for the regimens SOF12+PEG RBV12 and DCV24+SOF24±RBV24.

Previously treated patients:

- Without cirrhosis: There are no significant differences between the regimens SOF24+RBV24 and DCV12+SOF12.
- With cirrhosis: There are no significant differences between the regimens SOF12+PEG RBV12 and SOF24+RBV24.
- There is no evidence available to allow analysis of efficacy for the regimen DCV24+SOF24±RBV24.

For patients with **genotype 4 HCV infection:**

Treatment naïve patients:

- Without cirrhosis: There are no significant differences between the regimens: SOF24+RBV24, SOF12+RVB12 and PAR/RIT12+OMB12+RBV12.
- With cirrhosis: There are no significant differences between the regimens: SOF24+RBV24 and SOF12+RVB12.
- There is no evidence available to allow analysis of efficacy for the regimen SOF12+LDV12.
- The regimen SIM12+SOF12 was not considered.

Previously treated patients:

- Without cirrhosis: Neither SOF12+RVB12 nor PAR/RIT12+OMB12+RBV12 are significantly different from SOF24+RBV24.
- With cirrhosis: There are no significant differences between the regimens: SOF24+RBV24 and SOF12+RVB12.
- There is no evidence available to allow analysis of efficacy for the regimen SOF12+LDV12.
- The regimen SIM12+SOF12 was not considered.

The data for **genotype 5 and 6 HCV infections** were insufficient for meta-analysis.

The conclusions related to the relative safety, in terms of rash, anemia and depression (based on the results of Bayesian Network Metanalysis) are presented according to previous treatment.

Regarding **rash**:

- **Treatment naïve patients:** The regimens SOF12+LDV12 and PAR/RIT12+OMB12+DAS12 are associated with significantly lower risks compared to PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.
- **Previously treated patients:** The regimen PAR/RIT12+OMB12+DAS12 is associated with significantly lower risk compared to PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

Regarding **anemia**:

- **Treatment naïve patients:** The regimen SOF12+LDV12 is associated with significantly lower risk compared to PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12.
- **Previously treated patients:** The regimens SOF12+LDV12 and PAR/RIT12+OMB12+DAS12 are associated with significantly lower risks compared to PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

Regarding **depression**:

- **Treatment naive patients:** The regimen SOF12+LDV12 is associated with significantly lower risk compared to DCV12+SOF12.
- **Previously treated patients:** There are no significant differences between the regimens SOF24+RBV24 and PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

Justificación

Tras la comercialización en 2014 y 2015 de los nuevos agentes antivirales directos libres de interferón es necesario y conveniente evaluar la eficacia y seguridad comparada de los distintos fármacos disponibles para el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Objetivos

- Evaluar la eficacia comparada de los agentes antivirales directos libres de interferón: sofosbuvir más ribavirina, sofosbuvir más simeprevir, sofosbuvir más daclatasvir, sofosbuvir más ledipasvir, ombitasvir más paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir (asociados o no a ribavirina) en el tratamiento de pacientes adultos *naïve* y previamente tratados, con hepatitis C crónica mono infectados por los genotipos del 1 al 6 del virus de la hepatitis C.
- Evaluar la seguridad comparada de los agentes antivirales directos libres de interferón: sofosbuvir más ribavirina, sofosbuvir más simeprevir, sofosbuvir más daclatasvir, sofosbuvir más ledipasvir, ombitasvir más paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir (asociados o no a ribavirina) en el tratamiento de pacientes adultos *naïve* y previamente tratados, con hepatitis C crónica mono infectados por los genotipos del 1 al 6 del virus de la hepatitis C.

Metodología

Metodología de adaptación

Búsqueda bibliográfica

Inicialmente se realizó una búsqueda bibliográfica preliminar manual con el objetivo de identificar informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) que pudiesen responder a la pregunta de investigación y de este modo ser susceptibles de adaptación.

Se exploraron los sitios web de las siguientes agencias y organismos nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS): Agencia Catalana de Información de la Salud, Evaluación y Calidad (AQuAS), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NOCK), *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *la Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se exploraron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS [*International Network of Agencies for HTA* (INAHTA)] y del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Criterios de selección

Los criterios de inclusión de la búsqueda preliminar fueron los siguientes:

- Población: pacientes adultos (*naïve* o pretratados) con hepatitis C crónica (HCC) monoinfectados por los genotipos del 1 al 6 del VHC.
- Intervención: agentes antivirales directos libres de interferón: sofosbuvir más ribavirina, sofosbuvir más simeprevir, sofosbuvir más daclatasvir, sofosbuvir más ledipasvir, ombitasvir más paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir (asociados o no a ribavirina). Los regímenes de interés son aquellos autorizados en Europa durante 2014 y 2015.
- Comparador: agentes antivirales directos libres de interferón: sofosbuvir más ribavirina, sofosbuvir más simeprevir, sofosbuvir más daclatasvir, sofosbuvir más ledipasvir, ombitasvir más paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir (asociados o no a ribavirina). Los regímenes de interés son aquellos autorizados en Europa durante 2014 y 2015.
- Resultados: de eficacia [respuesta viral sostenida (RVS)] y seguridad (eventos adversos).
- Diseño: informes de ETS.

La selección de los documentos estuvo limitada por idioma (español e inglés) y, por fecha de publicación (años 2015 y 2016).

En todas las búsquedas se utilizaron los siguientes términos libres: *hepatitis C chronic* y *antiviral agents*.

Selección y lectura crítica de los estudios. Evaluación de la calidad. Extracción y síntesis de resultados.

Un evaluador realizó la selección de los informes, y llevó a cabo la evaluación de la calidad (según la escala AMSTAR, Anexo II), lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

El **proceso de adaptación** incluye los siguientes pasos recogidos en el proceso de evaluación del informe de ETS a adaptar mediante el empleo de la herramienta de EUnetHTA *HTA adaptation toolkit*¹ y en la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias perteneciente a la línea de desarrollo metodológico de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud². Estos son los siguientes: comprobar la relevancia de la pregunta enunciada en el informe original para la pregunta del informe a elaborar, identificar la información que es relevante y factible de ser transferible a nuestro entorno, valorar la fiabilidad de la información, identificar los problemas que pueden sucederse cuando la información extraída se transfiera a un informe de ETS local y decidir cómo solucionarlos.

Dicha herramienta está basada en dos etapas:

El primer paso está basado en ocho preguntas rápidas que permiten al evaluador discernir si un determinado informe es lo suficientemente relevante como para ser adaptado. Las dos primeras permiten por sí mismas continuar con el proceso de evaluación o finalizarlo y las seis restantes requieren consideraciones adicionales para tomar esa decisión. El segundo paso consiste en una evaluación en mayor profundidad de cada uno de los dominios o secciones que pueden establecerse en un informe mediante el empleo de la herramienta principal. Hay preguntas relativas a las secciones: uso de la tecnología, eficacia, seguridad, evaluación económica y aspectos organizativos. Actualmente la herramienta no es útil para adaptar información sobre elementos legales, sociales o éticos.

La información detallada de ambas etapas se encuentra disponible en el Anexo I del presente documento.

Resultados

A través de la búsqueda exploratoria realizada el 4 de febrero de 2016 se identificaron dos informes de ETS cuya pregunta de investigación coincidía con la planteada en nuestro informe, susceptibles de adaptación.

Uno de ellos fue elaborado por EUnetHTA, en el entorno europeo y publicado en diciembre de 2015: *Pilot rapid assessment of pharmaceuticals using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Relative effectiveness of new pharmaceuticals for the treatment of chronic hepatitis C*³ y otro fue realizado por la CADTH, en el entorno del sistema sanitario canadiense y publicado en enero de 2016: *Drugs for chronic hepatitis C infection*⁴.

Como resultado del empleo de la herramienta de adaptación se consideró que ambos informes eran susceptibles de adaptación. Se valoró que su contenido era relevante, fiable y con posibilidad de transferencia a nuestro contexto local.

- Relevante: la pregunta de investigación de ambos informes era lo suficientemente similar a la propuesta por nuestro trabajo como para garantizar la adaptación de la información contenida en ellos.
- Fiable: la valoración de la calidad de ambos informe, realizada mediante la herramienta AMSTAR⁵ para revisiones sistemáticas, demostró que se trataba de trabajos de elevada calidad metodológica (disponible en Anexo II).
- Posibilidad de transferencia: los informes aportaban información sobre la aplicabilidad de sus resultados de eficacia y seguridad (Anexo III). La posibilidad de transferir la información al ámbito del Sistema Nacional de Salud (SNS) o del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) era factible. Además, como se comenta más adelante en el apartado de contextualización, se ha tenido en cuenta el hecho de que las indicaciones actuales de los AAD autorizados, en algunos casos, no son coincidentes para Europa y Canadá.

La búsqueda bibliográfica del informe de EUnetHTA se actualizó en septiembre de 2015 y la del informe de la CADTH, en mayo de 2015. Por lo tanto no se consideró necesario realizar una actualización de las búsquedas.

Guía de lectura

En este documento se presenta una traducción aproximada y resumida de la información más relevante incluida en los informes originales de EUnetHTA y de la CADTH:

También se muestran las tablas traducidas que se han considerado más relevantes para comprender la información contenida.

1. *Relative effectiveness of new pharmaceuticals for the treatment of chronic hepatitis C*³

Dicho documento se encuentra disponible en:

<http://eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP5-SA6%20Final%20Version%20of%20Assessment%20Complete%20Update%20January%202016.pdf>

Los apartados incluidos son los siguientes:

- Pregunta de investigación.
- Descripción y características técnicas de la tecnología.
- Problema de salud y uso actual de la tecnología.

Para estos apartados se ha extraído la información de la versión sintética aportada en el Resumen del informe. La información contenida en los dominios completos no se ha incluido, por no considerarse relevante para nuestros objetivos, y ser apartados demasiado exhaustivos y extensos.

- Metodología.
- Efectividad clínica.

Los resultados de eficacia de las combinaciones con interferón para pacientes con HCC genotipo 1 no se han incluido ya que no se contemplan como objetivo de nuestro informe. Por este motivo tampoco se han incluido los resultados de los pacientes coinfectados con VIH. Tampoco se ha incluido ningún resultado de seguridad ya que las tablas incluidas contienen información muy pormenorizada de cada estudio individual.

- Discusión/Conclusión.

2. *Drugs for chronic hepatitis C infection*⁴

Dicho documento se encuentra disponible en:

https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0008_Clinical_Report-en.pdf

Los apartados incluidos son los siguientes:

- Metodología.
- Resultados de la revisión sistemática.
- Resultados comparados de eficacia.

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de los tratamientos emergentes comparados entre sí y con los distintos AAD no se incluyen en nuestro informe ya que no están contemplados como objetivo de este. En el informe de la CADTH se incluyen estos resultados en un apéndice debido a la gran extensión de las comparaciones y estas no aparecen comentadas en

el texto principal del informe. Tampoco se incluyen los resultados de los pacientes coinfectados con VIH por no ser parte del objetivo de nuestro informe.

- Resultados comparados de seguridad: *rash*, anemia y depresión.
- Discusión.
- Conclusiones e implicaciones para la toma de decisiones.

El apartado de contextualización al sistema canadiense y los aspectos políticos aplicables en Canadá no se ha incluido por no considerarse relevante para nuestro objetivo.

Informe adaptado de EUnetHTA

Relative effectiveness of new pharmaceuticals for the treatment of chronic hepatitis C³

Pregunta de investigación

Tabla 1. Pregunta de investigación	
Población	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes adultos ≥ 18 años con hepatitis C crónica genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6. • Pacientes <i>naïve</i> al tratamiento • Pacientes previamente tratados • No se establecen limitaciones según fibrosis y/o cirrosis compensada/descompensada y/o carcinoma hepatocelular y/o otras condiciones clínicas concomitantes
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir • Ledipasvir/sofosbuvir • Simeprevir • Daclatasvir • Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir • Dasabuvir
Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> • Interferón pegilado • ribavirina • Telaprevir • Boceprevir • Cualquiera de los fármacos considerado como intervención
Resultados de eficacia y seguridad	<p><u>Eficacia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (RVS 12. Variable principal) • RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento (RVS24) • Desarrollo de resistencias • Recaída virológica tras RVS12/24 • Progresión de la fibrosis • Incidencia de enfermedad hepática descompensada y hepatocarcinoma (y la necesidad asociada de trasplante hepático) • Calidad de vida relacionada con la salud <p><u>Seguridad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos (EA) asociados al tratamiento • Interrupción del tratamiento debido al tratamiento • Eventos adversos graves • Mortalidad como evento adverso grave
Análisis de subgrupos (si hay datos disponibles)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes <i>naïve</i> o no respondedores a tratamiento previo • Estadio basal de fibrosis (presencia o ausencia de cirrosis) • ARN virus C basal • Presencia o ausencia de coinfección virus inmunodeficiencia humana (VIH) • Presencia o ausencia de coinfección virus hepatitis B (VHB) • Pacientes intolerantes o no elegibles para interferón • Pacientes tratados pre and post trasplante hepático • Presencia o ausencia de polimorfismo IL-28b • Subtipos de VHC (1a, 1b, etc)
Diseños	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico aleatorizado (ECA), estudio de intervención no aleatorizado (EINA) y estudios prospectivos observacionales

Introducción

El virus de la hepatitis C se descubrió en 1989. Puede ser transmitido mediante agujas contaminadas u otro material en un entorno sanitario o no. Actualmente una de las principales rutas de infección en casos nuevos identificados es debido a la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP). En particular, el hecho de compartir agujas y otros materiales se ha asociado con un alto riesgo de transmisión. La población que se inyecta drogas se infecta con VHC subtipo 3a y va aumentando el subtipo 1a.

Otro grupo de riesgo identificado en los últimos años es el constituido por hombres homosexuales VIH positivos. Se han observado infecciones de VHC tipo 1 o 4 en pacientes coinfectados con sífilis y/o linfogranuloma venéreo.

La transmisión a través de procedimientos médicos continúan suponiendo el 10 % de todos los nuevos casos de infecciones de VHC.

En mujeres infectadas, las transmisiones al recién nacido pueden ocurrir en el momento del parto en el 3 – 5 % de los casos, especialmente en el caso de mujeres coinfectadas con VIH con elevada carga viral.

Finalmente se están detectando nuevas infecciones de VHC en las primeras generaciones de inmigrantes que proceden de países con una alta prevalencia de VHC.

Inicialmente los tratamientos para la hepatitis C se basaban en el tratamiento con IFN. La adición de RBV mejoró la eficacia. La variable principal de eficacia de los ECA pivotaes es RVS24. Empleando la combinación PEG y RBV se consiguen RVS24 para el 80 % de los pacientes con VHC genotipo 2 o 3 (tras seis meses de tratamiento) y, RVS24 para el 45 % de los pacientes con VHC genotipo 1 (tras 12 meses de tratamiento).

El tratamiento basado en PEG y RBV habitualmente empeora la fatiga y depresión en estos pacientes. Estos eventos adversos asociados al complejo estado psicosocial de los pacientes puede impedir la adherencia al tratamiento.

Nuevos tratamientos para la hepatitis C crónica

El desarrollo de modelos preclínicos ha permitido la selección de pequeñas moléculas capaces de inhibir directamente la replicación viral (AAD). En pacientes con infección por VHC genotipo 1 la adición de un inhibidor de proteasa (telaprevir o boceprevir) al régimen de tratamiento con PEG + RBV mejora la RVS24 del 45 al 70 % y reduce la duración del tratamiento. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos de estas combinaciones es superior que la de la combinación estándar de PEG + RBV.

La nueva generación de AAD ofrece opciones de tratamiento libres de PEG y a veces incluso de RBV. Estas combinaciones de nueva generación consiguen tasas muy elevadas de RVS de hasta el 95 %, son adecuadamente toleradas y se consigue la reducción de la duración del tratamiento (generalmente a 12 semanas).

En los ECA de los nuevos AAD los pacientes se aleatorizaban principalmente a brazos de tratamiento con distinta duración del mismo, con y sin RBV. Debido a que muchos pacientes no eran susceptibles de tratamiento con PEG fue difícil aleatorizar pacientes al grupo de tratamiento estándar. Solo un limitado número de estudios comparaba el régimen estándar de tratamiento con distintas combinaciones de AAD. Por lo tanto muchos de los nuevos estudios son *de facto* estudios de un solo brazo.

La RVS12 ha reemplazado RVS24 como la principal variable de eficacia en los estudios de fase II y fase III recientes. La RVS12 se ha aceptado por las agencias reguladoras pero es una

variable intermedia. Solo una proporción baja de los pacientes recaerá tras lograr RVS12 o RVS24. De todos modos no hay resultados a largo plazo disponibles aun sobre la frecuencia de recaída tras RVS12 con un tratamiento con un nuevo AAD.

Descripción de la tecnología

Los fármacos que se van a evaluar son la nueva generación de AAD que han recibido recientemente la autorización de comercialización por la EMA para el tratamiento de HCC: sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir, y/o combinaciones de estos fármacos en regímenes libres de IFN o que lo contengan.

Las indicaciones aprobadas por la EMA se presentan en la siguiente Tabla.

Tabla 2. Indicaciones aprobadas por la EMA		
Nombre genérico	Indicaciones aprobadas	Genotipo VHC
Sofosbuvir	Tratamiento HCC en adultos en combinación con otros fármacos (PEG y/o RBV)	1-6
Ledipasvir/sofosbuvir	Tratamiento HCC en adultos (± RBV)	1, 3 y 4
Simeprevir	Tratamiento HCC en adultos en combinación con otros fármacos (sofosbuvir ± RBV o PEG y RBV)	1 y 4
Daclatasvir	Tratamiento HCC en adultos en combinación con otros fármacos (sofosbuvir ± RBV o PEG y RBV)	1, 3 y 4
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Tratamiento HCC en adultos en combinación con otros fármacos (dasabuvir o RBV o dasabuvir y RBV)	1a, 1b y 4
Dasabuvir	Tratamiento HCC en adultos en combinación con otros fármacos (ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir ± RBV)	1a y 1b

A continuación se muestran las Tablas 3 a 8 con la información de la duración de los tratamientos de cada uno de los fármacos, y sus combinaciones con las indicaciones con autorización de comercialización aprobadas por la EMA.

Tabla 3. Indicaciones aprobadas por la EMA para sofosbuvir		
Población*	Tratamiento	Duración
Pacientes con genotipo 1, 4, 5 o 6 HCC	Sofosbuvir + RBV + PEG	12 semanas
	Sofosbuvir + RBV Para pacientes no elegibles o intolerantes a PEG	24 semanas
Pacientes con genotipo 2 HCC	Sofosbuvir + RBV	12 semanas
Pacientes con genotipo 3 HCC	Sofosbuvir + RBV + PEG	12 semanas
	Sofosbuvir + RBV	24 semanas
Pacientes con HCC en espera de trasplante hepático	Sofosbuvir + RBV	Hasta el trasplante hepático

*Incluidos pacientes coinfectados con VIH.

Para pacientes pretratados con genotipo 1, 4, 5 y 6 no se ha establecido duración de tratamiento óptima. Puede extenderse la terapia con Sofosbuvir + RBV + PEG más allá de 12 semanas hasta 24 semanas especialmente para subgrupos con factores históricamente asociados con baja tasa de respuesta a PEG (fibrosis avanzada/cirrosis, elevada carga viral basal, raza negra, genotipo IL28B no CC)

Tabla 4. Indicaciones aprobadas por la EMA para ledipasvir/sofosbuvir		
Población	Tratamiento	Duración
Pacientes con genotipo 1 o 4 HCC		
Pacientes sin cirrosis	Sofosbuvir/ledipasvir	12 semanas Pueden considerarse 8 semanas en pacientes <i>naïve</i> con genotipo 1 Deben considerarse 24 semanas para pacientes previamente tratados con opciones dudosas de retratamiento
Pacientes con cirrosis compensada	Sofosbuvir/ledipasvir	24 semanas Pueden considerarse 12 semanas en pacientes con bajo riesgo de progresión clínica de la enfermedad con opciones de retratamiento
Pacientes con cirrosis descompensada o pacientes pre o postrasplante	Sofosbuvir/ledipasvir + RBV	24 semanas
Pacientes con genotipo 3 HCC		
Pacientes con cirrosis y/o previo fracaso terapéutico	Sofosbuvir/ledipasvir + RBV	24 semanas
Los datos disponibles para pacientes con genotipo 3 y 4 son limitados y se aconseja tratamiento conservador de 24 semanas en todos los pacientes pretratados de genotipo 3 y en pacientes <i>naïve</i> genotipo 3 con cirrosis.		

Tabla 5. Indicaciones aprobadas por la EMA para simeprevir/sofosbuvir y simeprevir		
Población	Tratamiento	Duración
<i>Naïve</i> a tratamiento, pacientes recaedores ¹ o no respondedores ² (respondedores parciales y nulos) con genotipo 1 o 4, con o sin cirrosis, con o sin coinfección VIH	Simeprevir+sofosbuvir (± RBV) ³	12 semanas ⁴
Pacientes <i>naïve</i> a tratamiento o pacientes recaedores con genotipo 1 o 4		
Con o sin cirrosis, no coinfectados con VIH sin cirrosis, coinfectados con VIH	Simeprevir+PEG +RBV ⁵	24 semanas 12 primeras semanas de triterapia seguidas de 12 semanas de PEG+RBV
Con cirrosis, coinfectados con VIH	Simeprevir+PEG +RBV ⁵	48 semanas ⁶ 12 primeras semanas de triterapia seguidas de 36 semanas de PEG+RBV
No respondedores previos (respondedores parciales y nulos) con genotipo 1 o 4, con o sin cirrosis, con o sin coinfección con VIH	Simeprevir+PEG +RBV ⁵	48 semanas ⁶ 12 primeras semanas de triterapia seguidas de 36 semanas de PEG+RBV
¹ Recaída tras tratamiento previo con PEG con o sin RBV. ² No respondedores tras tratamiento previo con PEG con o sin RBV. ³ RBV puede añadirse según valoración clínica individual. La duración recomendada es 12 semanas. Puede considerarse hasta 24 semanas de simeprevir con sofosbuvir con o sin RBV según valoración individual. ⁴ No se aplican reglas de parada a la combinación sofosbuvir+simeprevir. ⁵ Para pacientes con genotipo 1a se ha de realizar el test de polimorfismo NS3 Q80K antes de iniciar tratamiento. ⁶ Duración recomendada de tratamiento.		

Tabla 6. Indicaciones aprobadas por la EMA para daclatasvir

Población	Tratamiento	Duración
Genotipo 1 o 4 sin cirrosis	Daclatasvir+sofosbuvir	12 semanas Considerar prologar el tratamiento a 24 semanas en pacientes con tratamiento previo incluyendo inhibidor de proteasa NS3-4A
Genotipo 1 o 4 con cirrosis compensada ¹	Daclatasvir+sofosbuvir	24 semanas Puede considerarse acortar el tratamiento a 12 semanas para pacientes <i>naïve</i> con cirrosis y factores pronóstico positivos como genotipo IL28B CC y/o baja carga viral basal. Considerar añadir RBV para pacientes con enfermedad hepática muy avanzada o con otros factores pronóstico negativos como pacientes previamente tratados
Genotipo 3 sin cirrosis ²	Daclatasvir+sofosbuvir	12 semanas
Genotipo 3 con cirrosis ²	Daclatasvir+sofosbuvir±RBV	24 semanas RBV puede añadirse según valoración clínica individual
Genotipo 4 ³	Daclatasvir+PEG+RBV	24 semanas de daclatasvir en combinación con 24–48 semanas de PEG y RBV.

¹En pacientes con genotipo 1 y cirrosis compensada solo hay datos limitados para la combinación por lo que hay incertidumbres sobre cómo usar daclatasvir (duración y papel de RBV). En pacientes con genotipo 2 los datos son limitados.
²En pacientes con genotipo 3 los datos avalan tratamiento de 12 semanas para pacientes *naïve* y pretratados sin cirrosis. Datos de uso compasivo de pacientes con genotipo 3 y cirrosis avalan el tratamiento durante 24 semanas. La relevancia de añadir RBV al régimen no está clara.
³En pacientes con genotipo 4 la combinación no se estudio pero se asume similar actividad a la conseguida en genotipo 1.

Tabla 7. Indicaciones aprobadas por la EMA para ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Población	Tratamiento	Duración
Genotipo 1b sin cirrosis	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	12 semanas
Genotipo 1b con cirrosis compensada	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + RBV	12 semanas
Genotipo 1a sin cirrosis	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir+ RBV*	12 semanas
Genotipo 1a con cirrosis compensada	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir+ RBV*	24 semanas
Genotipo 4 sin cirrosis	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV	12 semanas
Genotipo 4 con cirrosis compensada	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV	24 semanas

*seguir la recomendación de dosificación de genotipo 1a en pacientes con un subtipo de genotipo 1 desconocido o con infección mixta de genotipo 1.

Tabla 8. Indicaciones aprobadas por la EMA para dasabuvir

Población	Tratamiento	Duración
Genotipo 1b sin cirrosis	Dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 semanas
Genotipo 1b con cirrosis compensada	Dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV	12 semanas
Genotipo 1a sin cirrosis	Dasabuvir+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV*	12 semanas
Genotipo 1a con cirrosis compensada	Dasabuvir+ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV*	24 semanas

*seguir la recomendación de dosificación de genotipo 1a en pacientes con un subtipo de genotipo 1 desconocido o con infección mixta de genotipo 1.

Descripción del problema de salud

El VHC implica inflamación del hígado. Su transmisión es principalmente mediante exposición con sangre infectada. Los factores de riesgo para la transmisión han sido identificados.

La infección por VHC se diagnostica mediante la determinación de anticuerpos específicos mediante enzima inmunoensayo (ELISA). El ARN del VHC se detecta en suero durante los 7-21 días tras la transmisión viral. Es infrecuente que la infección se diagnostique durante la fase aguda debido a la falta de síntomas o a la presencia de síntomas y signos clínicos no específicos.

La HCC está marcada por la persistencia del ARN viral en la sangre al menos durante seis meses tras el inicio de la infección aguda. La HCC puede causar fibrosis que puede progresar a cirrosis hepática, la cual se puede descompensar. La HCC es responsable de manifestaciones extrahepáticas.

Recientemente se ha descrito una entidad clínica de interés; la infección de hepatitis C oculta determinada por la presencia de ARN viral en tejido hepático o en células mononucleares en sangre periférica en un individuo con RNA viral indetectable en suero en ausencia de anticuerpos anti VHC.

Hay disponibles distintas estimaciones de incidencia de VHC en Europa. La prevalencia global de HCC en Europa se estima en 0,13 – 3,26 % con una tasa anual de incidencia de 6,19 por 100 000 habitantes (IC 95 %: 4,90 – 7,48). Hay variabilidad en la prevalencia debido a la distribución de los distintos genotipos entre países.

El genotipo 1 es predominante en Bélgica, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, España, Portugal y Suecia. El subtipo 1a está difuso en Inglaterra y Suecia, mientras que el subtipo 1b prevalece en Francia, Alemania, Portugal y España. El genotipo 3 se ha descrito en el 46 % y 50 % de todos los casos de VHC en Finlandia y Noruega, respectivamente. Los genotipos 2 y 3 son más prevalentes en el Reino Unido, los genotipos 4 y 5 se encuentran principalmente en África y el genotipo 6, en Asia.

El VHC causó al menos 86 000 muertes en Europa en 2002, 35 % de las cuales se asociaron a cirrosis, y 32 % se asociaron a cáncer hepático. Las tasas de mortalidad se sitúan entre 0,1 y 3,5 muertes por 100 000 habitantes.

Factores de riesgo para la transmisión del VHC:

- Vías iatrogénicas como transfusión de sangre, hemodiálisis, trasplante de órgano sólido de un donante infectado o inyecciones de medicación o inmunizaciones.
- Uso de drogas vía parenteral e inyecciones fuera del entorno médico.
- Actividad sexual de alto riesgo.

- Exposición ocupacional.
- Transmisión vertical madre hijo.
- Drogas de uso intranasal
- Tatuaje, acupuntura, *piercing*, procedimientos cosméticos.

Factores de riesgo para la progresión de la fibrosis:

- Consumo de alcohol.
- Edad.
- Duración de la infección.
- Coinfección con VIH, VHB.
- Niveles de ALT.

Factores de riesgo para cirrosis descompensada:

- Coinfección con VIH.
- Administración drogas vía parenteral.
- Consumo de alcohol.
- Genotipo (3 vs. 1).

Factores de riesgo para carcinoma hepatocelular:

- Cirrosis hepática.
- Edad.
- Sexo masculino.
- Factores genéticos.
- Genotipo.
- Coinfección con VIH, con VHB.
- Diabetes tipo 2.
- Resistencia a la insulina.
- Fumador de tabaco.
- Consumo de alcohol.
- Consumo de café.
- Obesidad.

La HCC es una complicación prevalente y la principal causa de muerte en pacientes con cirrosis relacionada con VHC. También el VHC es uno de los factores de riesgo del carcinoma hepatocelular. Se caracteriza por ascitis, sangrado gastrointestinal alto secundario a varices o gastropatía hipertensiva portal, infección bacteriana grave, síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática.

Las tasas de supervivencia a 3, 5 y 10 años de cirrosis compensada se han estimado en 96, 91 y 79 %, respectivamente. La probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cirrosis descompensada es del 50,8 % a los 5 años.

La HCC también es responsable de las manifestaciones extrahepáticas incluyendo renales, dermatológicas, hematológicas y reumatológicas. La más común es la crioglobulinemia mixta caracterizada por la presencia de crioglobulinas circulantes.

La HCC también se ha asociado con un riesgo elevado de enfermedades malignas inmunoproliferativas, linfoma no Hodgkin de células B, mieloma múltiple, cáncer de páncreas, recto, riñón y pulmón.

La heterogeneidad en el acceso a la terapia podría estar relacionada con varias causas como la financiación restringida, obstáculos burocráticos, exclusión del tratamiento de algunos pacientes (hepatitis leve), políticas de terapia ineficaces y heterogeneidad en el cribado para VHC.

Metodología

Búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, con búsquedas en las bases de datos MEDLINE (a través de Ovid), EMBASE, Biblioteca Cochrane, *Cochrane central*, *Cochrane reviews*, DARE y base de datos de ETS. La búsqueda inicial se realizó en mayo de 2015 y se actualizó en septiembre de 2015. Se valoraron los registros de ECA y se contactó con los laboratorios responsables de la comercialización de los fármacos.

Criterios de inclusión/exclusión (ver pregunta de investigación en formato PICO para la población, intervenciones, comparadores y variables de resultado):

- ECA, estudios prospectivos no controlados y estudios observacionales prospectivos.
- Con, al menos, un brazo del estudio con la combinación de fármacos considerada en la intervención y administrado con la posología y duración de tratamiento indicada en el EPAR.
- Disponibles a texto completo o con información adicional del laboratorio responsable de la comercialización.
- No se seleccionaron los estudios según variables. No hubo restricción por idioma.
- No se incluyeron estudios disponibles en abstract, editoriales o en formato revisión.

Se revisaron los informes de evaluación de tecnologías sanitarias publicados en 2014 y 2015.

Valoración de la calidad

Para la valoración de las revisiones sistemáticas se empleó la escala de calidad AMSTAR. Para la valoración de la calidad de los estudios individuales se empleó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane pero con algunas modificaciones, debido a la naturaleza de la evidencia disponible. Los estudios localizados, o bien eran de un solo brazo o, ECA en los que se aleatorizaban grupos de tratamiento de comparaciones que no eran relevantes para la pregunta de investigación.

Análisis de los resultados

Se valoró y decidió que no era posible realizar metanálisis tradicionales o *network meta analysis* (NMA), metanálisis en red, debido a que los estudios no proporcionaban un grupo comparador o solo se comparaban combinaciones con o sin RBV y diferentes duraciones de tratamiento.

Para los estudios localizados se resumió la información (eficacia: RVS) según el genotipo (y subtipos de genotipo) y según hubo o no tratamiento previo o la presencia o no de cirrosis. No se han resumido los resultados según el tipo de tratamiento previo ya que se consideró que el número de pacientes era muy pequeño como para proporcionar resultados significativos. Una minoría de estudios incluyó pacientes con subgrupos específicos como pacientes coinfectados con VIH y pacientes pre y postrasplante hepático, y estos resultados se presentan separadamente.

De este modo se consideraron únicamente los resultados de los metanálisis tradicionales, de comparaciones directas, decidiendo no incluir los resultados de las comparaciones indirectas realizados por considerarse poco concluyentes debidas a la falta de potencia estadística. También se incluyeron los resultados localizados de medidas de resultado centradas en el paciente (*Patient reported outcomes*).

No se empleó la metodología *Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para valorar el nivel de la evidencia debido a que la mayoría de los estudios eran no comparativos y sin medidas de efecto disponibles, lo que limitaba la aplicación de esta metodología.

Desviaciones de protocolo

Para los regímenes que contenían PEG y RBV se actualizó una revisión sistemática de elevada calidad publicada por la CADTH en 2014 “*Direct Acting Antiviral Agents for chronic hepatitis C genotype 1. CADTH therapeutic review*”.

Para las combinaciones más recientes, libres de interferón, la evidencia era muy actual como para haber sido recopilada en una revisión sistemática por lo que se consideró que no era eficiente realizar una búsqueda de revisiones sistemáticas. Se tuvieron que adaptar las herramientas de evaluación de la calidad.

Resultados

Resultados de la búsqueda

Se incluyeron 49 estudios para la síntesis cualitativa de resultados. Se partía de 1704 publicaciones tras eliminar duplicados.

Efectividad clínica

Todos los estudios estuvieron enfocados en la obtención de RVS12, variable intermedia y aceptada. En los ECA, para combinaciones libres de interferón los pacientes se aleatorizaron principalmente a distintas duraciones de tratamiento y a combinaciones con y sin RBV. Únicamente un número limitado de estudios comparaba regímenes con distintos AAD. Por lo tanto, la mayoría de los estudios se consideraron esencialmente como estudios de un solo brazo.

La mayoría de los estudios se centraron en un único genotipo y en pacientes *naïve* a tratamiento y/o pacientes previamente tratados. Un limitado número de estudios tenía como criterio de inclusión tanto pacientes con o sin cirrosis, o pacientes con un cierto grado de fibrosis, pero la mayoría consideraba el grupo cirrótico en un análisis de subgrupos. Para los estudios de pacientes con genotipo 1, los subtipos 1a/1b se consideraban como un análisis de subgrupos.

A continuación se presenta la información resumida según genotipo, tratamiento previo y estadio cirrótico. Una minoría de estudios incluía subgrupos específicos; coinfectados con VIH y pre y post trasplantados. Estos estudios se presentarán separadamente.

Para las combinaciones que contienen interferón se decidió actualizar la revisión sistemática localizada en pacientes con infección VHC con genotipo 1.

Combinaciones libres de interferón.

Genotipo 1

Se presentan las tablas con los porcentajes de pacientes *naïve* y previamente tratados que alcanzaron RVS12 con las distintas combinaciones libres de IFN.

Pacientes *naïve* al tratamiento

Tabla 9. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes <i>naïve</i> al tratamiento con VHC genotipo 1				
Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95 %) (%)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir	12	214	98,6 (96–99,7)
ION1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin (NE)	12	217	97,2 (94,1–99)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir	24	217	97,7 (94,7–99,2)

Tabla 9. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes *naïve* al tratamiento con VHC genotipo 1

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95 %) (%)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirin (NE)	24	217	99,1 (96,7–99,9)
LONESTAR	ledipasvir + sofosbuvir	8	20	95 (75,1–99,9)
LONESTAR	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	8	21	100 (83,9–100)
LONESTAR	ledipasvir + sofosbuvir	12	20	90 (68,3–98,8)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir	12	83	100 (95,7–100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	83	96,4 (89,8–99,2)
Osinusi	sofosbuvir + ribavirina	12	25	68 (46,5–85,1)
Osinusi	sofosbuvir + ribavirina baja dosis (NE)	12	25	48 (27,8–68,7)

NE: la duración o dosis de este brazo de tratamiento no es el recomendado en el EPAR.

Tabla 10. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes *naïve* al tratamiento con VHC genotipo 1

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95 %) (%)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir	12	33	97 (84,2–99,9)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	33	100 (89,4–100)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir	24	32	96,9 (83,8–99,9)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	24	36	100 (90,3–100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir	12	13	100 (75,3–100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	12	91,7 (61,5–99,8)
TURQUOISE-II	3AAD + ribavirina	12	86	94,2 (87–98,1)
TURQUOISE-II	3AAD + ribavirina (NE)	24	74	94,6 (86,7–98,5)
ELECTRON	ledipasvir + sofosbuvir	12	10	70 (34,8–93,3)
ELECTRON	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	9	100 (66,4–100)
OPTIMIST 2	sofosbuvir + simeprevir	12	50	88 (75,7–95,5)

NE: la duración o dosis de este brazo de tratamiento no es el recomendado en el EPAR.

3AAD: OMB+PAR+RIT+DSV.

Tabla 11. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes sin cirrosis, *naïve* al tratamiento con VHC genotipo 1

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95 %) (%)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir	12	179	100 (98–100)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	178	100 (97,9–100)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir	24	182	99,5 (97–100)

Tabla 11. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes sin cirrosis, naïve al tratamiento con VHC genotipo 1

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95 %) (%)
ION-1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	24	179	100 (98–100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir	12	70	100 (94,9–100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	71	97,2 (90,2–99,7)
ION-3	ledipasvir + sofosbuvir	8	215	94 (89,9–96,7)
ION-3	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	8	216	93,1 (88,8–96,1)
ION-3	ledipasvir + sofosbuvir	12	216	95,4 (91,7–97,8)
SAPPHIRE-1	3AAD+ ribavirina	12	473	96,2 (94,1–97,7)
ELECTRON	ledipasvir + ribavirina (NE)	12	25	84 (63,9–95,5)
ELECTRON	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	25	100 (86,3–100)
ELECTRON	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	6	25	68 (46,5–85,1)
Sulkowski	sofosbuvir + daclatasvir	24	14	100 (76,8–100)
Sulkowski	sofosbuvir + daclatasvir+ ribavirina (NE)	24	15	100 (76,8–100)
Sulkowski	sofosbuvir + daclatasvir	12	41	100 (91,4–100)
Sulkowski	sofosbuvir + daclatasvir+ ribavirina (NE)	12	41	95,1 (83,5–99,4)
OPTIMIST- 1	sofosbuvir + simeprevir	12	115	97,4 (92,6–99,5)
OPTIMIST- 1	sofosbuvir + simeprevir (NE)	8	103	85,4 (77,1–91,6)

NE: la duración o dosis de este brazo de tratamiento no es el recomendado en el EPAR.

Pacientes previamente tratados**Tabla 12. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes previamente tratados con VHC genotipo 1**

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95%) (%)
ION-2	ledipasvir + sofosbuvir	12	109	93,6 (87,2–97,4)
ION-2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	111	96,4 (91–99)
ION-2	ledipasvir + sofosbuvir	24	109	99,1 (95–100)
ION-2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina	24	111	99,1 (95,1–100)
LONESTAR	ledipasvir + sofosbuvir	12	19	94,7 (74 –99,9)
LONESTAR	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	21	100 (83,9–100)
Osinusi	ledipasvir + sofosbuvir	12	14	100 (76,8–100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir	12	88	100 (95,9–100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	87	100 (95,8–100)

NE: la duración o dosis de este brazo de tratamiento no es el recomendado en el EPAR.

Tabla 13. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes previamente tratados, con cirrosis con VHC genotipo 1

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95 %) (%)
ION-2	ledipasvir + sofosbuvir	12	22	86,4 (65,1–97,1)
ION-2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	22	81,8 (59,7–94,8)
ION-2	ledipasvir + sofosbuvir	24	22	100 (84,6–100)
ION-2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	24	22	100 (84,6–100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir	12	28	100 (87,7–100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	23	100 (85,2–100)
SIRIUS	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	77	97,4 (90,9–99,7)
SIRIUS	ledipasvir + sofosbuvir	12	77	97,4 (90,9–99,7)
TURQUOISE-II	3AAD + ribavirina	12	122	90,2 (83,4–94,8)
TURQUOISE-II	3AAD + ribavirina (NE)	24	98	96,9 (91,3–99,4)
OPTIMIST-2	sofosbuvir + simeprevir	12	53	79,2 (65,9–89,2)

NE: la duración o dosis de este brazo de tratamiento no es el recomendado en el EPAR.
3AAD: OMB+PAR+RIT+DSV.

Tabla 14. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes previamente tratados, sin cirrosis con VHC genotipo 1

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95 %) (%)
ION - 2	ledipasvir + sofosbuvir	12	87	95,4 (88,6–98,7)
ION - 2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	89	100 (95,9–100)
ION - 2	ledipasvir + sofosbuvir	24	87	98,9 (93,8–100)
ION - 2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	24	89	98,9 (93,8–100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir	12	60	100 (94–100)
Mizokami	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	64	100 (94–100)
SAPPHIRE-II	3AAD + ribavirina	12	297	96,3 (93,5–98,1)
COSMOS	simeprevir + sofosbuvir + ribavirina	24	24	79,2 (57,8–92,9)
COSMOS	simeprevir + sofosbuvir	24	15	93,3 (68,1–99,8)
COSMOS	simeprevir + sofosbuvir + ribavirina	12	27	96,3 (81–99,9)
COSMOS	simeprevir + sofosbuvir	12	14	92,9 (66,1–99,8)
ELECTRON	sofosbuvir + ribavirina	12	10	10 (0,3–44,5)
Sulkowski	sofosbuvir + daclatasvir	24	21	100 (83,9–100)
Sulkowski	sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina (NE)	24	20	95 (75,1–99,9)
OPTIMIST-1	simeprevir + sofosbuvir	12	40	95 (83,1–99,4)
OPTIMIST-1	simeprevir + sofosbuvir (NE)	8	52	76,3 (63,2–87,5)

NE: la duración o dosis de este brazo de tratamiento no es el recomendado en el EPAR.
3AAD: OMB+PAR+RIT+DSV.

Los resultados de los estudios OPTIMIST-1 Y OPTIMIST-2 solo estaban disponibles como formato abstract, pero el laboratorio responsable de la comercialización proporcionó más información detallada. Por lo que se decidió incluir los estudios aunque no se tenía el texto completo de los mismos.

Algunos estudios proporcionaban los resultados según respuesta al tratamiento. Se extrajeron esos datos pero no se han plasmado en las tablas resumen.

Subgrupos de genotipo 1a/1b

Tabla 15. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes naïve al tratamiento con VHC genotipo 1a/1b

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Subtipo de genotipo	Fibrosis	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95 %) (%)
ION -1	ledipasvir + sofosbuvir	12	1a	Mixta	142	99,3 (96,1–100)
ION -1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	1a	Mixta	143	100 (97,5–100)
ION -1	ledipasvir + sofosbuvir	24	1a	Mixta	143	100 (97,5–100)
ION -1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	24	1a	Mixta	141	100 (97,4–100)
ION -1	ledipasvir + sofosbuvir	12	1b	Mixta	66	100 (94,6–100)
ION -1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	1b	Mixta	67	100 (94,9–100)
ION -1	ledipasvir + sofosbuvir	24	1b	Mixta	66	97,1 (89,8–99,6)
ION -1	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	24	1b	Mixta	71	100 (94,9–100)
ION -3	ledipasvir + sofosbuvir	12	1a	No cirrosis	172	94,8 (90,3–97,6)
ION -3	ledipasvir + sofosbuvir	12	1b	No cirrosis	44	97,7 (88–99,9)
SAPPHIRE-I	3AAD + ribavirina	12	1a	No cirrosis	322	95,3(92,4–97,4)
SAPPHIRE-I	3AAD + ribavirina	12	1b	No cirrosis	151	98 (94,3–99,6)
PEARL-IV	3AAD + ribavirina	12	1a	No cirrosis	100	97 (91,5–99,4)
PEARL-IV	3AAD (NE)	12	1a	No cirrosis	205	90,2 (85,3–93,9)
PEARL-III	3AAD + ribavirina (NE)	12	1b	No cirrosis	210	99,5 (97,4–100)
PEARL-III	3AAD	12	1b	No cirrosis	209	100 (98,3–99,9)
TURQUOISE-II	3AAD + ribavirina (NE)	12	1a	Cirrosis	64	92,2 (82,7–97,4)
TURQUOISE-II	3AAD + ribavirina	24	1a	Cirrosis	56	94,6 (85,1–98,9)
TURQUOISE-II	3AAD + ribavirina	12	1b	Cirrosis	22	100 (84,6–100)
TURQUOISE-II	3AAD + ribavirina (NE)	24	1b	Cirrosis	18	100 (81,5–100)
Pearlman	simeprevir + sofosbuvir	12	1a	Mixta	22	95,5 (77,2–99,9)

NE: la duración o dosis de este brazo de tratamiento no es el recomendado en el EPAR.
3AAD: OMB+PAR+RIT+DSV.

Tabla 16. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes previamente tratados con VHC genotipo 1a/1b

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Subtipo de genotipo	Fibrosis	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95 %)
ION -2	ledipasvir + sofosbuvir	12	1a	Mixta	86	95,3 (88,5–98,7)
ION -2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	1a	Mixta	88	95,5 (88,8–98,7)
ION -2	ledipasvir + sofosbuvir	24	1a	Mixta	85	98,8 (93,6–100)
ION -2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	24	1a	Mixta	88	98,9 (93,8–100)
ION -2	ledipasvir + sofosbuvir	12	1b	Mixta	23	87 (66,4–97,2)
ION -2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	1b	Mixta	23	100 (85,2–100)
ION -2	ledipasvir + sofosbuvir	24	1b	Mixta	24	100 (85,8–100)
ION -2	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	24	1b	Mixta	23	100 (85,2–100)
SIRIUS	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	1a	Cirrosis	48	97,9 (88,9–99,9)
SIRIUS	ledipasvir + sofosbuvir	24	1a	Cirrosis	49	98 (89,1–99,9)
SIRIUS	ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	1b	Cirrosis	28	92,9 (76,5–99,1)
SIRIUS	ledipasvir + sofosbuvir	24	1b	Cirrosis	27	96,3 (81–99,9)
SAPPHIRE-II	3AAD + ribavirina	12	1a	No cirrosis	173	96,0(91,8–98,4)
SAPPHIRE-II	3AAD + ribavirina (NE)	12	1b	No cirrosis	123	96,7 (91,9–99,1)
PEARL-II	3AAD + ribavirina (NE)	12	1b	No cirrosis	88	97,7(92,0–99,7)
PEARL-II	3AAD	12	1b	No cirrosis	91	100 (96–100)
TURQUOISE-II	3AAD + ribavirina (NE)	12	1a	Cirrosis	76	85,5 (75,6–92,5)
TURQUOISE-II	3AAD + ribavirina	24	1a	Cirrosis	65	95,4 (87,1–99,0)
TURQUOISE-II	3DAA + ribavirina	12	1b	Cirrosis	46	97,8 (88,5–99,9)
TURQUOISE-II	3AAD + ribavirina (NE)	24	1b	Cirrosis	33	100 (89,4–100)
Pearlman	simeprevir + sofosbuvir	12	1a	Mixta	36	91,7 (77,5–98,2)

NE: la duración o dosis de este brazo de tratamiento no es el recomendado en el EPAR.
3AAD: OMB+PAR+RIT+DSV.

Carga viral basal

Algunos estudios proporcionaban los resultados según carga viral basal. Se extrajeron esos datos pero no se han plasmado en las tablas resumen.

Genotipos 2, 3 y 4

A continuación se presentan los resultados de los pacientes con genotipo 2 y 3, junto con análisis de subgrupos en los casos en los que fue posible. Ciertos estudios agruparon pacientes de genotipos 2 y 3 y publicaron los resultados de modo que no fue posible desagregarlos.

Tabla 17. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes con VHC genotipo 2

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Fibrosis	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95 %) (%)
POSITRON	sofosbuvir + ribavirina	12	Mixta	109	92,7 (86–96,8)
FUSION	sofosbuvir + ribavirina	12	Mixta	36	86,1 (70,5–95,3)
FUSION	sofosbuvir + ribavirina	16	Mixta	32	93,8 (79,2–99,2)
Omata	sofosbuvir + ribavirina	12	Mixta	153	96,7 (92,5–98,9)
Omata	sofosbuvir + ribavirina	12	Mixta	90	97,8 (92,2–99,7)
Omata	sofosbuvir + ribavirina	12	Mixta	63	95,2 (86,7–99,0)
Omata	sofosbuvir + ribavirina	12	Cirrosis	17	94,1 (71,3–99,9)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirina	12	Mixta	73	93,2 (84,7–97,7)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina	16	Mixta	15	86,7 (59,5–98,3)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina	24	Mixta	17	100 (80,5–100)
FISSION	sofosbuvir + ribavirina	12	Mixta	70	97,1 (90,1–99,7)

NE: la duración o dosis de este brazo de tratamiento no es el recomendado en el EPAR.

Tabla 18. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes con VHC genotipo 3

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Status <i>naïve</i>	Fibrosis	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95%) (%)
POSITRON	sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	Mayormente <i>naïve</i>	Mixta	98	61,2 (50,8–70,9)
FUSION	sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	Tratados	Mixta	64	29,7 (18,9–42,4)
FUSION	sofosbuvir + ribavirina (NE)	16	Tratados	Mixta	63	61,9 (48,8–73,9)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	Mixto	Mixta	11	27,3 (6–61)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirina	24	Mixto	Mixta	250	85,2 (80,2–89,4)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirina	24	<i>Naïve</i>	No cirrosis	92	94,6 (87,8–98,2)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirina	24	<i>Naïve</i>	Cirrosis	13	92,3 (64–99,8)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirina	24	Tratados	No cirrosis	98	86,7 (78,4–92,7)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirina	24	Tratados	Cirrosis	47	61,7 (46,4–75,5)

Tabla 18. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes con VHC genotipo 3

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Status <i>naïve</i>	Fibrosis	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95%) (%)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirina	24	Mixto	No cirrosis	190	91,1 (86,1–94,7)
VALENCE	sofosbuvir + ribavirina	24	Mixto	Cirrosis	60	68,3 (55–79,7)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina (NE)	16	Mixto	Mixta	181	70,7 (63,5–77,2)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina	24	Mixto	Mixta	182	84,1 (77,9–89,1)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina (NE)	16	<i>Naïve</i>	Mixta	91	76,9 (66,9–85,1)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina	24	<i>Naïve</i>	Mixta	94	88,3 (80–94)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina (NE)	16	<i>Naïve</i>	No cirrosis	70	82,9 (72–90,8)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina	24	<i>Naïve</i>	No cirrosis	72	90,3 (81–96)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina (NE)	16	<i>Naïve</i>	Cirrosis	21	57,1 (34–78,2)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina	24	<i>Naïve</i>	Cirrosis	22	81,8 (59,7–94,8)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina (NE)	16	Tratados	Mixta	90	64,4 (53,7–74,3)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina	24	Tratados	Mixta	88	79,5 (69,6–87,4)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina (NE)	16	Tratados	No cirrosis	54	75,9 (62,4–86,5)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina	24	Tratados	No cirrosis	54	81,5 (68,6–90,7)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina (NE)	16	Tratados	Cirrosis	36	47,2 (30,4–64,5)
BOSON	sofosbuvir + ribavirina	24	Tratados	Cirrosis	34	76,5 (58,8–89,3)
FISSION	sofosbuvir + ribavirina (NE)	12	<i>Naïve</i>	Mixta	183	55,7 (48,2–63,1)
ALLY-3	sofosbuvir + daclatasvir (NE)	12	<i>Naïve</i>	Mixta	101	90,1 (82,5–95,1)
ALLY-3	sofosbuvir + daclatasvir (NE)	12	Tratados	Mixta	51	86,3 (73,7–94,3)
ALLY-3	sofosbuvir + daclatasvir (NE)	12	<i>Naïve</i>	No cirrosis	75	97,3 (90,7–99,7)
ALLY-3	sofosbuvir + daclatasvir (NE)	12	<i>Naïve</i>	Cirrosis	19	57,9 (33,5–79,7)
ALLY-3	sofosbuvir + daclatasvir (NE)	12	Tratados	No cirrosis	34	94,1 (80,3–99,3)
ALLY-3	sofosbuvir + daclatasvir (NE)	12	Tratados	Cirrosis	13	69,2 (38,6–90,9)

NE: la duración o dosis de este brazo de tratamiento no es el recomendado en el EPAR.

En dos estudios no se indicaron los resultados separados para genotipos 2 y 3.

Tabla 19. Resultados agregados de RVS12 para estudios de pacientes con VHC genotipo 2 y 3

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Status <i>naïve</i>	Fibrosis	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (95%) (%)
ELECTRON	sofosbuvir + ribavirina	12	<i>Naïve</i>	No cirrosis	10	100 (69,2–100)
Sulkowski	sofosbuvir + daclatasvir	24	<i>Naïve</i>	No cirrosis	14	100 (76,8–100)
Sulkowski	sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina	24	<i>Naïve</i>	No cirrosis	14	85,7 (57,2 –98,2)

NE: la duración o dosis de este brazo de tratamiento no es el recomendado en el EPAR.

Tabla 20. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes con VHC genotipo 4

Estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento (semanas)	Status <i>naïve</i>	Fibrosis	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC95 %) (%)
PEARL-I	3AAD (NE)	12	<i>Naïve</i>	No cirrosis	44	90,9 (78,3–97,5)
PEARL-I	3AAD + ribavirina	12	<i>Naïve</i>	No cirrosis	42	100 (91,6–100)
PEARL-I	3AAD + ribavirina	12	Tratados	No cirrosis	49	100 (92,7–100)
Ruane	sofosbuvir + ribavirina	12	Mixto	Mixta	31	67,7 (48,6–83,3)
Ruane	sofosbuvir + ribavirina	12	<i>Naïve</i>	Mixta	14	78,6 (49,2–95,3)
Ruane	sofosbuvir + ribavirina	12	Tratados	Mixta	17	58,8 (32,9–81,6)
Ruane	sofosbuvir + ribavirina	24	Mixto	Mixta	29	93,1 (77,2–99,2)
Ruane	sofosbuvir + ribavirina	24	<i>Naïve</i>	Mixta	14	100 (76,8–100)
Ruane	sofosbuvir + ribavirina	24	Tratados	Mixta	15	86,7 (59,5–98,3)
Kohli	ledipasvir + sofosbuvir	12	Mixto	Mixta	21	95,2 (76,2–99,9)

NE: la duración o dosis de este brazo de tratamiento no es el recomendado en el EPAR.

3AAD: OMB+PAR+RIT+DSV.

Combinaciones con interferón

Genotipos 2, 3 y 4

Tabla 21. Resultados globales y por subgrupos de RVS12 para estudios de pacientes con VHC genotipo 2

Estudio	Tratamiento	Tratamiento previo	Status fibrosis	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95 %) (%)
Lawitz 2015	sofosbuvir 12 semanas+ PEG RBV 12 semanas	Tratados	Mixto	23	95,7 (78,1–99,9)
Lawitz 2015	sofosbuvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Tratados	No cirrosis	9	100 (66,4–100)

Tabla 21. Resultados globales y por subgrupos de RVS12 para estudios de pacientes con VHC genotipo 2

Estudio	Tratamiento	Tratamiento previo	Status fibrosis	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC 95 %) (%)
Lawitz 2015	sofosbuvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Tratados	Cirrosis	14	92,9 (66,1–99,8)
BOSON	sofosbuvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Mixto	Mixto	16	93,8 (69,8– 99,8)
Dore	daclatasvir 16 semanas + PEG RBV 16 o 24 semanas TGR	Naïve	No cirrosis	24	87,5 (67,6–97,3)
Dore	daclatasvir 16 semanas + PEG RBV 16 o 24 semanas TGR	Naïve	No cirrosis	23	82,6 (61,2–95)
Dore	PEG RBV 24 semanas	Naïve	No cirrosis	24	70,8 (48,9–87,4)

Tabla 22. Resultados globales y por subgrupos de RVS12 para estudios de pacientes con VHC genotipo 3

Estudio	Tratamiento	Tratamiento previo	Status fibrosis	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC95 %) (%)
Lawitz 2015	sofosbuvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Tratados	Mixto	24	83,3 (62,6–95,3)
Lawitz 2015	sofosbuvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Tratados	No cirrosis	12	83,3 (51,6–97,9)
Lawitz 2015	sofosbuvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Tratados	Cirrosis	12	83,3 (51,6–97,9)
BOSON	sofosbuvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Mixto	Mixto	181	92,8 (88–96,1)
BOSON	sofosbuvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Naïve	Mixto	94	94,7 (88–96,1)
BOSON	sofosbuvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Naïve	No cirrosis	71	95,8 (88,1–99,1)
BOSON	sofosbuvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Naïve	Cirrosis	23	91,3 (72–98,9)
BOSON	sofosbuvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Tratados	Mixto	87	90,8 (82,7–95,9)
BOSON	sofosbuvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Tratados	No cirrosis	52	94,2 (84,1–98,8)
BOSON	sofosbuvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Tratados	Cirrosis	35	85,7 (69,7–95,2)
Dore	daclatasvir 12 semanas + PEG RBV 12 o 24 semanas TGR	Naïve	Mixto	26	69,2 (48,2–85,7)
Dore	daclatasvir 16 semanas + PEG RBV 16 o 24 semanas TGR	Naïve	Mixto	27	77,8 (57,7–91,4)
Dore	PEG RBV 24 semanas	Naïve	Mixto	27	51,9 (31,9–71,3)

Tabla 23. Resultados globales y por subgrupos de RVS12 para estudios de pacientes con VHC genotipo 4

Estudio	Tratamiento	Tratamiento previo	Status fibrosis	observaciones	Pacientes del estudio (N)	RVS12 (IC95 %) (%)
COMMAND-1	20 mg daclatasvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Naïve	Mixto	RVS24	12	66,7 (34,9-90,1)
COMMAND-1	60 mg daclatasvir 12 semanas + PEG RBV 12 semanas	Naïve	Mixto	RVS24	12	100 (73,5-100)
RESTORE	simeprevir 12 semanas + PEG RBV 24 o 48 semanas TGR	Mixto	Mixto		107	65,4 (55,6-74,4)
RESTORE	simeprevir 12 semanas + PEG RBV 24 o 48 semanas TGR	Naïve	Mixto		35	82,9 (66,4-93,4)
RESTORE	simeprevir 12 semanas + PEG RBV 24 o 48 semanas TGR	Tratados	Cirrosis	Recaedores	22	86,4 (65,1-97,1)
RESTORE	simeprevir 12 semanas + PEG RBV 48 semanas	Tratados	Cirrosis	No Recaedores	50	44 (30-58,1)
RESTORE	simeprevir 12 semanas + PEG RBV 24 o 48 semanas TGR	Tratados	Cirrosis		28	46,4 (27,5-66,1)

Durante la fase de consulta pública del informe la compañía *Gilead* pidió que se añadiera la siguiente información: “Resultados del estudio OSIRIS indicaba que la combinación SIM+SOF durante 12 semanas en pacientes con genotipo 4 es generalmente segura y bien tolerada, con RVS entre 95 y 100 %”. No fue posible verificar esta información.

Genotipos 5 y 6

La información sobre estos genotipos es muy limitada.

En el estudio ATOMIC se trataron cinco pacientes con genotipo 6 con SOF+PEG+RBV durante 24 semanas. Todos consiguieron RVS24.

En el estudio NEUTRINO, solo un paciente con genotipo 5 y los seis pacientes con genotipo 6 consiguieron RVS con SOF+PEG+RBV.

Poblaciones especiales

Tabla 24. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes en situación de pre y postrasplante

Estudio	Tratamiento	Duración de tratamiento (semanas)	Genotipo	Status de tratamiento previo	Status de fibrosis	Otros	Pa-cientes (N)	RVS12 (IC95 %) (%)
CORAL-I	3AAD	24	1	Mixto	No cirrosis	Post-trasplante	34	97,1 (84,7-99,9)
Punzalan 2015	simeprevir + sofosbuvir	12	1	Mixto	Mixto	Post-trasplante	44	90,9 (78,3-97,5)
Punga-pong 2015	simeprevir + sofosbuvir	12	1	Mixto	Mixto	Post-trasplante	105	89,5 (82,0-94,7)
SOLAR 1	ledipasvir + sofosbuvir	12	Mixto	Mixto	Cirrosis	Post-trasplante	52	86,5 (74,2-94,4)

Tabla 24. Resultados de RVS12 para estudios de pacientes en situación de pre y postrasplante

Estudio	Tratamiento	Duración de tratamiento (semanas)	Genotipo	Status de tratamiento previo	Status de fibrosis	Otros	Pa-cientes (N)	RVS12 (IC95 %) (%)
SOLAR 1	ledipasvir + sofosbuvir	24	Mixto	Mixto	Cirrosis	Pre-trasplante	50	88 (75,7-95,5)
SOLAR 1	ledipasvir + sofosbuvir	12	Mixto	Mixto	Cirrosis	Post-trasplante	107	93,5 (87-97,3)
SOLAR 1	ledipasvir + sofosbuvir	24	Mixto	Mixto	Cirrosis	Post-trasplante	107	95,3 (89,4-98,5)
Charlton	sofosbuvir + ribavirina	24	Mixto	Mixto	Cirrosis	Post-trasplante	40	70,0 (53,5-83,4)
Curry	sofosbuvir + ribavirina	profilaxis	Mixto	Mixto	Cirrosis	Pre-trasplante	43	69,8 (53,9-82,8)

3AAD: OMB+PAR+RIT+DSV.

Resultados centrados en el paciente

Durante el desarrollo de los distintos estudios se recogieron de forma separada las medidas de resultado centradas en el paciente.

La recogida de datos se realizó usando encuestas que no formaban parte del estudio y los resultados se publicaron en publicaciones separadas, combinados para distintos estudios. Se empleó el análisis multivariante para realizar comparaciones entre estudios.

Discusión/Conclusión

Resumen de los principales resultados de efectividad de las combinaciones libres de interferón

Pacientes con genotipo 1 *naïve* a tratamiento, sin cirrosis, o regímenes de tratamiento que contienen más de un AAD (LDV/SOF12, 3AAD12+RBV12, SOF+DCV12, SOF+SMV12) consiguen RVS12 superiores al 95 %. Los estudios no tienen la potencia suficiente como para que se observen diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos evaluados en la RVS12. No hay comparaciones directas entre los distintos tratamientos.

En pacientes *naïve* con cirrosis los resultados muestran una tendencia hacia valores inferiores de RVS12 comparados con pacientes no cirróticos aunque no son estadísticamente significativos.

De forma global los resultados para pacientes previamente tratados muestran mayor variabilidad que aquellos para pacientes *naïve*.

Para pacientes con VHC genotipo 2, los estudios con SOF+RBV muestran valores de RVS12 entre el 86 y el 100 %.

Para pacientes con genotipo 3, solo hay evidencia para las combinaciones SOF+RBV y SOF+DCV. Los resultados de RVS12 son variables con una tendencia hacia mejores resultados en pacientes *naïve* no cirróticos, aunque no hay evidencia de que esas diferencias sean estadísticamente significativas.

Para pacientes con genotipo 4, la combinación 3AAD sin DSV y con RBV consigue RVS12 del 100 %. La evidencia para SOF+RBV es mixta, con una tendencia hacia menores resultados de RVS12. Solo se localizó un estudio con un reducido tamaño muestral para LDV/SOF con una tasa de RVS12 del 95 %.

Los resultados en pacientes en situación de pre y postrasplante son similares a los obtenidos en la población general.

Fortalezas y limitaciones de la revisión

La principal debilidad del informe se debe a que se han incluido estudios de un solo brazo, o estudios aleatorizados que comparan distintas duraciones de tratamiento de la misma combinación de fármacos, o combinaciones con y sin RBV. Debido a que estos estudios no contienen como brazo control las combinaciones consideradas anteriormente como tratamiento estándar, no se ha evaluado la eficacia de un modo sistemático. Por lo tanto, en la evidencia localizada, no hay comparaciones directas entre las nuevas combinaciones, entre las distintas moléculas, ni comparaciones con tratamientos más antiguos.

Los autores del informe consideran que debido a la falta de un comparador común se hacía imposible realizar un NMA. Indican que las aproximaciones innovadoras, como seleccionar brazos según similitud valorando factores de confusión identificados, emplear datos de pacientes individuales para ajustar los factores de confusión, regresión logística, o una mezcla de estas aproximaciones, crean ECA de un modo artificial a partir de lo que realmente son estudios de un solo brazo. Estos ajustes no solucionarían cuestiones relacionadas con el sesgo de selección y el sesgo de información. Este hecho trasgrede las ideas básicas y las asunciones del NMA (en el cual se han de estudiar los distintos riesgos de sesgo). Además, se duda de que la evidencia actual disponga de un tamaño de muestra suficiente para demostrar o excluir diferencias estadísticamente significativas en un análisis de no inferioridad dado las altas tasas de RVS observadas para la segunda generación de AAD.

| Informe adaptado de la CADTH |

Drugs for chronic hepatitis C infection⁴

Metodología

Este informe es una actualización del informe previo de la CADTH de AAD para HCC con infección por genotipo 1, publicado en octubre de 2014. Esta nueva revisión completa el objetivo del informe anterior para incluir los genotipos del 2 al 6 así como los regímenes recientemente aprobados y tratamientos emergentes.

En primer lugar se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura para actualizar el informe anterior para genotipo 1 y para identificar los estudios para genotipos del 2 al 6. Posteriormente se realizó un metanálisis en red (NMA) para comparar los regímenes disponibles.

Los regímenes de interés para esta revisión fueron aquellos:

- Aprobados por el sistema sanitario de Canadá en el momento de realización del informe.
- Considerados de relevancia clínica según la inclusión en las guías de práctica clínica de Canadá o EEUU.
- Con alta probabilidad para ser aprobados en el futuro próximo en Canadá (en unos 12 meses) según la información disponible en febrero de 2015.

Preguntas de investigación

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad comparada de los tratamientos para pacientes con HCC (genotipos 1 al 6) *naïve* a tratamiento?
- ¿Cuál es la eficacia y seguridad comparada de los tratamientos para pacientes con HCC (genotipos 1 al 6) en recaída, respuesta parcial o respuesta nula a biterapia con PEG + RBV, AAD+ PEG RBV o AAD?
- ¿Cómo varía la eficacia y seguridad comparada según subgrupos, basados en nivel de fibrosis (\leq F1, F2, F3 o F4), estado de cirrosis (compensada vs. descompensada), subtipo de genotipo, postrasplante hepático, carga viral basal, coinfección con VIH, coinfección con VHB y coinfección con tuberculosis (TB) ?

Tabla 25. Pregunta de investigación y criterios de elegibilidad de los estudios	
Población	Pacientes adultos \geq 18 años con hepatitis C crónica por VHC genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6
Intervenciones y Comparadores	Actualmente disponibles: <ul style="list-style-type: none"> • PEG RBV • Boceprevir en combinación con PEG RBV • Telaprevir en combinación con PEG RBV • Simeprevir en combinación con PEG RBV • Sofosbuvir en combinación con PEG RBV • Sofosbuvir/ledipasvir \pm RBV • Paritaprevir /ritonavir /ombitasvir con dasabuvir \pm RBV • Sofosbuvir en combinación con RBV • Simeprevir en combinación con sofosbuvir \pm RBV • Daclatasvir en combinación con asunaprevir \pm PEG RBV • Daclatasvir en combinación con sofosbuvir
	Tratamientos emergentes: <ul style="list-style-type: none"> • Daclatasvir en combinación con asunaprevir y beclabuvir • Grazoprevir en combinación con elbasvir • Sofosbuvir en combinación con GS-5816 (Velpatasvir) • Paritaprevir/ritonavir en combinación con ABT-530
Resultados de eficacia y seguridad	<u>Eficacia:</u> RVS Recaída virológica tras RVS12/24 Calidad de vida Hepatocarcinoma Necesidad de trasplante hepático <u>Seguridad:</u> Mortalidad (debida a todas las causas, debido a complicaciones hepáticas) Eventos adversos graves Retirada del tratamiento debido a eventos adversos asociados al tratamiento <i>Rash</i> , fatiga, anemia, trombocitopenia, prurito, neutropenia, depresión, ideación suicida, síntomas gripales
Diseño	Estudios publicados, aleatorizados o no aleatorizados, controlados o no controlados, prospectivos intervencionales
Criterios de Exclusión	Idioma distinto al inglés, <i>abstracts</i> , estudios cualitativos, de seguimiento o extensión de estudio observacional. Revisiones narrativas y editoriales

Para los regímenes antiguos: PEG RBV, boceprevir y telaprevir, se han mantenido en la revisión y el NMA con propósito comparativo. Sólo se han incluido ECA para estos regímenes.

Estrategia de búsqueda

Se actualizó la búsqueda previa del informe de la CADTH de 2014, para genotipo 1. Y la búsqueda actualizada incorpora los nuevos fármacos y todos los genotipos (1 al 6).

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: *MEDLINE*, *EMBASE*, registro Cochrane de ECA y *PUBMED*. Se revisaron las alertas mensualmente. La última fue recibida en mayo de 2015. Se hicieron búsquedas para localizar la literatura gris, en las agencias de ETS y en guías de práctica clínica.

Extracción y manejo de datos

Toda la información se extrajo empleando un formulario estandarizado que fue desarrollado, pilotado y modificado para los propósitos de esta revisión sistemática.

Los datos se extrajeron por un solo autor y fueron revisados por un segundo revisor independiente. Los desacuerdos se resolvieron con un tercer autor hasta llegar al consenso.

Valoración del riesgo de sesgo

Se empleó la herramienta elaborada por la Cochrane para valorar el riesgo de sesgo de los ECA.

Si los estudios de un solo brazo no contenían suficiente información para su valoración con esa herramienta, se extraían e investigaban las tasas de atrición para realizar una valoración rudimentaria del riesgo de sesgo.

Síntesis de datos

Previo a la síntesis cuantitativa se realizó un análisis cualitativo para valorar la heterogeneidad clínica y metodológica. Aquellos estudios que se consideraron lo suficientemente similares en términos de pacientes, intervenciones, y diseño, se agregaron mediante comparaciones indirectas de tratamientos.

Se consideró la RVS12 como una variable subrogada aceptada de RVS24. Si estaban disponibles ambas variables, se empleaba RVS24.

Se realizaron distintos análisis según: paciente *naïve* a tratamiento, previamente tratado, con recaída, con respuesta parcial y con respuesta nula.

En cada una de estas subpoblaciones se realizaron análisis separadamente según presencia o ausencia de cirrosis. Los análisis de genotipo 1 se separaron según subtipo 1a y 1b.

Se realizaron otros análisis adicionales si los datos lo permitían para incluir los tratamientos emergentes.

Los datos permitieron los análisis según los siguientes subgrupos:

- Análisis de RVS12 para genotipo 1 *naïve*: todos los pacientes, genotipo 1a, genotipo 1b, pacientes con cirrosis y pacientes sin cirrosis.
- Análisis de RVS12 para genotipo 1 pacientes previamente tratados: todos los pacientes y según genotipo 1a, genotipo 1b, pacientes con cirrosis, pacientes sin cirrosis.
- Análisis de RVS12 para genotipo 4 *naïve*: todos los pacientes.
- Análisis de anemia y *rash* para todos los genotipos *naïve*: todos los pacientes.
- Análisis de anemia y *rash* para todos los genotipos previamente tratados: todos los pacientes.

También se llevaron a cabo diversos estudios de sensibilidad.

Valoración de la heterogeneidad

La heterogeneidad clínica valoró el hecho de que los pacientes, exposiciones, y entornos no fuesen muy diferentes entre los distintos estudios. La diversidad metodológica se valoró comprobando que los estudios eran similares en términos de diseño y de riesgo de sesgo. Una vez valorada la heterogeneidad y la posibilidad de agregar los estudios se evaluaba la heterogeneidad estadística (mediante *forest plot* y el cálculo de I^2).

Comparaciones indirectas con metodología bayesiana

Se realizaron NMA con metodología bayesiana para RVS12 y eventos adversos específicos (*rash*, anemia y depresión).

Se usó el *software* WinBUSG 1.4.3 empleando un modelo de probabilidad binomial que permitía la incorporación de estudios con varios brazos de tratamiento. Como grupo de referencia,

para el modelo de genotipo 1 se empleó PEG RBV 48 semanas. Los grupos de referencia para las comparaciones implicadas en los genotipos 2 a 4 se definieron tras consultar a clínicos expertos. Para el genotipo 2, pacientes *naïve*, se empleó PEG RBV24 semanas; para pacientes pretratados, SOF12+RBV12. Para genotipo 3, tanto para pacientes *naïve* como para pacientes pretratados se empleó PEG RBV48 semanas. Para genotipo 4, para pacientes *naïve* se empleó PEG RBV48 semanas y para pacientes pretratados, SOF12+RBV12. Se realizaron NMA de efectos fijos y aleatorios.

Consideración especial: estudios de un solo brazo

Se consideraron estudios de intervención de un solo brazo (en los que no había grupo control formal comparativo incluido en el diseño y se empleó la posibilidad de un control histórico) o estudios en los cuales solo un brazo cumplía con los criterios de inclusión. La metodología del NMA se ajustó para incorporar las estimaciones de los efectos de este tipo de estudios en la red de tratamientos.

Para los estudios de un solo brazo se recopilaban las características basales de los pacientes y descripciones detalladas sobre el uso de cohortes históricas como controles junto con cualquier característica de los pacientes de las cohortes históricas.

No estaban disponibles los datos de los pacientes individuales por lo que no fue posible emplear métodos de efectividad comparativa como el método de *propensity scores weighting*. Lo que se hizo fue incorporar los estudios individuales en la NMA creando un estudio virtual donde el brazo comparador se ajustaba con las características basales de los pacientes del brazo único. Según consejo de clínicos expertos, las características basales consideradas a la hora de emparejar el brazo comparador de un estudio aleatorizado a un brazo de un estudio de un solo brazo eran: tratamiento previo, tipo de respuesta previa, puntuación METAVIR, estado cirrótico, carga viral basal, trasplante hepático, IL28B, genotipo VIH, función renal, edad y sexo masculino. Se generó una puntuación resumen de las características basales para pacientes *naïve* y pacientes pretratados empleando un esquema de puntuación. Se asignaban pesos de 100, 50 y 10 % a cada variable basal en la puntuación resumen según fuese la importancia alta, moderada o baja a la hora de emparejarlas.

En cada análisis de subgrupos en la red, para crear un estudio virtual se seleccionaba un brazo comparador de los estudios aleatorizados incluidos con la puntuación más cercana de características basales para cada brazo del estudio. El emparejamiento de estudios se realizó para cada genotipo, según tratamiento previo y estado cirrótico.

Tabla 26. Sistema de puntuación para las características basales

Importancia	VARIABLES	Tratados	Naïve
Alta (peso 100 %)	Tratamiento previo	% PEG RBV	-
	Tipo de respuesta previa	% respondedores nulos	-
	Puntuación METAVIR	$[(\%F0*0) + (\%F1*1) + (\%F2*2) + (\%F3*3) + (\%F4*4)]/4$	$[(\%F0*0) + (\%F1*1) + (\%F2*2) + (\%F3*3) + (\%F4*4)]/4$
	Cirrótico	% cirrótico	% cirrótico
	Carga viral basal (log10)	media/7	media/7
	Trasplante hepático	sí = 1, no = 0	sí = 1, no = 0
	IL28B	$[(\%CC*0) + (\%CT*1) + (\%TT*2)]/2$	$[(\%CC*0) + (\%CT*1) + (\%TT*2)]/2$
	Genotipo	% genotipo 1a	% genotipo 1a

Tabla 26. Sistema de puntuación para las características basales

Importancia	VARIABLES	Tratados	Naïve
Moderada (peso 50 %)	HIV	sí = 1, no = 0	sí = 1, no = 0
	Renal function	sí = 1, no = 0	sí = 1, no = 0
Baja (peso 10 %)	Edad	Media/DE	Media/DE
	Sexo	% masculino	% masculino
F0: sin fibrosis. F1: fibrosis portal sin septa. F2: fibrosis portal con algunos septos. F3: alta presencia de septos sin cirrosis. F4: cirrosis. DE: desviación estándar.			

Heterogeneidad

Se evaluó en términos de: características de los pacientes, metodología del estudio y protocolos de tratamiento. Se consideraron análisis de subgrupos. A priori se seleccionaron las siguientes subpoblaciones: subtipo de genotipo, carga viral basal, presencia o ausencia de cirrosis, cirrosis compensada, cirrosis compensada avanzada y descompensada. Receptores de trasplante hepático, coinfección con VHB, TB o VIH.

Se observó que había discrepancia en el modo en el que se recogían los eventos adversos en los distintos estudios evaluados. En algunos estudios, los eventos adversos se recogían para el periodo de tratamiento completo. En otros estudios solo se recogían los eventos en parte de ese periodo (las primeras 12 semanas). En el informe previo de la CADTH se exploró el impacto de este hecho. No se observó interacción significativa entre la duración del seguimiento y los eventos adversos. Por lo que se recogieron datos de todos los estudios independientemente del tiempo durante el que se recogieran.

Consistencia

Se evaluó la inconsistencia de un modo formal, comparando la desviación y los estadísticos *deviance information criterion* de los modelos de consistencia e inconsistencia.

Cálculo de riesgos relativos

La probabilidad de alcanzar RVS para los grupos de referencia se generó directamente del modelo del NMA. Se calcularon empleando la *odds* logarítmica media de la RVS en el brazo de referencia ponderado sobre todos los estudios en los que se usaba ese brazo de referencia. Con esta línea basal asumida (log *odds* de RVS en el brazo de referencia) el modelo de NMA estimaba la probabilidad absoluta de RVS en los brazos de tratamiento de AAD. Se calculaban los riesgos relativos entre tratamientos según la probabilidad absoluta de lograr RVS en cada brazo de tratamiento.

Resultados de la revisión sistemática

Selección de estudios primarios

Se partía de 2167 publicaciones tras eliminar duplicados. De los 77 estudios incluidos, se incluyeron 67 estudios contenidos en 63 publicaciones y otros 10 estudios adicionales de la revisión previa de la CADTH.

Características de los estudios incluidos

Los estudios incluidos principalmente eran de pacientes con infección por VHC genotipo 1 o una mezcla de pacientes con genotipo 1 y otros genotipos. Once estudios versaban sobre pacientes con infección por VHC genotipo 2; once, sobre VHC genotipo 3; ocho, sobre genotipo 4; dos, sobre genotipo 5 y, tres, sobre genotipo 6.

Todos los estudios se llevaron a cabo entre 2013 y 2015. El tamaño de muestra varió entre 14 y 870 pacientes. Catorce de los 21 estudios realizados en pacientes *naïve* eran aleatorizados, así como seis de los 12 estudios en pacientes pretratados y, 14 de los 24 estudios combinados de pacientes *naïve* y pretratados. En ninguno de los estudios de pacientes postrasplante hepático se aleatorizaron los pacientes al tratamiento. Los demás estudios eran de brazos únicos de tratamiento. Cuatro estudios de pacientes *naïve* y otros cuatro de pacientes pretratados emplearon controles históricos en el diseño del estudio. Ver siguiente Tabla.

Tabla 27. Resumen de las intervenciones evaluadas					
Intervención	Publicaciones (n)	Estudios individuales (n)	ECA doble ciego (n)	Pacientes (n)	Año de publicación
Incluidos en el NMA					
Naïve al tratamiento					
PEG RBV48	6	6	4	342	2013–2014
SOF24 + RBV24	1	1	0	25	2013
SOF12 + LDV12	4	4	0	500	2014–2015
SOF24 + LDV24	1	1	0	217	2014
SOF8 + LDV8	1	1	0	215	2014
SOF8 + LDV8 + RBV8	1	1	0	216	2014
SOF12 + LDV12 + RBV12	1	1	0	217	2014
SOF24 + LDV24 + RBV24	1	1	0	217	2014
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	1	1	0	209	2014
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	2	2	1	577	2014
SOF12 + PEG RBV12	2	2	0	379	2013
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	2	2	2	521	2014
SOF12 + RBV12	1	1	0	256	2013
PEG RBV24	1	1	0	243	2013
Estudios de la revisión previa de CADTH					
BOC 800 mg/8 h	1	1	1	1.097	2011
TEL 750 mg/8 h o 1125 mg/12 h	3	3	1	1.989	2011–2014
SIM 150 mg/24 h	1	1	1	386	2013
Previamente tratados					
SOF12 + LDV12	2	2	0	123	2014
SOF24 + LDV24	2	2	0	187	2014–2015
SOF12 + LDV12 + RBV12	3	3	0	239	2014–2015
SOF24 + LDV24 + RBV24	1	1	0	111	2014
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	1	1	0	91	2014
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	1	1	1	297	2014
DCV24 + ASU24	1	1	0	20	2014
DCV24 + ASU24 + PR24	2	2	0	419	2014–2015
SOF12 + PEG RBV12	2	2	0	127	2014–2015
SIM12 + PEG RBV48	1	1	0	379	2015

Tabla 27. Resumen de las intervenciones evaluadas					
Intervención	Publicaciones (n)	Estudios individuales (n)	ECA doble ciego (n)	Pacientes (n)	Año de publicación
Incluidos en el NMA					
Estudios de la revision previa de CADTH					
BOC 800 mg/8 h	1	1	1	403	2011
TEL 750 mg/8 h	1	1	1	662	2011
SIM 150 mg/24 h	2	2	2	855	2014
Pacientes con tipo de tratamiento previo combinado					
SOF24 + RBV24	4	4	0	689	2014–2015
SIM12 + SOF12	2	2	0	76	2014–2015
SOF12 + LDV12	2	2	0	209	2014–2015
SOF8 + LDV8	1	1	0	20	2014
SOF8 + LDV8 + RBV8	1	1	0	21	2014
SOF12 + LDV12 + RBV12	3	3	0	234	2014–2015
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	1	1	0	38	2015
DCV24 + ASU24	2	2	1	867	2014
DCV12 + SOF12	2	2	0	193	2014–2015
SOF12 + PR12	2	2	0	42	2013–2015
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	1	1	0	68	2014
SIM12 + PEG RBV48	1	1	0	38	2014
SOF12 + RBV12	7	7	1	457	2013–2015
Estudios no incluidos en el NMA					
Pacientes naïve al tratamiento					
SOF12 + PEG RBV12	2	2	0	48	2013–2015
ELB12 + GRZ12	1	1	1	316	2015
DCV12 + ASU12 + BEC12 (75 mg 2 veces al día)	1	1	0	11	2015
DCV12 + ASU12 + BEC12 (150 mg 2 veces al día)	1	1	0	10	2015
Estudios de la revision previa de CADTH					
TEL 750 mg/8 h	1	1	0	540	2011
Pacientes con tipo de tratamiento previo combinado					
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	2	2	0	239	2014–2015
PAR/RIT24 + OMB24 + DAS24 + RBV24	1	1	0	172	2014
SOF12 + RBV12	1	1	1	207	2013
Pacientes postrasplante hepático					
SOF24 + RBV24	1	1	0	40	2015
PAR/RIT24 + OMB24 + DAS24 + RBV24	1	1	0	34	2014

Los estudios eran predominantemente multinacionales, aunque 22 de ellos se realizaron por grupos de estudio de una sola nación (EEUU, Japón, Nueva Zelanda, Francia, o Puerto Rico).

Características de los pacientes

La proporción de hombres fue, generalmente, muy superior al 50 % (entre el 28 y el 100 %). Los pacientes incluidos en estudios de población naïve eran principalmente no cirróticos (78 al 100

%). En los estudios de pacientes previamente tratados, los pacientes cirróticos incluidos oscilaban entre el 0 y el 100 %. Los estudios SIRIUS (previamente tratados), UNITY-2 (pacientes *naïve* y pre-tratados), Pearlman (pacientes *naïve* y pre-tratados), C-WORTHY (pacientes *naïve* y pre-tratados) y TUR-QUOISE II (pacientes *naïve* y pre-tratados) fueron los únicos en los que la población incluida era casi en su totalidad cirrótica. Todos los estudios excluyeron a pacientes con cirrosis descompensada.

No hubo estudios de pacientes coinfectados con VHB o TB que cumplieren los criterios de inclusión, ya que solía ser un criterio de exclusión en la mayoría de los estudios. Los pacientes coinfectados con VIH se incluyeron en cuatro estudios de pacientes *naïve* y en tres estudios de pacientes *naïve* y pre-tratados.

El tratamiento previo mayoritario fue PEG RBV. Pocos estudios incluyeron como tratamiento previo AAD con PEG RBV o solo con AAD. Quince estudios incluían tratamientos previos mixtos incluyendo PEG RBV, PEG RBV más AAD y/o AAD solo. Solo un estudio versaba sobre pacientes con AAD libre de interferón previo.

Valoración de la calidad

De los 77 estudios incluidos, 31 eran aleatorizados y comparativos incluyendo diez ECA de la revisión anterior de la CADTH. Los demás estudios eran de un solo brazo. Había 14, ocho y nueve estudios de pacientes *naïve*, previamente tratados y pacientes mixtos, respectivamente.

En general los ECA eran de adecuada calidad en relación a todos los dominios contemplados.

En relación al resto de estudios, la mayoría de los estudios (n=30) evaluaban la intervención de interés en un solo brazo, o cohortes de pacientes sin grupo comparador o comparaciones con controles históricos (n=12). La valoración de la calidad se realizó sobre la tasa de atrición, valorando la tasa de cada estudio, para los distintos regímenes de tratamiento y en contexto con los resultados. Entre los 30 estudios incluidos de un solo brazo, había diez, siete y trece estudios realizados en pacientes *naïve*, previamente tratados y pacientes mixtos. Para los estudios de pacientes *naïve*, se indicó una tasa de atrición de 0 a 17,4 % para seis estudios de un solo brazo, y de 0 a 7,7 % para cuatro brazos individuales obtenidos a partir de ECA. Para los estudios de pacientes pre-tratados se indicó una tasa de atrición de 0 a 2,5 % para los cinco estudios de un solo brazo. Los dos brazos obtenidos a partir de ECA indicaron 0 % o no se indicó información relacionada. En los 13 estudios de pacientes mixtos la tasa de atrición oscilaba entre 0 y 24,3 % para los nueve estudios diseñados de un solo brazo y, entre 0 y 47,6 % de los cuatro brazos individuales obtenidos de ECA.

Resultados de eficacia: RVS12

GENOTIPO 1

Pacientes *naïve*

Todos los pacientes

La red de evidencia para RVS12 incluyó 35 estudios y un total de 6766 pacientes. En global se consideraron 22 regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando 20 comparaciones directas de tratamiento (basadas en un estudio de tres brazos y 17 estudios de dos brazos) y 17 estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo.

Se pudo incorporar evidencia disponible para todos los regímenes de interés excepto para DCV+ASU+PEG RBV y DCV24+SOF24.

El régimen SOF8+LDV8 no se incluyó en el análisis del caso base ya que en Canadá, solo está indicado en pacientes con carga viral basal < 6 millones UI/mL.

El NMA basado en esta evidencia fue consistente. La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 era 0,52 (IC 95: 0,47 a 0,57).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- Todas las estrategias de tratamiento con AAD, a excepción de SIM12+SOF12, aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+LDV12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 aumentaban significativamente la RVS comparado con SOF+RBV24.
- SOF12+LDV12 aumentaba significativamente la RVS comparado con SOF12+PR12, SIM12+PEG RBV24-48TGR y DCV24+ASU24.
- PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 aumentaba significativamente la RVS comparado con SOF12+PR12, SIM12+PEG RBV24-48TGR y DCV24+ASU24.
- DCV24+ASU24 aumentaba significativamente la RVS comparado con SIM12+PEG RBV24-48TGR.
- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre LDV+SOF12, DCV+SOF12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12.

Tabla 28. RVS para pacientes *naïve* con infección por VHC genotipo 1

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	PEG RBV48	1,48 (1,01 a 1,82)	25,15 (0,68 a 41,08)
SIM12 + SOF12		1,74 (0,98 a 2,01)	38,89 (-1,19 a 49,01)
SOF12 + LDV12		1,86 (1,69 a 2,05)	44,39 (38,84 a 49,69)
SOF12 + PEG RBV12		1,59 (1,19 a 1,86)	30,52 (10,12 a 41,99)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		1,51 (1,34 a 1,69)	26,58 (18,69 a 33,53)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,85 (1,68 a 2,05)	44,14 (37,54 a 49,90)
DCV24 + ASU24		1,65 (1,44 a 1,86)	34,02 (23,95 a 41,56)
DCV12 + SOF12		1,85 (1,38 a 2,08)	44,41 (20,34 a 51,27)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,86 (1,55 a 2,07)	44,88 (28,65 a 50,86)
SIM12 + SOF12	SOF24 + RBV24	1,15 (0,66 a 1,73)	12,03 (-27,46 a 40,11)
SOF12 + LDV12		1,25 (1,05 a 1,83)	19,06 (4,94 a 43,51)
SOF12 + PR12		1,06 (0,80 a 1,55)	4,56 (-16,29 a 29,90)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		1,02 (0,83 a 1,51)	1,55 (-14,96 a 26,68)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,24 (1,05 a 1,83)	18,84 (4,20 a 43,12)
DCV24 + ASU24		1,11 (0,90 a 1,65)	8,81 (-8,78 a 34,12)
DCV12 + SOF12		1,24 (0,90 a 1,84)	18,34 (-8,44 a 44,37)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,25 (1,00 a 1,83)	19,15 (-0,02 a 44,01)

Tabla 28. RVS para pacientes <i>naïve</i> con infección por VHC genotipo 1			
Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF12 + LDV12	SIM12 + SOF12	1,06 (0,96 a 1,89)	5,38 (-3,48 a 44,79)
SOF12 + PEG RBV12		0,92 (0,70 a 1,52)	-7,03 (-27,82 a 25,92)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		0,87 (0,75 a 1,56)	-12,16 (-24,17 a 28,37)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,06 (0,95 a 1,88)	5,08 (-4,79 a 44,42)
DCV24 + ASU24		0,95 (0,81 a 1,71)	-4,82 (-18,40 a 35,98)
DCV12 + SOF12		1,05 (0,80 a 1,88)	4,85 (-18,67 a 44,16)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,06 (0,88 a 1,93)	5,37 (-11,49 a 46,64)
SOF12 + PEG RBV12	SOF12 + LDV12	0,86 (0,66 a 0,95)	-13,80 (-31,88 a -4,96)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		0,82 (0,74 a 0,88)	-17,78 (-25,67 a -11,10)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,00 (0,96 a 1,03)	-0,09 (-4,31 a 2,32)
DCV24 + ASU24		0,89 (0,79 a 0,96)	-10,34 (-20,24 a -3,38)
DCV12 + SOF12		1,00 (0,77 a 1,06)	0,21 (-22,09 a 5,25)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,01 (0,83 a 1,06)	0,75 (-16,17 a 5,50)
SIM12 + PEG RBV24-48 RGT		SOF12 + PEG RBV12	0,95 (0,81 a 1,28)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	1,16 (1,05 a 1,51)		13,50 (4,18 a 31,93)
DCV24 + ASU24	1,04 (0,87 a 1,39)		3,42 (-11,26 a 24,46)
DCV12 + SOF12	1,15 (0,90 a 1,55)		12,79 (-9,10 a 34,68)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	1,16 (0,96 a 1,55)		13,59 (-3,66 a 34,63)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	1,22 (1,12 a 1,36)	17,56 (9,71 a 25,74)
DCV24 + ASU24		1,09 (1,01 a 1,18)	7,35 (0,54 a 13,42)
DCV12 + SOF12		1,22 (0,92 a 1,37)	17,63 (-6,50 a 26,33)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,23 (1,01 a 1,37)	18,21 (0,54 a 26,51)
DCV24 + ASU24	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	0,90 (0,79 a 0,98)	-10,10 (-20,21 a -1,96)
DCV12 + SOF12		1,00 (0,77 a 1,07)	0,39 (-21,90 a 6,76)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,01 (0,83 a 1,07)	0,88 (-16,15 a 6,77)
DCV12 + SOF12	DCV24 + ASU24	1,12 (0,85 a 1,27)	9,95 (-12,91 a 20,85)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,12 (0,92 a 1,27)	10,67 (-6,70 a 21,11)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	DCV12 + SOF12	1,00 (0,84 a 1,31)	0,40 (-15,92 a 22,95)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	62,51 vs. 72 puntos	
	Criterio desviación	385,205	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	63,06 vs. 72 puntos	
	Criterio desviación	384,588	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Genotipo 1a

La red de evidencia para RVS12 incluía 17 estudios y un total de 3594 pacientes. No había datos de la combinación DCV+SOF específicos para pacientes con genotipo 1a o 1b. Se consideraron 16 regímenes de tratamiento, permitiendo 17 comparaciones directas de tratamientos (basadas en un estudio de cuatro brazos y 11 estudios de dos brazos) y seis estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. El NMA basado en esta red de evidencia fue consistente. La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,39 (IC95 %: 0,31 a 0,47).

Los resultados del modelo de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados, comparado con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF12+LDV12, PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 y SIM12+PEG RBV24-48 TGR aumentaban significativamente la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+LDV12 aumentaba significativamente la RVS vs. SOF12+PEG RBV12 y SIM12+PEG RBV24-48 TGR
- PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 aumentaban significativamente la RVS vs. SOF12+PEG RBV12.
- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+LDV12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

Tabla 29. RVS para pacientes *naïve* con infección por VHC genotipo 1a

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	PEG RBV48	2,05 (0,89 a 2,95)	40,92 (-4,51 a 62,65)
SIM12 + SOF12		2,06 (0,38 a 2,93)	41,99 (-23,24 a 63,02)
SOF12 + LDV12		2,48 (1,96 a 3,12)	57,22 (41,96 a 65,74)
SOF12 + PEG RBV12		1,70 (0,36 a 2,64)	27,41 (-24,76 a 56,05)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		1,83 (1,35 a 2,40)	31,95 (14,23 a 47,59)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		2,47 (1,87 a 3,13)	57,07 (36,45 a 66,05)
SIM12 + SOF12	SOF24 + RBV24	1,01 (0,19 a 2,20)	0,53 (-67,81 a 48,85)
SOF12 + LDV12		1,20 (0,95 a 2,57)	15,73 (-4,91 a 58,02)
SOF12 + PEG RBV12		0,84 (0,18 a 1,88)	-12,37 (-68,28 a 37,50)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		0,89 (0,62 a 1,99)	-8,77 (-35,42 a 37,67)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,19 (0,92 a 2,55)	15,36 (-7,72 a 57,82)
SOF12 + LDV12	SIM12 + SOF12	1,18 (0,97 a 6,26)	14,27 (-3,35 a 77,01)
SOF12 + PEG RBV12		0,87 (0,29 a 2,56)	-10,69 (-53,38 a 35,25)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		0,88 (0,62 a 4,89)	-9,59 (-35,28 a 58,28)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,17 (0,94 a 6,16)	13,84 (-6,05 a 77,28)
SOF12 + PEG RBV12	SOF12 + LDV12	0,69 (0,16 a 0,95)	-29,61 (-75,97 a -4,43)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		0,74 (0,56 a 0,96)	-25,35 (-41,59 a -3,44)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,00 (0,86 a 1,08)	-0,04 (-12,19 a 7,13)

Tabla 29. RVS para pacientes <i>naïve</i> con infección por VHC genotipo 1a			
Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	SOF12 + PEG RBV12	1,07 (0,69 a 5,20)	4,47 (-26,86 a 59,84)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,44 (1,03 a 6,37)	28,91 (3,03 a 76,90)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	1,35 (0,99 a 1,77)	25,09 (-0,54 a 41,64)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	38,18 vs. 38	
	Criterio desviación	209,769	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	38,94 vs. 38	
	Criterio desviación	209,12	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Genotipo 1b

La red de evidencia para RVS12 incluía 20 estudios y un total de 2379 pacientes. Globalmente, se consideraron 16 regimenes de tratamiento distintos proporcionando 14 comparaciones directas de tratamiento (basadas en un estudio de cuatro brazos y ocho estudios de dos brazos) y 11 estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La NMA basada en esta red de evidencia fue consistente. La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,52 (IC 95 %: 0,42 a 0,63).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de los tratamientos seleccionados, comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF12+LDV12, PAR/RIT12+OMB12+DAS12 y DCV+ASU24 aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.
- No existían diferencias estadísticamente significativas en RVS vs. SOF24+RBV24, SOF12+ PEG RBV 12 o SIM12+ PEG RBV24-48 TGR.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+LDV12 aumentaba significativamente la RVS vs. SOF12+ PEG RBV12 y SIM12+ PEG RBV24-48 TGR y DCV24+ASU24.
- DCV24+ASU24 aumentaba significativamente la RVS vs. SIM12+ PEG RBV24-48 TGR.
- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+LDV12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12.

Tabla 30. RVS para pacientes <i>naïve</i> con infección por VHC genotipo 1b			
Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	PEG RBV48	1,61 (0,45 a 2,21)	32,42 (-30,84 a 52,91)
SOF12 + LDV12		1,89 (1,58 a 2,34)	46,27 (35,84 a 56,27)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		1,63 (1,39 a 1,96)	32,49 (23,21 a 41,49)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,86 (1,43 a 2,33)	45,17 (24,22 a 56,26)
DCV24 + ASU24		1,76 (1,48 a 2,13)	39,23 (29,63 a 48,07)
SOF12 + PEG RBV12		1,56 (0,56 a 2,09)	29,69 (-22,86 a 48,94)

Tabla 30. RVS para pacientes <i>naïve</i> con infección por VHC genotipo 1b			
Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF12 + LDV12	SOF24 + RBV24	1,16 (0,99 a 3,89)	13,39 (-1,27 a 72,97)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		1,00 (0,80 a 3,42)	0,11 (-19,06 a 61,60)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,14 (0,90 a 3,79)	12,02 (-8,80 a 70,94)
DCV24 + ASU24		1,08 (0,89 a 3,67)	6,41 (-10,31 a 67,36)
SOF12 + PEG RBV12		0,99 (0,37 a 3,00)	-0,89 (-56,03 a 53,99)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	SOF12 + LDV12	0,86 (0,76 a 0,93)	-13,37 (-23,28 a -6,45)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,00 (0,78 a 1,04)	-0,27 (-21,18 a 3,98)
DCV24 + ASU24		0,93 (0,85 a 0,98)	-6,71 (-14,51 a -1,51)
SOF12 + PEG RBV12		0,84 (0,30 a 0,99)	-15,68 (-67,64 a -1,46)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	1,15 (0,91 a 1,30)	12,44 (-7,68 a 22,67)
DCV24 + ASU24		1,08 (1,00 a 1,19)	6,49 (0,05 a 14,54)
SOF12 + PEG RBV12		0,97 (0,34 a 1,20)	-2,37 (-55,54 a 15,96)
DCV24 + ASU24	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	0,94 (0,85 a 1,18)	-6,05 (-14,35 a 14,19)
SOF12 + PEG RBV12		0,85 (0,31 a 1,06)	-14,25 (-67,21 a 5,44)
SOF12 + PEG RBV12	DCV24 + ASU24	0,90 (0,32 a 1,09)	-8,79 (-62,11 a 8,07)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	39,64 vs. 42,00	
	Criterio desviación	209,409	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	39,56 vs. 42,00	
	Criterio desviación	208,133	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Pacientes con cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluía 14 estudios y un total de 539 pacientes. Globalmente, se consideraron 13 regímenes de tratamiento distintos proporcionando 11 comparaciones directas de tratamiento (basadas en un estudio de tres brazos y ocho estudios de dos brazos) y cinco estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. No había estudios para el régimen DCV+SOF para pacientes con cirrosis. La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,40 (IC 95 %: 0,31 a 0,49).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados, comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- Todas las estrategias mostradas (SOF12+LDV12, DCV24+ASU24, SOF12+ PEG RBV12 y SIM12+ PEG RBV24-48 TGR), a excepción de SIM12+SOF12 y SOF24+RBV24, aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+LDV12 aumentaba significativamente RVS vs. SIM12+ PEG RBV24-48 TGR y SOF24+RBV24.

Tabla 31. RVS para pacientes *naïve* con cirrosis con infección por VHC genotipo 1

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SIM12 + SOF12	PEG RBV48	2,18 (0,93 a 2,95)	48,42 (-2,57 a 63,34)
SOF12 + PEG RBV12		2,04 (1,13 a 2,75)	41,98 (5,31 a 58,28)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		1,70 (1,06 a 2,39)	27,76 (2,43 a 47,38)
SOF24 + RBV24		1,76 (0,62 a 2,57)	30,39 (-15,42 a 54,59)
DCV24 + ASU24		2,25 (1,66 a 2,96)	50,01 (29,20 a 62,29)
SOF12 + LDV12		2,41 (1,89 a 3,09)	56,09 (41,08 a 65,83)
SOF12 + PEG RBV12	SIM12 + SOF12	0,94 (0,60 a 1,89)	-5,26 (-34,84 a 35,34)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		0,78 (0,49 a 1,85)	-19,25 (-47,89 a 32,75)
SOF24 + RBV24		0,82 (0,31 a 1,83)	-15,67 (-61,01 a 33,66)
DCV24 + ASU24		1,01 (0,79 a 2,41)	1,20 (-19,74 a 52,62)
SOF12 + LDV12		1,08 (0,90 a 2,58)	6,74 (-9,24 a 58,73)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	SOF12 + PR12	0,84 (0,52 a 1,52)	-13,54 (-43,12 a 24,99)
SOF24 + RBV24		0,86 (0,37 a 1,32)	-11,14 (-47,24 a 17,75)
DCV24 + ASU24		1,09 (0,84 a 1,98)	7,47 (-14,92 a 45,15)
SOF12 + LDV12		1,16 (0,94 a 2,10)	13,31 (-5,23 a 50,44)
SOF24 + RBV24	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	1,03 (0,36 a 1,77)	2,00 (-45,42 a 37,74)
DCV24 + ASU24		1,32 (0,95 a 2,10)	21,69 (-4,18 a 48,67)
SOF12 + LDV12		1,41 (1,08 a 2,20)	27,99 (6,69 a 52,83)
DCV24 + ASU24	SOF24 + RBV24	1,27 (0,90 a 3,67)	19,02 (-8,53 a 66,42)
SOF12 + LDV12		1,36 (1,00 a 3,88)	24,98 (0,09 a 71,25)
SOF12 + LDV12	DCV24 + ASU24	1,07 (0,90 a 1,35)	5,83 (-9,18 a 24,72)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	26,88 vs. 30,00	
	Criterio desviación	141,592	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	26,53 vs. 30,00	
	Criterio desviación	140,778	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Análisis de sensibilidad

El régimen PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 no pudo incluirse en el análisis del caso base debido a que el único estudio que evaluaba el régimen en esta población fue el estudio TUR-QUOISE II que no presentaba características basales diferenciadas para pacientes *naïve* y previamente tratados. Para permitir la inclusión de este régimen en el análisis de pacientes con cirrosis se realizó la asunción, tras la consulta con expertos clínicos, de que las características basales combinadas para pacientes *naïve* y pretratadas se podían aplicar a ambos grupos. La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,38 (IC 95 %: 0,31 a 0,48).

- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+LDV12 ± RBV12, PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12, SIM12+SOF12, SOF+PEG RBV12 o DCV24+ASU24.

Pacientes sin cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluía 29 estudios y un total de 6018 pacientes. Globalmente, se consideraron 20 regímenes de tratamiento distintos proporcionando 25 comparaciones directas de tratamiento (basadas en un estudio de cuatro brazos y 14 estudios de dos brazos) y 14 estimaciones de tratamiento basadas en 14 estudios de un solo brazo. La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV 48 fue 0,49 (IC 95 %: 0,44 a 0,55).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados, comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- Todas las estrategias mostradas (SOF12+LDV12, PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12, DCV24+ASU24, DCV12+SOF12, SOF12+PR12 y SIM12+PR24-48 TGR, SOF24+RBV24) a excepción de SIM12+SOF12 aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+LDV12 aumentaba significativamente la RVS vs. SIM12+ PEG RBV24-48 TGR, SOF24+RBV24, SOF12+ PEG RBV12, DCV24+ASU24.
- PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 aumentaba significativamente la RVS vs. SIM12+ PEG RBV 24-48 TGR y SOF24+RBV24.
- DCV24+ASU24 aumentaba significativamente RVS vs. SIM12+ PEG RBV24-48 TGR.

Tabla 32. RVS para pacientes *naïve* sin cirrosis con infección por VHC genotipo 1

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF12 + LDV12	PEG RBV48	1,98 (1,78 a 2,23)	48,13 (42,00 a 53,86)
SIM12 + PEG RBV 24-48 TGR		1,59 (1,41 a 1,78)	29,01 (21,13 a 35,90)
SOF24 + RBV24		1,63 (1,29 a 1,90)	31,35 (14,35 a 41,59)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,93 (1,34 a 2,21)	46,46 (16,32 a 53,80)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,94 (1,75 a 2,18)	46,42 (40,01 a 52,07)
DCV24 + ASU24		1,82 (1,64 a 2,03)	40,30 (33,46 a 46,13)
DCV12 + SOF12		1,90 (1,28 a 2,21)	44,71 (13,88 a 53,72)
SOF12 + PEG RBV12		1,77 (1,28 a 2,07)	38,24 (13,72 a 48,79)
SIM12 + SOF12		1,80 (0,80 a 2,19)	39,97 (-10,17 a 53,34)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	SOF12 + LDV12	0,80 (0,72 a 0,88)	-19,09 (-27,55 a -11,50)
SOF24 + RBV24		0,83 (0,65 a 0,93)	-16,64 (-33,40 a -6,98)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,99 (0,67 a 1,04)	-1,19 (-31,73 a 4,18)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,98 (0,93 a 1,03)	-1,67 (-6,67 a 2,79)
DCV24 + ASU24		0,92 (0,85 a 0,98)	-7,78 (-14,50 a -1,82)
DCV12 + SOF12		0,97 (0,66 a 1,04)	-2,99 (-32,89 a 3,57)
SOF12 + PEG RBV12		0,90 (0,67 a 0,98)	-9,76 (-31,50 a -2,20)
SIM12 + SOF12		0,92 (0,41 a 1,04)	-7,96 (-57,50 a 3,37)

Tabla 32. RVS para pacientes *naïve* sin cirrosis con infección por VHC genotipo 1

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	1,03 (0,81 a 1,19)	2,33 (-14,90 a 13,98)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,22 (0,83 a 1,38)	17,23 (-13,26 a 26,97)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,22 (1,12 a 1,37)	17,34 (9,89 a 25,62)
DCV24 + ASU24		1,14 (1,03 a 1,29)	11,25 (2,43 a 20,41)
DCV12 + SOF12		1,19 (0,81 a 1,38)	15,41 (-14,95 a 26,65)
SOF12 + PEG RBV12		1,12 (0,80 a 1,30)	9,18 (-15,63 a 21,62)
SIM12 + SOF12		1,14 (0,50 a 1,37)	10,64 (-39,86 a 26,20)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	SOF24 + RBV24	1,18 (0,83 a 1,50)	14,50 (-14,21 a 31,99)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,19 (1,07 a 1,48)	14,97 (6,22 a 30,43)
DCV24 + ASU24		1,11 (0,97 a 1,42)	8,88 (-2,50 a 26,36)
DCV12 + SOF12		1,16 (0,79 a 1,49)	12,69 (-17,26 a 31,50)
SOF12 + PEG RBV12		1,08 (0,79 a 1,37)	6,71 (-17,30 a 24,57)
SIM12 + SOF12		1,10 (0,49 a 1,46)	8,05 (-41,89 a 30,15)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	1,00 (0,93 a 1,45)	-0,42 (-6,73 a 29,60)
DCV24 + ASU24		0,94 (0,85 a 1,37)	-6,27 (-14,33 a 24,08)
DCV12 + SOF12		0,98 (0,68 a 1,44)	-1,50 (-30,97 a 28,75)
SOF12 + PEG RBV12		0,92 (0,67 a 1,29)	-7,38 (-31,66 a 19,83)
SIM12 + SOF12		0,94 (0,42 a 1,33)	-5,47 (-54,82 a 23,02)
DCV24 + ASU24	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	0,94 (0,86 a 1,00)	-6,06 (-13,14 a 0,39)
DCV12 + SOF12		0,99 (0,67 a 1,07)	-1,41 (-31,12 a 5,98)
SOF12 + PEG RBV12		0,92 (0,66 a 1,02)	-7,90 (-32,15 a 1,78)
SIM12 + SOF12		0,93 (0,41 a 1,07)	-6,42 (-56,28 a 6,07)
DCV12 + SOF12	DCV24 + ASU24	1,05 (0,72 a 1,16)	4,43 (-25,70 a 13,74)
SOF12 + PEG RBV12		0,98 (0,70 a 1,11)	-1,80 (-26,65 a 9,06)
SIM12 + SOF12		1,00 (0,45 a 1,16)	-0,32 (-49,62 a 13,39)
SOF12 + PEG RBV12	DCV12 + SOF12	0,94 (0,67 a 1,38)	-5,85 (-31,20 a 25,09)
SIM12 + SOF12		0,96 (0,44 a 1,37)	-4,09 (-52,19 a 25,16)
SIM12 + SOF12	SOF12 + PEG RBV12	1,02 (0,46 a 1,45)	1,58 (-48,65 a 29,35)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	57,81 vs. 61	
Criterio desviación		346,783	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	60,76 vs. 61	
Criterio desviación		346,998	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Análisis de sensibilidad

Se llevaron a cabo para incluir el régimen SOF8+LDV8. No se incluyó en los análisis del caso base ya que en el sistema sanitario canadiense está aprobado para pacientes *naïve* sin cirrosis con ARN VHC basal < 6 millones UI/mL. Muchos de los estudios con este régimen no especificaban el nivel basal de los ARN VHC de los pacientes. La adición de este tratamiento extendió la red con la adición de un nodo de un estudio (LONESTAR). La tasa de RVS12 del tratamiento de referencia PEG RBV48 era 0,49 (IC 95%: 0,44 a 0,55).

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre SOF8+LDV8, SOF12+LDV12, DCV12+SOF12, DCV24+ASU24, PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 y SIM12+SOF12.

Pacientes previamente tratados

Todos los pacientes

La red de evidencia para RVS12 incluyó 22 estudios y un total de 4146 pacientes. En global se consideraron 18 regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando 17 comparaciones directas de tratamiento (basadas en un estudio de cuatro brazos y 11 estudios de dos brazos) y 14 estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo.

No había evidencia disponible para incorporar en el NMA para el régimen de interés DCV+SOF para 12 o 24 semanas.

Los resultados obtenidos en el NMA fueron consistentes. La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 era 0,26 (IC 95: 0,23 a 0,28).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de algunos tratamientos seleccionados comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- Todas las estrategias de tratamiento con AAD aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+LDV12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 aumentaban significativamente la RVS comparado con SOF12+PEG RBV12, SIM12+ PEG RBV24-48TGR, SIM12+ PEG RBV 48 y DCV24+ASU24.
- DCV24+ASU24 aumentaba significativamente RVS comparado con SIM12+ PEG RBV48.
- DCV24+ASU24+PEG RBV24 aumentaba significativamente la RVS comparado con SIM12+PEG RBV48 y SIM12+ PEG RBV24-48 TGR.
- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+LDV12 vs. PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

Tabla 33. RVS para pacientes pretratados con infección por VHC genotipo 1

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF12 + LDV12	PEG RBV48	3,69 (3,28 a 4,14)	69,55 (62,24 a 73,72)
SOF24 + LDV24		3,63 (2,72 a 4,15)	68,70 (44,88 a 74,52)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		2,72 (2,05 a 3,28)	44,29 (27,26 a 56,63)
SIM12 + PEG RBV48		2,85 (2,28 a 3,36)	47,62 (34,04 a 57,50)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		3,67 (2,31 a 4,17)	69,88 (33,76 a 74,98)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		3,75 (3,35 a 4,20)	70,86 (65,37 a 74,46)
DCV24 + ASU24		3,07 (2,50 a 3,59)	53,31 (39,87 a 62,33)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV 24		3,53 (3,03 a 4,01)	65,50 (54,48 a 71,34)
SOF12 + PEG RBV12		3,10 (2,30 a 3,70)	54,23 (34,14 a 65,37)
SIM12 + SOF12		3,52 (2,25 a 4,10)	65,68 (32,55 a 73,75)

Tabla 33. RVS para pacientes pretratados con infección por VHC genotipo 1			
Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + LDV24	SOF12 + LDV12	0,99 (0,75 a 1,08)	-0,91 (-24,07 a 7,29)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		0,74 (0,56 a 0,88)	-25,05 (-42,06 a -10,89)
SIM12 + PEG RBV48		0,77 (0,63 a 0,89)	-21,80 (-35,12 a -10,51)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,00 (0,63 a 1,09)	0,40 (-35,02 a 8,44)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,01 (0,95 a 1,10)	1,17 (-4,42 a 8,53)
DCV24 + ASU24		0,83 (0,70 a 0,93)	-15,95 (-28,99 a -6,00)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		0,96 (0,85 a 1,05)	-3,98 (-14,67 a 4,10)
SOF12 + PEG RBV12		0,84 (0,63 a 0,97)	-15,19 (-34,86 a -2,71)
SIM12 + SOF12		0,96 (0,61 a 1,07)	-3,52 (-37,45 a 6,02)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		SOF24 + LDV24	0,75 (0,57 a 1,02)
SIM12 + PEG RBV48	0,78 (0,64 a 1,04)		-20,34 (-34,46 a 2,89)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	1,01 (0,65 a 1,32)		1,02 (-32,41 a 23,00)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	1,02 (0,95 a 1,37)		1,98 (-4,56 a 25,80)
DCV24 + ASU24	0,85 (0,70 a 1,12)		-14,46 (-28,77 a 8,63)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	0,97 (0,85 a 1,28)		-2,85 (-14,07 a 19,93)
SOF12 + PEG RBV12	0,86 (0,64 a 1,15)		-13,64 (-34,08 a 10,61)
SIM12 + SOF12	0,98 (0,62 a 1,29)		-2,34 (-36,26 a 20,69)
SIM12 + PEG RBV48	SIM12 + PEG RBV 24-48 TGR	1,05 (0,81 a 1,42)	3,24 (-14,71 a 22,88)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,34 (0,84 a 1,79)	24,31 (-11,46 a 42,75)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,38 (1,16 a 1,82)	26,51 (13,09 a 43,33)
DCV24 + ASU24		1,13 (0,88 a 1,50)	9,01 (-9,58 a 27,52)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,30 (1,06 a 1,72)	20,97 (4,78 a 38,50)
SOF12 + PR12		1,14 (0,83 a 1,54)	9,81 (-13,35 a 29,65)
SIM12 + SOF12		1,29 (0,83 a 1,72)	20,51 (-11,96 a 39,47)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	SIM12 + PEG RBV 48	1,28 (0,83 a 1,60)	21,17 (-12,37 a 36,22)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,32 (1,15 a 1,60)	23,14 (12,49 a 36,50)
DCV24 + ASU24		1,08 (0,87 a 1,33)	5,71 (-10,05 a 20,58)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,24 (1,11 a 1,46)	17,55 (8,47 a 28,21)
SOF12 + PEG RBV 12		1,09 (0,79 a 1,37)	6,70 (-16,23 a 23,28)
SIM12 + SOF12		1,24 (0,80 a 1,52)	17,68 (-15,49 a 32,63)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	1,01 (0,94 a 1,61)	0,71 (-5,68 a 36,30)
DCV24 + ASU24		0,84 (0,69 a 1,32)	-15,64 (-29,53 a 19,22)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		0,96 (0,84 a 1,50)	-3,89 (-15,52 a 29,74)
SOF12 + PEG RBV12		0,85 (0,63 a 1,34)	-14,52 (-35,28 a 20,90)
SIM12 + SOF12		0,96 (0,62 a 1,49)	-3,38 (-35,82 to 30,67)
DCV24 + ASU24	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	0,82 (0,68 a 0,92)	-17,34 (-30,78 a -7,78)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		0,95 (0,83 a 1,02)	-5,21 (-16,17 a 1,51)
SOF12 + PEG RBV12		0,83 (0,62 a 0,95)	-16,48 (-36,36 a -4,75)
SIM12 + SOF12		0,95 (0,61 a 1,04)	-4,84 (-37,73 a 3,28)

Tabla 33. RVS para pacientes pretratados con infección por VHC genotipo 1

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV 24	DCV24 + ASU24	1,15 (0,99 a 1,38)	11,88 (-0,72 a 25,84)
SOF12 + PEG RBV 12		1,01 (0,76 a 1,26)	0,71 (-19,61 a 17,55)
SIM12 + SOF12		1,15 (0,73 a 1,39)	12,02 (-21,84 a 26,89)
SOF12 + PEG RBV12	DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	0,88 (0,66 a 1,04)	-10,88 (-31,66 a 3,25)
SIM12 + SOF12		1,01 (0,64 a 1,15)	0,48 (-33,13 a 12,62)
SIM12 + SOF12	SOF12 + PEG RBV12	1,13 (0,78 a 1,42)	10,68 (-16,51 a 26,91)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	49,23 vs. 54	
	Criterio desviación	285,992	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	49,08 vs. 54	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Genotipo 1a

La red de evidencia para RVS12 incluía 10 estudios y un total de 1683 pacientes. Se consideraron 14 regímenes de tratamiento, permitiendo nueve comparaciones directas de tratamientos (basadas en un estudio de tres brazos y seis estudios de dos brazos) y cinco estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La NMA basada en esta evidencia fue consistente. La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,26 (IC 95 %: 0,21 a 0,32).

Los resultados del modelo de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados, comparado con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- Todas las estrategias de AAD aumentaban significativamente la RVS excepto SIM12+ PEG RBV 48 y SOF24+LDV24.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+LDV12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 aumentaban significativamente la RVS vs. SIM12+PEG RBV48 y SIM12+ PEG RBV24-48 TGR.
- PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 aumentaban significativamente la RVS vs. SOF12+ PEG RBV12.
- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+LDV12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

Tabla 34. RVS para pacientes pretratados con infección por VHC genotipo 1a

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	PEG RBV48	2,52 (1,38 a 3,49)	39,83 (9,98 a 58,41)
SIM12 + PEG RBV48		2,14 (0,71 a 3,26)	29,87 (-7,56 a 53,83)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		3,72 (2,97 a 4,62)	71,23 (58,63 a 76,94)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		3,18 (1,85 a 4,12)	57,79 (22,37 a 70,21)
SOF12 + PEG RBV12		3,02 (1,80 a 3,97)	53,38 (21,52 a 67,20)
SIM12 + SOF12		3,51 (2,08 a 4,46)	66,76 (29,35 a 75,36)
SOF12 + LDV12		3,56 (2,79 a 4,46)	67,38 (50,96 a 74,76)
SOF24 + LDV24		3,21 (0,62 a 4,34)	59,33 (-9,94 a 74,69)

Tabla 34. RVS para pacientes pretratados con infección por VHC genotipo 1a

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SIM12 + PEG RBV48	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	0,85 (0,30 a 1,55)	-9,76 (-48,78 a 24,50)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,47 (1,12 a 2,60)	31,16 (9,98 a 58,40)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,25 (0,94 a 1,77)	16,86 (-3,86 a 33,89)
SOF12 + PEG RBV12		1,19 (0,73 a 2,10)	12,94 (-19,84 a 43,10)
SIM12 + SOF12		1,38 (0,85 a 2,39)	25,57 (-10,87 a 53,53)
SOF12 + LDV12		1,41 (1,05 a 2,49)	27,21 (4,05 a 55,08)
SOF24 + LDV24		1,26 (0,25 a 2,28)	18,01 (-51,29 a 50,88)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	SIM12 + PEG RBV48	1,73 (1,22 a 4,79)	41,02 (17,59 a 72,74)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,48 (0,86 a 4,04)	26,89 (-9,50 a 63,18)
SOF12 + PEG RBV12		1,40 (0,83 a 3,87)	22,65 (-11,68 a 58,92)
SIM12 + SOF12		1,62 (0,97 a 4,44)	35,20 (-1,68 a 70,48)
SOF12 + LDV12		1,66 (1,14 a 4,78)	37,06 (10,44 a 72,05)
SOF24 + LDV24		1,46 (0,30 a 4,11)	26,96 (-41,74 a 66,63)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	0,86 (0,52 a 1,01)	-13,26 (-45,81 a 1,18)
SOF12 + PEG RBV12		0,82 (0,51 a 0,98)	-17,68 (-45,98 a -2,23)
SIM12 + SOF12		0,96 (0,59 a 1,07)	-4,16 (-38,62 a 6,42)
SOF12 + LDV12		0,96 (0,82 a 1,08)	-3,56 (-17,86 a 6,83)
SOF24 + LDV24		0,88 (0,17 a 1,05)	-11,28 (-80,55 a 4,28)
SOF12 + PEG RBV12	DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	0,95 (0,61 a 1,56)	-4,26 (-33,95 a 28,53)
SIM12 + SOF12		1,10 (0,69 a 1,77)	8,21 (-25,74 a 39,38)
SOF12 + LDV12		1,11 (0,91 a 1,85)	9,56 (-8,37 a 41,81)
SOF24 + LDV24		1,02 (0,20 a 1,70)	1,80 (-67,68 a 37,17)
SIM12 + SOF12	SOF12 + PEG RBV12	1,15 (0,84 a 1,61)	12,08 (-11,52 a 33,31)
SOF12 + LDV12		1,17 (0,95 a 1,88)	13,79 (-4,39 a 43,00)
SOF24 + LDV24		1,07 (0,21 a 1,70)	5,67 (-63,41 a 37,60)
SOF12 + LDV12	SIM12 + SOF12	1,01 (0,84 a 1,64)	0,65 (-14,67 a 35,95)
SOF24 + LDV24		0,93 (0,18 a 1,49)	-6,44 (-75,11 a 30,00)
SOF24 + LDV24	SOF12 + LDV12	0,92 (0,18 a 1,14)	-7,54 (-75,57 a 11,68)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	25,34 vs. 26	
	Criterio desviación	152,687	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	25,33 vs. 26	
	Criterio desviación	152,52	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Genotipo 1b

La red de evidencia para RVS12 incluía 15 estudios y un total de 2053 pacientes. Se consideraron 14 regímenes de tratamiento, permitiendo 12 comparaciones directas de tratamientos (basadas en un estudio de cuatro brazos y seis estudios de dos brazos) y diez estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La NMA basada en esta evidencia fue consistente. La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,22 (IC95 %: 0,18 a 0,27).

Los resultados del modelo de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados, comparado con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- Todas las estrategias de AAD aumentaban significativamente la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- DCV24+ASU24+PEG RBV24 aumentaba significativamente la RVS vs. SOF12+LDV12, SOF24+LDV24, SIM12+ PEG RBV 24-48 TGR, SIM12+ PEG RBV 48, SOF12+ PEG RBV 12 y DCV24+ASU24.
- PAR/RIT12+OMB12+DAS12 aumentaban significativamente la RVS vs. SOF12+LDV12 y SIM12+ PEG RBV24-48 TGR.

Tabla 35. RVS para pacientes pretratados con infección por VHC genotipo 1b				
Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)	
SOF12 + LDV12	PEG RBV48	3,30 (2,02 a 4,38)	52,30 (23,26 a 68,96)	
SOF24 + LDV24		3,97 (1,77 a 5,02)	69,04 (17,69 a 78,12)	
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		3,01 (2,06 a 3,89)	45,59 (24,30 a 59,84)	
SIM12 + PEG RBV48		3,60 (2,45 a 4,64)	59,20 (34,15 a 72,07)	
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		4,22 (3,43 a 5,14)	73,28 (58,60 a 79,10)	
DCV24 + ASU24		3,43 (2,66 a 4,34)	55,01 (40,42 a 65,95)	
DCV24 + ASU24 + PR24		4,40 (3,71 a 5,32)	76,62 (72,14 a 80,68)	
SOF12 + PEG RBV12			3,26 (1,70 a 4,52)	51,25 (16,25 a 72,01)
SOF24 + LDV24	SOF12 + LDV12	1,18 (0,56 a 1,95)	14,12 (-32,81 a 45,57)	
SIM12 + PEG RBV 24-48 RGT		0,91 (0,60 a 1,54)	-6,78 (-34,08 a 25,50)	
SIM12 + PEG RBV48		1,09 (0,73 a 1,81)	6,57 (-22,61 a 38,00)	
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,26 (1,00 a 2,09)	19,88 (0,21 a 50,13)	
DCV24 + ASU24		1,03 (0,78 a 1,72)	2,41 (-19,17 a 33,80)	
DCV24 + ASU24 + PR24		1,32 (1,08 a 2,17)	24,11 (7,73 a 53,34)	
SOF12 + PEG RBV 12			0,99 (0,50 a 1,73)	-0,69 (-40,48 a 36,47)
SIM12 + PEG RBV 24-48 RGT	SOF24 + LDV24	0,76 (0,52 a 1,69)	-21,89 (-45,83 a 28,66)	
SIM12 + PEG RBV48		0,91 (0,63 a 1,98)	-8,41 (-34,40 a 40,70)	
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,05 (0,88 a 2,33)	4,16 (-12,00 a 54,48)	
DCV24 + ASU24		0,86 (0,69 a 1,84)	-12,58 (-29,63 a 34,29)	
DCV24 + ASU24 + PR24		1,08 (1,00 a 2,44)	7,30 (-0,24 a 58,41)	
SOF12 + PEG RBV12			0,83 (0,43 a 1,86)	-15,23 (-53,11 a 36,96)
SIM12 + PEG RBV48	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	1,19 (0,81 a 1,76)	13,25 (-14,35 a 37,61)	
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,39 (1,16 a 1,94)	26,81 (12,74 a 45,11)	
DCV24 + ASU24		1,13 (0,86 a 1,69)	9,21 (-10,77 a 32,90)	
DCV24 + ASU24 + PR24		1,45 (1,20 a 2,13)	30,93 (16,45 a 52,64)	
SOF12 + PEG RBV12			1,08 (0,57 a 1,70)	5,54 (-30,68 a 35,69)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	SIM12 + PEG RBV48	1,17 (0,96 a 1,65)	13,72 (-3,67 a 37,94)	
DCV24 + ASU24		0,95 (0,74 a 1,39)	-3,87 (-23,57 a 22,60)	
DCV24 + ASU24 + PR24		1,21 (1,06 a 1,74)	17,24 (5,58 a 42,02)	
SOF12 + PEG RBV12			0,91 (0,48 a 1,40)	-7,54 (-44,74 a 24,30)
DCV24 + ASU24	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	0,81 (0,66 a 0,99)	-17,82 (-32,82 a -1,23)	
DCV24 + ASU24 + PR24			1,03 (0,99 a 1,22)	2,88 (-0,94 a 18,17)
SOF12 + PEG RBV12			0,78 (0,41 a 1,03)	-21,21 (-56,86 a 2,56)
DCV24 + ASU24 + PR24	DCV24 + ASU24	1,28 (1,13 a 1,57)	21,47 (11,48 a 35,95)	
SOF12 + PEG RBV12			0,95 (0,50 a 1,33)	-3,71 (-40,06 a 22,39)
SOF12 + PEG RBV12	DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	0,75 (0,40 a 0,95)	-25,13 (-59,80 a -5,07)	
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	32,73 vs. 36		
	Criterio desviación	185,675		
Modelo efectos fijos	Desviación residual	31,68 vs. 36,00		
	Criterio desviación	184,506		

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Pacientes con cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluía 15 estudios y un total de 850 pacientes. Globalmente, se consideraron 14 regímenes de tratamiento distintos proporcionando 11 comparaciones directas de tratamiento (basadas en un estudio de tres brazos y ocho estudios de dos brazos) y cinco estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,17 (IC 95 %: 0,12 a 0,23).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados, comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- Todas las estrategias mostradas (SOF12+LDV12, SOF24+LDV24, DCV24+ASU24±PEG RBV24, SIM12+SOF12 y SIM12+PEG RBV24-48 TGR) a excepción de SIM12+PEG RBV48 y SOF12+PEG RBV12, aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- Únicamente DCV24+ASU24+PEG RBV24 aumentaba estadísticamente significativa la RVS vs. SIM12+PEG RBV48.

Tabla 36. RVS para pacientes pretratados con cirrosis con infección por VHC genotipo 1

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF12 + LDV12	PEG RBV48	4,31 (2,45 a 6,85)	57,01 (26,60 a 75,98)
SOF24 + LDV24		4,50 (1,60 a 7,22)	61,40 (10,41 a 81,09)
SIM12 + PEG RBV24-48 RGT		3,56 (1,61 a 6,09)	44,10 (10,50 a 69,79)
SIM12 + PEG RBV48		2,71 (0,89 a 5,32)	29,31 (-1,87 a 63,33)
DCV24 + ASU24		5,06 (3,12 a 7,65)	69,98 (41,09 a 82,16)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		5,35 (3,73 a 7,80)	74,30 (56,27 a 83,06)
SIM12 + SOF12		4,67 (1,80 a 7,16)	64,69 (13,84 a 82,30)
SOF12 + PEG RBV12		2,94 (0,32 a 6,24)	33,13 (-11,47 a 77,06)
SOF24 + LDV24	SOF12 + LDV12	1,04 (0,42 a 1,71)	3,15 (-43,40 a 35,62)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		0,83 (0,36 a 1,58)	-12,43 (-52,74 a 27,79)
SIM12 + PEG RBV48		0,63 (0,20 a 1,37)	-27,28 (-65,97 a 19,02)
DCV24 + ASU24		1,15 (0,83 a 1,91)	11,37 (-13,72 a 41,46)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,22 (0,90 a 2,10)	16,58 (-8,45 a 48,43)
SIM12 + SOF12		1,09 (0,41 a 1,92)	7,23 (-47,92 a 42,66)
SOF12 + PEG RBV 12		0,70 (0,07 a 1,60)	-21,85 (-74,89 a 31,08)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	SOF24 + LDV24	0,81 (0,35 a 2,28)	-15,37 (-57,10 a 39,04)
SIM12 + PEG RBV48		0,62 (0,19 a 1,93)	-29,81 (-71,12 a 29,87)
DCV24 + ASU24		1,10 (0,77 a 2,93)	7,65 (-19,69 a 55,20)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,16 (0,85 a 3,27)	12,21 (-14,01 a 63,49)
SIM12 + SOF12		1,03 (0,41 a 2,85)	2,60 (-50,11 a 55,80)
SOF12 + PEG RBV12		0,68 (0,07 a 2,11)	-23,92 (-80,51 a 41,53)
SIM12 + PEG RBV48	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	0,77 (0,24 a 2,05)	-14,28 (-56,57 a 34,07)
DCV24 + ASU24		1,39 (0,84 a 3,14)	24,42 (-12,16 a 61,83)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,48 (0,99 a 3,26)	29,41 (-0,59 a 64,19)
SIM12 + SOF12		1,29 (0,48 a 2,98)	18,40 (-36,64 a 59,17)
SOF12 + PEG RBV 12		0,84 (0,09 a 2,38)	-9,82 (-65,71 a 47,02)

Tabla 36. RVS para pacientes pretratados con cirrosis con infección por VHC genotipo 1

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
DCV24 + ASU24	SIM12 + PEG RBV48	1,84 (0,95 a 5,80)	39,00 (-3,82 a 75,35)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,95 (1,09 a 5,94)	44,06 (7,04 a 76,86)
SIM12 + SOF12		1,67 (0,59 a 5,41)	31,99 (-26,17 a 73,59)
SOF12 + PEG RBV12		1,06 (0,11 a 4,05)	2,83 (-56,57 a 61,48)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	DCV24 + ASU24	1,05 (0,81 a 1,56)	4,11 (-17,22 a 33,18)
SIM12 + SOF12		0,95 (0,36 a 1,44)	-4,50 (-57,15 a 27,44)
SOF12 + PEG RBV12		0,59 (0,06 a 1,19)	-34,47 (-84,90 a 13,80)
SIM12 + SOF12	DCV24 + ASU24 + PEG RBV 24	0,90 (0,34 a 1,19)	-8,72 (-60,58 a 14,92)
SOF12 + PEG RBV12		0,56 (0,06 a 1,08)	-39,75 (-86,66 a 6,91)
SOF12 + PEG RBV12	SIM12 + SOF12	0,65 (0,12 a 1,03)	-25,62 (-63,07 a 2,04)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	29,34 vs. 31	
	Criterio desviación	145,523	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	29,3 vs. 31	
	Criterio desviación	145,001	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Análisis de sensibilidad

El régimen PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 no pudo incluirse en los análisis del caso base debido a que el único estudio que evaluaba el régimen en esta población fue el estudio TURQUOISE II que no presentaba características basales diferenciadas para pacientes *naïve* y previamente tratados. Para permitir la inclusión de este régimen en el análisis de pacientes con cirrosis se realizó la asunción, tras la consulta con expertos clínicos, de que las características basales combinadas para pacientes *naïve* y pretratados se podían aplicar a ambos grupos. La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,16 (IC 95 %: 0,11 a 0,22).

- No se observaron, por lo tanto, diferencias estadísticamente significativas entre PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12, SOF12+LDV12±RBV12, SOF24+LDV24, DCV24+ASU24, DCV24+ASU24+RBV24, SIM12+SOF12 o SOF12+PEG RBV12.

Pacientes sin cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluía 16 estudios y un total de 3038 pacientes. Globalmente, se consideraron 16 regímenes de tratamiento distintos proporcionando diez comparaciones directas de tratamiento (basadas en un estudio de tres brazos y siete estudios de dos brazos) y 11 estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,26 (IC 95 %: 0,22 a 0,29).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados, comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- Todas las estrategias mostradas (SOF12+LDV12, PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12, DCV24+ASU24±PEG RBV24, SIM12+PEG RBV24-48 TGR, SIM12+PEG RBV48 y SOF12+PEG RBV12) a excepción de SIM12+SOF12 aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 aumentaba significativamente RVS vs. SIM12+ PEG RBV24-48 TGR, SIM12+ PEG RBV48, SOF12+ PEG RBV12, DCV24+ASU24 y SIM12+SOF12.
- PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 también aumentaba significativamente la RVS vs. SOF12+LDV12 y DCV24+ASU24+PEG RBV24.
- SOF12+LDV12 y DCV24+ASU24+PEG RBV24 aumentaban significativamente la RVS vs. SIM12+ PEG RBV24-48 TGR.

Tabla 37. RVS para pacientes pretratados sin cirrosis con infección por VHC genotipo 1

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SIM12 + SOF12	PEG RBV48	1,02 (0,05 a 3,64)	0,60 (-24,98 a 67,29)
SOF12 + LDV12		3,56 (2,99 a 4,15)	66,44 (53,86 a 72,96)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		2,59 (1,76 a 3,21)	41,00 (19,63 a 53,91)
SIM12 + PEG RBV 48		3,05 (2,15 a 3,72)	52,91 (30,36 a 64,51)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		3,75 (3,20 a 4,33)	71,27 (60,44 a 75,77)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		3,82 (3,35 a 4,39)	72,54 (67,86 a 76,16)
DCV24 + ASU24		3,07 (2,42 a 3,69)	53,54 (38,08 a 63,43)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		3,37 (2,56 a 3,97)	61,54 (40,83 a 69,69)
SOF12 + PEG RBV12		3,10 (2,28 a 3,77)	54,19 (34,42 a 65,90)
SOF12 + LDV12	SIM12 + SOF12	3,45 (0,97 a 73,05)	64,56 (-2,44 a 92,89)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		2,50 (0,70 a 49,78)	38,72 (-26,46 a 69,87)
SIM12 + PEG RBV48		2,95 (0,82 a 61,51)	50,73 (-15,70 a 82,01)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		3,68 (1,04 a 75,47)	70,08 (3,37 a 96,41)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		3,73 (1,06 a 77,60)	71,83 (5,26 a 97,18)
DCV24 + ASU24		2,99 (0,85 a 60,85)	51,66 (-13,62 a 82,04)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		3,25 (0,94 a 65,47)	58,72 (-5,73 a 87,84)
SOF12 + PEG RBV12		3,03 (0,84 a 64,10)	52,35 (-14,99 a 83,94)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	SOF12 + LDV12	0,73 (0,50 a 0,90)	-25,07 (-46,10 a -8,23)
SIM12 + PEG RBV48		0,86 (0,62 a 1,03)	-13,23 (-34,85 a 2,51)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,05 (0,93 a 1,21)	4,72 (-6,24 a 17,21)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,07 (1,00 a 1,23)	5,99 (0,19 a 18,20)
DCV24 + ASU24		0,86 (0,70 a 1,02)	-12,64 (-28,39 a 1,62)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		0,95 (0,73 a 1,11)	-4,76 (-24,95 a 9,19)
SOF12 + PEG RBV12		0,87 (0,66 a 1,05)	-11,91 (-31,97 a 4,12)
SIM12 + PEG RBV48	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	1,17 (0,84 a 1,71)	11,68 (-11,44 a 34,45)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,45 (1,22 a 2,06)	29,69 (17,12 a 48,45)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,47 (1,23 a 2,15)	31,44 (18,41 a 52,06)
DCV24 + ASU24		1,18 (0,91 a 1,73)	12,30 (-6,52 a 34,23)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,30 (1,10 a 1,67)	19,88 (7,39 a 33,66)
SOF12 + PEG RBV12		1,19 (0,87 a 1,78)	12,98 (-9,64 a 36,88)

Tabla 37. RVS para pacientes pretratados sin cirrosis con infección por VHC genotipo 1

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	SIM12 + PEG RBV48	1,23 (1,04 a 1,69)	18,01 (3,77 a 39,56)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,25 (1,10 a 1,71)	19,53 (8,91 a 40,27)
DCV24 + ASU24		1,01 (0,82 a 1,35)	0,64 (-15,45 a 20,53)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,11 (0,85 a 1,51)	8,39 (-12,73 a 29,75)
SOF12 + PEG RBV12		1,02 (0,76 a 1,44)	1,22 (-20,50 a 25,87)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	1,01 (0,97 a 1,13)	1,10 (-2,88 a 11,42)
DCV24 + ASU24		0,82 (0,66 a 0,95)	-17,30 (-32,81 a -4,49)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		0,90 (0,70 a 1,01)	-9,26 (-28,29 a 0,47)
SOF12 + PEG RBV 12		0,83 (0,63 a 0,97)	-16,73 (-36,27 a -2,37)
DCV24 + ASU24	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	0,81 (0,66 a 0,90)	-18,89 (-33,42 a -9,83)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		0,89 (0,68 a 0,97)	-10,85 (-30,87 a -2,94)
SOF12 + PEG RBV12		0,81 (0,62 a 0,93)	-18,28 (-37,32 a -6,71)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	DCV24 + ASU24	1,10 (0,84 a 1,37)	7,82 (-12,99 a 24,14)
SOF12 + PEG RBV12		1,01 (0,75 a 1,31)	0,69 (-20,51 a 20,46)
SOF12 + PEG RBV12	DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	0,92 (0,69 a 1,22)	-7,06 (-27,48 a 15,24)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	35,49 vs. 40	
	Criterios desviación	220,783	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	35,38 vs. 40	
	Criterios desviación	220,182	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Pacientes previamente tratados con recaída previa

Todos los pacientes

La red de evidencia para RVS12 incluyó siete estudios y un total de 741 pacientes. En global se consideraron siete regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando dos comparaciones directas de tratamiento (basadas en dos estudios de dos brazos) y cinco estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo.

La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 era 0,30 (IC 95: 0,25 a 0,36).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de algunos tratamientos seleccionados comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- Todas las estrategias de tratamiento con AAD (SOF12+LDV12, PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 y SIM12+PEG RBV24-48 TGR aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 aumentaban significativamente la RVS comparado con SIM12+PEG RBV24-48 TGR.
- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+LDV12 vs. PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12.

Tabla 38. RVS para pacientes con recaída previa con infección por VHC genotipo 1

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	PEG RBV48	2,49 (1,87 a 3,10)	45,12 (27,76 a 56,18)
SOF12 + LDV12		2,91 (1,99 a 3,71)	58,98 (30,41 a 70,79)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		3,13 (2,43 a 3,83)	64,94 (46,06 a 72,34)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		3,08 (2,46 a 3,77)	63,33 (47,70 a 70,80)
SOF12 + LDV12	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	1,18 (0,79 a 1,54)	13,86 (-16,37 a 33,26)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		1,25 (1,05 a 1,55)	19,31 (3,73 a 33,81)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,24 (1,07 a 1,50)	17,93 (5,54 a 30,95)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	SOF12 + LDV12	1,06 (0,85 a 1,55)	5,31 (-14,30 a 34,00)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,04 (0,86 a 1,54)	3,81 (-13,40 a 32,95)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	0,98 (0,84 a 1,19)	-1,48 (-15,03 a 14,96)
Modelo efectos fijos	Desviación residual	13,67 vs. 14	
	Criterio desviación	84,089	
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	13,66 vs. 14	
	Criterio desviación	83,718	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Pacientes previamente tratados con respuesta parcial previa

Todos los pacientes

La red de evidencia para RVS12 incluyó diez estudios y un total de 840 pacientes. En global se consideraron ocho regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando cuatro comparaciones directas de tratamiento (basadas en cuatro estudios de dos brazos) y seis estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo.

La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 era 0,13 (IC 95: 0,08 a 0,19).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de algunos tratamientos seleccionados comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- Todas las estrategias de tratamiento con AAD (PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12, DCV24+ASU24±RBV24 y SIM12+ PEG RBV 48) aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 aumentaba significativamente la RVS vs. SIM12+ PEG RBV48.

Tabla 39. RVS para pacientes con respuesta parcial previa con infección por VHC genotipo 1

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SIM12 + PEG RBV48	PEG RBV48	4,25 (1,85 a 7,08)	42,14 (10,22 a 59,45)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		6,52 (2,35 a 10,53)	73,36 (16,24 a 86,02)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		7,19 (4,05 a 11,41)	80,99 (38,60 a 88,41)
DCV24 + ASU24		5,43 (2,59 a 8,80)	57,90 (19,75 a 73,41)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		6,17 (1,72 a 9,90)	68,74 (8,30 a 81,31)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	SIM12 + PEG RBV48	1,53 (0,72 a 2,81)	29,92 (-11,51 a 54,65)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,67 (1,23 a 3,10)	37,29 (11,68 a 58,72)
DCV24 + ASU24		1,27 (0,74 a 2,47)	15,17 (-13,77 a 42,10)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,45 (0,56 a 2,45)	25,31 (-17,20 a 46,68)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	1,08 (0,76 a 2,56)	6,76 (-18,90 a 49,44)
DCV24 + ASU24		0,83 (0,50 a 1,83)	-14,82 (-40,86 a 26,51)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		0,95 (0,38 a 1,72)	-4,66 (-43,23 a 28,59)
DCV24 + ASU24	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	0,76 (0,42 a 1,16)	-22,14 (-50,36 a 8,75)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		0,88 (0,30 a 1,17)	-11,51 (-56,09 a 10,78)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	DCV24 + ASU24	1,14 (0,42 a 1,77)	10,16 (-33,44 a 33,25)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	20,56 vs. 20	
	Criterio desviación	113,704	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	20,84 vs. 20	
	Criterio desviación	113,016	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Pacientes previamente tratados con respuesta nula previa

Todos los pacientes

La red de evidencia para RVS12 incluyó 13 estudios y un total de 1403 pacientes. En global se consideraron 12 regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando seis comparaciones directas de tratamiento (basadas en seis estudios de dos brazos) y once estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo.

La tasa de RVS12 para el tratamiento de referencia PEG RBV48 era 0,18 (IC 95: 0,11 a 0,25).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de algunos tratamientos seleccionados comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- Las estrategias de tratamiento con AAD PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 y DCV24+ASU24±PEG RBV24 aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS. Mientras que SOF12+PEG RBV12, SIM12+PEG RBV48 y SIM12+SOF12 no conseguían diferencias en RVS estadísticamente significativa.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 aumentaban significativamente la RVS comparado con SIM12+PEG RBV 48 y SOF12+PEG RBV 12.

- DCV24+ASU24±PEG RBV24 aumentaban significativamente la RVS comparado con SOF12+ PEG RBV 12.

Tabla 40. RVS para pacientes con respuesta nula previa con infección por VHC genotipo 1			
Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SIM12 + SOF12	PEG RBV48	1,21 (0,19 a 3,58)	3,59 (-14,65 a 46,12)
SOF12 + PEG RBV12		0,56 (0,06 a 2,83)	-7,47 (-18,99 a 31,75)
SIM12 + PEG RBV48		1,67 (0,46 a 3,10)	12,28 (-9,33 a 32,19)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		4,33 (1,09 a 6,86)	63,43 (1,34 a 80,38)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		4,51 (1,33 a 7,00)	67,00 (5,28 a 80,14)
DCV24 + ASU24		3,67 (1,32 a 5,78)	49,97 (5,00 a 67,75)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		4,16 (1,12 a 6,57)	60,54 (1,81 a 77,44)
SOF12 + PEG RBV12	SIM12 + SOF12	0,47 (0,09 a 2,84)	-9,60 (-41,69 a 18,99)
SIM12 + PEG RBV48		1,31 (0,31 a 8,75)	6,03 (-35,09 a 35,56)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		3,35 (0,83 a 21,80)	52,48 (-5,17 a 84,94)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		3,53 (0,98 a 22,23)	55,82 (-0,60 a 86,09)
DCV24 + ASU24		2,91 (0,86 a 18,25)	40,34 (-5,84 a 71,79)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		3,20 (0,94 a 18,16)	48,29 (-1,57 a 80,56)
SIM12 + PEG RBV 48	SOF12 + PEG RBV12	2,83 (0,38 a 26,96)	17,20 (-23,28 a 42,28)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		7,31 (0,99 a 70,43)	66,17 (-0,18 a 91,41)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		7,72 (1,15 a 72,18)	69,74 (3,99 a 91,55)
DCV24 + ASU24		6,36 (1,00 a 59,63)	53,61 (-0,01 a 78,48)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		6,93 (1,05 a 63,00)	62,49 (1,21 a 88,76)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		SIM12 + PEG RBV48	2,51 (0,80 a 7,79)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	2,62 (1,17 a 7,01)		51,94 (3,63 a 70,70)
DCV24 + ASU24	2,15 (0,88 a 6,74)		36,17 (-3,55 a 60,91)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	2,43 (0,77 a 7,19)		46,77 (-6,09 a 68,65)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	1,03 (0,38 a 3,23)	2,29 (-44,71 a 51,99)
DCV24 + ASU24		0,85 (0,37 a 2,66)	-12,33 (-48,41 a 35,61)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		0,98 (0,32 a 2,78)	-2,10 (-50,23 a 41,58)
DCV24 + ASU24	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	0,82 (0,34 a 2,29)	-15,21 (-51,17 a 32,92)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		0,95 (0,30 a 2,36)	-4,16 (-54,12 a 37,81)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	DCV24 + ASU24	1,14 (0,37 a 2,44)	10,16 (-37,13 a 40,77)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	35,61 vs. 34	
	Criterio desviación	188,092	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	32,86 vs. 34	
	Criterio desviación	182,925	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Análisis de subgrupos en pacientes previamente tratados

Pacientes previamente tratados con regímenes de AAD

Nueve estudios incluían pacientes que habían sido tratados previamente con regímenes que contenían AAD. Ocho de esos tratamientos previos habían sido, bien PEG RBV o AAD+PEG RBV o RBV. Generalmente no fue posible discernir entre la eficacia específica de esos pacientes pretratados ya que los resultados solían presentarse de forma combinada. Los tamaños de muestra oscilaron entre 14 y 441 pacientes. El régimen más frecuentemente estudiado fue SOF+LDV (12 y 24 semanas) ± RBV (siete estudios). Con la excepción de un pequeño estudio (n=14) que incluía pacientes con genotipos del 1 al 4, los demás estudios eran de pacientes con VHC genotipo 1.

Cuatro estudios indicaban específicamente la RVS en la población de pacientes previamente tratados sin éxito con AAD+PEG RBV. Un estudio incluyó 80 pacientes con genotipo 1, sin cirrosis y tratamiento previo con AAD+PEG RBV indicó una RVS12 de 79 % con SOF12+PEG RBV12. Otro estudio de 155 pacientes con genotipo 1 y tratamiento previo con AAD+PEG RBV indicó una RVS12 de 97 % con SOF24+RBV24. Un tercer estudio indicaba tasas de RVS del 100 y 95 % con SOF12+LDV12+RBV12 (n=21) y SOF12+LDV12 (n=19), respectivamente, para pacientes con genotipo 1 y cirrosis, previamente tratados con AAD (distinto de SOF) +PEG RBV.

El estudio ION-2 evaluaba SOF+LDV±RBV en pacientes con genotipo 1 que no habían conseguido RVS tras tratamiento con PEG RBV, con o sin inhibidor de la proteasa. Las RVS12 que se conseguían eran superiores al 93 % en todos los pacientes tratados durante 12 semanas y superiores al 97 % en los tratados durante 24 semanas, independientemente del tratamiento previo. La adición de RBV parecía no aportar beneficio adicional. El número de pacientes con cirrosis incluido fue pequeño: ocho pacientes con cirrosis previamente tratados con PEG RBV lograron RVS12 de 88 % tras 12 semanas de tratamiento y, 78 % con la adición de RBV en nueve pacientes. De los pacientes con cirrosis que habían recibido previamente tratamiento con un inhibidor de proteasa más PEG RBV, aproximadamente el 85 % logró RVS a las 12 semanas sin observarse beneficio con la adición de RBV. Los 46 pacientes con cirrosis tratados durante 24 semanas consiguieron RVS independientemente del tratamiento previo y de la adición o no de RBV.

Solo un estudio indicó la RVS para pacientes previamente tratados con SOF+RBV. En este estudio, los 14 pacientes consiguieron RVS con SOF12+LDV12.

GENOTIPO 2

Pacientes naïve

Todos los pacientes

La red de evidencia para RVS12 incluyó cinco estudios y un total de 116 pacientes. En global se consideraron tres regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando dos comparaciones directas de tratamiento (basadas en dos estudios de dos brazos) y tres estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. El tratamiento de referencia considerado fue PEG RBV24. La tasa de RVS para PEG RBV24 fue 0,78 (IC 95 %: 0,72 a 0,83).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de los tratamientos comparados con PEG RBV24 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV24:

- SOF12+RBV12 aumentaba de forma estadísticamente significativa la RVS mientras que SOF12+ PEG RBV12 no lo hacía.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Tabla 41. RVS para pacientes *naïve* con infección por VHC genotipo 2

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF12 + RBV12	PEG RBV24	1,20 (1,08 a 1,32)	15,65 (6,83 a 22,97)
SOF12 + PEG RBV 12		1,13 (0,45 a 1,33)	9,81 (-42,57 a 24,12)
SOF12 + PEG RBV 12	SOF12 + RBV12	0,94 (0,39 a 1,08)	-5,52 (-56,55 a 7,21)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	9,337 vs. 10	
	Criterio desviación	43,641	
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	9,669 vs. 10	
	Criterio desviación	43,536	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Pacientes con cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluyó cinco estudios y un total de 37 pacientes. En global se consideraron dos regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando una comparación directa de tratamiento (basada en un estudio de dos brazos) y cuatro estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La tasa de RVS para PEG RBV24 fue 0,62 (IC 95 %: 0,50 a 0,73).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios se presentan a continuación.

Comparado con PEG RBV24:

- SOF12+RBV12 aumentaba de forma estadísticamente significativa la RVS [RR: 1,38 (IC 95 % 1,03 a 1,79)].

Pacientes sin cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluyó seis estudios y un total de 278 pacientes. En total se consideraron tres regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando dos comparaciones directas de tratamiento (basadas en dos estudios de dos brazos) y cuatro estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La tasa de RVS para PEG RBV24 fue 0,81 (IC 95 %: 0,77 a 0,86).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de los tratamientos comparados con PEG RBV24 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV24:

- Únicamente SOF12+RBV12 aumentaba de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+RBV12 y SOF12+PEG RBV 12.

Tabla 42. RVS para pacientes *naïve* sin cirrosis con infección por VHC genotipo 2

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF12 + RBV12	PEG RBV24	1,16 (1,08 a 1,24)	13,13 (7,11 a 18,84)
SOF12 + PEG RBV12		1,15 (0,48 a 1,27)	12,24 (-42,72 a 20,81)
SOF12 + PEG RBV12	SOF12 + RBV12	0,99 (0,41 a 1,07)	-0,56 (-55,44 a 6,59)

Tabla 42. RVS para pacientes *naïve* sin cirrosis con infección por VHC genotipo 2

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	3,912 vs. 6	
	Criterio desviación	18,761	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	3,841 vs. 6	
	Criterio desviación	18,66	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Pacientes previamente tratados

Todos los pacientes

La red de evidencia para RVS12 incluyó cuatro estudios y un total de 172 pacientes. En global se consideraron tres regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando una única comparación directa de tratamiento (basada en un estudio de dos brazos) y tres estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. El tratamiento de referencia considerado fue SOF12+RBV12. La tasa de RVS para SOF12+RBV12 fue 0,90 (IC 95 %: 0,85 a 0,94).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de los tratamientos comparados con SOF12+RBV12 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con SOF12+RBV12:

- Ni SOF16+RBV16, ni SOF12+PEG RBV12 aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+PEG RBV12 aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS vs. SOF16+RBV16.

Tabla 43. RVS para pacientes pretratados con infección por VHC genotipo 2

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF16 + RBV16	SOF12 + RBV12	0,86 (0,63 a 1,02)	-12,21 (-33,63 a 1,88)
SOF12 + PEG RBV12		1,07 (0,93 a 1,15)	6,57 (-6,25 a 12,59)
SOF12 + PEG RBV12	SOF16 + RBV16	1,23 (1,00 a 1,70)	18,27 (0,20 a 40,32)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	6,58 vs. 8	
	Criterio desviación	34,221	
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	6,609 vs. 8	
	Criterio desviación	34,152	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Pacientes con cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluyó cuatro estudios y un total de 172 pacientes. Todos tenían cirrosis compensada. En global se consideraron tres regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando una única comparación directa de tratamiento (basada en un estudio de dos brazos) y tres estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. El tratamiento de referencia considerado fue SOF12+RBV12. La tasa de RVS para SOF12+RBV12 fue 0,73 (IC 95 %: 0,58 a 0,86).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios se presentan a continuación.

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas en RVS entre ninguno de los tres regímenes: SOF12+RBV12, SOF16+RBV16 ni SOF12+PEG RBV12.

Tabla 44. RVS para pacientes pretratados con cirrosis con infección por VHC genotipo 2

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF16 + RBV16	SOF12 + RBV12	1,05 (0,71 a 1,41)	3,80 (-22,57 a 25,33)
SOF12 + PEG RBV12		1,29 (0,99 a 1,64)	21,20 (-1,07 a 37,97)
SOF12 + PEG RBV12	SOF16 + RBV16	1,23 (0,89 a 1,79)	17,53 (-9,56 a 42,81)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	6,875 vs. 8	
	Criterio desviación	31,534	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	6,92 vs. 8	
	Criterio desviación	31,468	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Pacientes sin cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluyó tres estudios y un total de 95 pacientes. En global se consideraron dos regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando tres estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. El tratamiento de referencia considerado fue SOF12+RBV12. La tasa de RVS para SOF12+RBV12 fue 0,95 (IC 95 %: 0,91 a 0,98).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios se presentan a continuación.

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas en RVS entre ninguno de los dos regímenes comparables: SOF12+PEG RBV12 vs. SOF12+RBV12: [RR (IC 95 %): 1,01 (0,89 a 1,07)].

GENOTIPO 3

Durante el desarrollo del proyecto se realizó una enmienda al protocolo sobre los regímenes de elección en pacientes con y sin cirrosis. El régimen para inclusión se cambió de DCV+SOF durante 12 o 24 semanas al régimen DCV+SOF durante 12 semanas para pacientes sin cirrosis y, al régimen 24 semanas para pacientes con cirrosis compensada. Un estudio proporcionó resultados de DCV+SOF durante 24 semanas en pacientes con genotipo 3 y coinfección con VIH pero los resultados se dieron de forma combinada para pacientes con VHC genotipo 2 y 3. El estudio ALLY3 proporcionó resultados de pacientes tratados con DCV+SOF durante 12 semanas.

Pacientes naïve

Todos los pacientes

La red de evidencia para RVS12 incluyó tres estudios y un total de 237 pacientes. En global se consideraron tres regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando tres estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo.

No se localizó evidencia disponible para los regímenes de interés SOF12+PEG RBV12 y SOF12+LDV12+RBV12. Tampoco se localizó evidencia para DCV24+SOF24±RBV24.

El tratamiento de referencia considerado fue PEG RBV48. La tasa de RVS para PEG RBV48 fue 0,71 (IC 95 %: 0,69 a 0,73).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de los tratamientos comparados con PR48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- Tanto SOF12+RBV12 como DCV12+SOF12 aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Tabla 45. RVS para pacientes *naïve* con infección por VHC genotipo 3

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	PEG RBV48	1,31 (1,21 a 1,37)	21,82 (14,74 a 25,97)
DCV12 + SOF12		1,37 (1,26 a 1,42)	26,08 (18,69 a 29,05)
DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	1,05 (0,96 a 1,13)	4,16 (-3,50 a 11,09)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	10,56 vs. 10	
	Criterio desviación	66,132	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	11,32 vs. 10	
	Criterio desviación	66,119	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Análisis de sensibilidad

En ausencia de evidencia sobre el uso de SOF12+PEG RBV12 en estos pacientes y teniendo en cuenta las consideraciones de los expertos clínicos sobre la potencial utilidad clínica de este régimen se realizó un análisis de sensibilidad para incluir resultados del estudio BOSON. El cual compara SOF24+RBV24 vs. SOF12+PEG RBV12 y los resultados han sido presentados en los principales congresos.

Comparado con PEG RBV48, todos los tratamientos aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS. No se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los distintos regímenes de AAD entre sí.

Pacientes con cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluyó dos estudios y un total de 16 pacientes. En global se consideraron dos regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando dos estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La tasa de RVS para PEG RBV48 fue 0,60 (IC 95 %: 0,56 a 0,64).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios se presentan a continuación.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF24+RBV24 aumentaba de forma estadísticamente significativa la RVS [RR 1,51: (IC 95 % 1,14 a 1,70)].

Análisis de sensibilidad

Se realizó para incluir el estudio BOSON en la red de evidencia para incluir el esquema SOF12+PEG RBV12. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+PEG RBV12 y SOF24+RBV24.

Pacientes sin cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluyó tres estudios y un total de 221 pacientes. En global se consideraron tres regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando tres estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. El tratamiento de referencia considerado fue PEG RBV48. La tasa de RVS para PEG RBV48 fue 0,71 (IC 95 %: 0,64 a 0,77).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios se presentan a continuación.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF24+RBV24 y DCV12+SOF12 aumentaba de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando los distintos regímenes entre sí:

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas en RVS entre ambos regímenes.

Tabla 46. RVS para pacientes *naïve* sin cirrosis con infección por VHC genotipo 3

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	PEG RBV48	1,32 (1,18 a 1,47)	22,44 (13,18 a 30,40)
DCV12 + SOF12		1,38 (1,23 a 1,53)	26,49 (17,39 a 33,81)
DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	1,04 (0,95 a 1,14)	4,10 (-4,61 a 11,81)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	9,206 vs. 10	
	Criterio desviación	59,551	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	9,193 vs. 10	
	Criterio desviación	59,126	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Análisis de sensibilidad

Se realizó para incluir el estudio BOSON en la red de evidencia para incluir el esquema SOF12+PEG RBV12. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre DCV12+SOF12, SOF12+PEG RBV12 y SOF24+RBV24.

Pacientes previamente tratados**Todos los pacientes**

La red de evidencia para RVS12 incluyó cinco estudios y un total de 269 pacientes. En global se consideraron cuatro regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando cinco estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. El tratamiento de referencia considerado fue PEG RBV48. La tasa de RVS para PEG RBV48 fue 0,55 (IC 95 %: 0,52 a 0,57).

No se localizó información sobre el régimen SOF12+LDV12+RBV12. Tampoco, para DCV24+SOF24±RBV24.

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de los tratamientos comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF24+RBV24, DCV12+SOF12 y SOF12+PEG RBV12 aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres regímenes.

Tabla 47. RVS para pacientes pretratados con infección por VHC genotipo 3

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	PEG RBV48	1,52 (1,35 a 1,69)	28,39 (19,53 a 37,00)
DCV12 + SOF12		1,72 (1,44 a 1,86)	39,32 (24,20 a 45,32)
SOF12 + PEG RBV12		1,53 (1,09 a 1,77)	28,72 (4,64 a 41,13)
DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	1,13 (0,93 a 1,28)	10,59 (-6,18 a 21,14)
SOF12 + PEG RBV12		1,00 (0,70 a 1,20)	0,15 (-25,27 a 15,48)
SOF12 + PEG RBV12	DCV12 + SOF12	0,89 (0,63 a 1,11)	-10,10 (-34,80 a 8,78)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	10,56 vs. 10	
	Criterio desviación	66,132	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	11,32 vs. 10	
	Criterio desviación	66,119	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Análisis de sensibilidad

En ausencia de evidencia sobre el uso de SOF12+PEG RBV12 en estos pacientes y teniendo en cuenta las consideraciones de los expertos clínicos sobre la potencial utilidad clínica de este régimen se realizó un análisis de sensibilidad para incluir resultados del estudio BOSON. El cual compara SOF24+RBV24 vs. SOF12+PEG RBV12.

Comparado con PEG RBV48, todos los tratamientos aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS. No se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los distintos regímenes entre sí.

Pacientes con cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluyó cuatro estudios y un total de 88 pacientes. En global se consideraron tres regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando cuatro estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La tasa de RVS para PEG RBV48 fue 0,48 (IC 95 %: 0,44 a 0,52).

No se incluyó el estudio ALLY-3 porque DCV12+SOF12 no está indicado para pacientes cirróticos.

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios se presentan a continuación.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF24+RBV24 y SOF12+PEG RBV12 aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando ambos regímenes entre sí:

- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre ambos regímenes.

Tabla 48. RVS para pacientes pretratados con cirrosis con infección por VHC genotipo 3

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	PEG RBV48	1,47 (1,14 a 1,79)	22,21 (6,77 a 36,34)
SOF12 + PEG RBV12		1,73 (1,09 a 2,09)	35,03 (4,28 a 49,96)
SOF12 + PEG RBV12	SOF24 + RBV24	1,17 (0,73 a 1,59)	12,27 (-20,27 a 34,04)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	7,854 vs. 8	
	Criterio desviación	48,042	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	8,366 vs. 8	
	Criterio desviación	48,013	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Análisis de sensibilidad

Se realizó para incluir el estudio BOSON en la red de evidencia para incluir el esquema SOF12+PEG RBV12. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+PEG RBV12 y SOF24+RBV24.

Pacientes sin cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluyó cinco estudios y un total de 181 pacientes. En global se consideraron cuatro regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando cinco estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La tasa de RVS para PEG RBV48 fue 0,61 (IC 95 %: 0,58 a 0,64).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios se presentan a continuación.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF24+RBV24 y DCV12+SOF12 aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.
- No se observaba diferencia estadísticamente significativa al comparar SOF12+PEG RBV12 con PEG RBV48.

Comparando los regímenes entre sí:

- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre los distintos regímenes.

Tabla 49. RVS para pacientes pretratados sin cirrosis con infección por VHC genotipo 3

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	PEG RBV48	1,47 (1,32 a 1,59)	28,43 (19,53 a 34,98)
DCV12 + SOF12		1,54 (1,31 a 1,67)	33,24 (18,76 a 39,26)
SOF12 + PEG RBV12		1,38 (0,88 a 1,62)	23,40 (-7,29 a 37,06)
DCV12 + SOF12	SOF24 + RBV24	1,05 (0,88 a 1,18)	4,66 (-10,76 a 14,60)
SOF12 + PEG RBV12		0,94 (0,60 a 1,13)	-4,92 (-36,25 a 11,22)
SOF12 + PEG RBV12	DCV12 + SOF12	0,90 (0,57 a 1,12)	-9,18 (-40,40 a 9,56)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	9,206 vs. 10	
	Criterio desviación	59,551	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	9,193 vs. 10	
	Criterio desviación	59,126	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Análisis de sensibilidad

Se realizó para incluir el estudio BOSON en la red de evidencia para incluir el esquema SOF12+PEG RBV12. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+PEG RBV12 y SOF24+RBV24.

GENOTIPO 4

Durante el desarrollo de la revisión se identificó un régimen emergente adicional para pacientes sin cirrosis: PAR/RIT12+OMB12+RBV12. Por lo tanto se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para incorporar el estudio PEARL-I al NMA.

Pacientes naïve

Todos los pacientes

No se localizó evidencia sobre SOF12+LDV12 ni sobre DCV12+ASU12+PEG RBV12.

La red de evidencia para RVS12 incluyó tres estudios y un total de 87 pacientes. En global se consideraron cuatro regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando una comparación directa (basada en un estudio de dos brazos) y dos estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo.

El tratamiento de referencia considerado fue PEG RBV48. La tasa de RVS para PEG RBV48 fue 0,52 (IC 95 %: 0,50 a 0,53).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de los tratamientos comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- Tanto SOF12+PEG RBV12 como SOF24+RBV24 aumentaban de forma estadísticamente significativa RVS.
- SOF12+RBV12 no aumentaba de forma estadísticamente significativa RVS.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+PEG RBV12 era significativamente mejor que SOF12+RBV12.

Tabla 50. RVS para pacientes naïve con infección por VHC genotipo 4

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF12 + RBV12	PEG RBV48	0,99 (0,10 a 1,82)	-0,46 (-46,72 a 42,33)
SOF24 + RBV24		1,63 (1,18 a 1,84)	32,49 (9,45 a 43,41)
SOF12 + PEG RBV12		1,85 (1,57 a 1,95)	44,27 (29,60 a 48,25)
SOF24 + RBV24	SOF12 + RBV12	1,60 (0,91 a 15,18)	30,79 (-8,01 a 78,36)
SOF12 + PEG RBV12		1,85 (1,00 a 18,78)	43,32 (-0,27 a 91,57)
SOF12 + PEG RBV12	SOF24 + RBV24	1,13 (0,93 a 1,55)	11,12 (-6,05 a 33,72)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	3,976 vs. 4	
	Criterio desviación	19,486	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	3,899 vs. 4	
	Criterio desviación	19,339	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Análisis de sensibilidad

Cuando se añadieron los resultados del estudio PEARL-I al NMA, se incluyeron 42 pacientes adicionales. La tasa de RVS para PEG RBV48 fue 0,52 (IC 95 %: 0,51 a 0,53).

El régimen PAR/RIT12+OMB12+RBV12 aumentó de forma estadísticamente significativa la RVS comparado con PEG RBV48 y, con SOF12+RBV12. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre PAR/RIT12+OMB12+RBV12, SOF24+RBV24 y SOF12+PEG RBV12.

Pacientes con cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluyó dos estudios y un total de 14 pacientes. En global se consideraron tres regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando una estimación directa basada en un estudio de dos brazos y una estimación de tratamiento basada en un estudio de un solo brazo. La tasa de RVS para PEG RBV48 fue 0,38 (IC 95 %: 0,36 a 0,41).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios se presentan a continuación.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF24+RBV24 aumentaba de forma estadísticamente significativa la RVS. Mientras que SOF12+RBV12 no lo hacía.

Comparando ambos regímenes entre sí:

- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre ambos regímenes.

Tabla 51. RVS para pacientes *naïve* con cirrosis con infección por VHC genotipo 4

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF12 + RBV12	PEG RBV48	0,75 (0,02 a 2,46)	-9,58 (-37,61 a 55,50)
SOF24 + RBV24		2,27 (1,36 a 2,65)	48,43 (13,78 a 60,93)
SOF24 + RBV24	SOF12 + RBV12	2,88 (0,95 a 107,80)	52,51 (-4,03 a 90,91)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	3,692 vs. 4	
	Criterio desviación	14,418	
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	3,603 vs. 4	
	Criterio desviación	14,252	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Pacientes sin cirrosis

No hubo datos específicos para pacientes tratados con SOF12+PEG RBV12.

La red de evidencia para RVS12 incluyó dos estudios. En global se consideraron tres regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando una estimación directa basada en un estudio de dos brazos y una estimación de tratamiento basada en un estudio de un solo brazo. La tasa de RVS para PEG RBV48 fue 0,65 (IC 95 %: 0,63 a 0,67).

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios se presentan a continuación.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF24+RBV24 y SOF12+RBV12 no aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando ambos regímenes entre sí:

- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre ambos regímenes.

Tabla 52. RVS para pacientes *naïve* sin cirrosis con infección por VHC genotipo 4

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF12 + RBV12	PEG RBV48	1,17 (0,16 a 1,52)	10,83 (-54,53 a 33,56)
SOF24 + RBV24		1,28 (0,87 a 1,47)	17,90 (-8,43 a 30,29)
SOF24 + RBV24	SOF12 + RBV12	1,08 (0,75 a 7,34)	6,36 (-22,42 a 69,09)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	3,781 vs. 4	
	Criterio desviación	17,861	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	3,818 vs. 4	
	Criterio desviación	17,935	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Análisis de sensibilidad

Para poder incluir el régimen SOF12+PEG RBV12. Los datos disponibles son los del estudio NEUTRINO en los que no se realizó estratificación según el estado de cirrosis. La mayoría de pacientes no tenía cirrosis por lo que se realizó este análisis en el que se aplicó el global del resultado de RVS. La tasa de RVS para PEG RBV48 fue 0,65 (IC 95 %: 0,63 a 0,67).

El régimen SOF12+PEG RBV12 aumentaba de forma estadísticamente significativa la RVS en comparación con PEG RBV48.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+PEG RBV12, SOF12+RBV12 y SOF24+RBV24.

Análisis de sensibilidad

Para poder incluir el régimen PEARL-I. La tasa de RVS para PEG RBV48 fue 0,65 (IC 95 %: 0,63 a 0,67).

Comparado con PEG RBV48:

- PAR/RIT12+OMB12+RBV12 aumentaba de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando ambos regímenes entre sí:

- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre PAR/RIT12+OMB12+RBV12, SOF12+RBV12 y SOF24+RBV24.

Pacientes previamente tratados

Todos los pacientes

La red de evidencia para RVS12 incluyó dos estudios y un total de 76 pacientes. En global se consideraron tres regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando una comparación directa basada en un estudio de dos brazos y una estimación de tratamiento basada en un estudio de un solo brazo.

No se localizó evidencia para los regímenes SOF12+PEG RBV12 ni SOF12+LDV12. El tratamiento de referencia considerado fue SOF12+RBV12.

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios de los tratamientos comparados con SOF12+RBV12 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con SOF12+RBV12:

- DCV24+ASU24+PEG RBV24 aumentaban de forma estadísticamente significativa la RVS.
- No se observaron diferencias estadísticamente significativas con SOF24+RBV24.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre DCV24+ASU24+PEG RBV24 y SOF24+RBV24.

Tabla 53. RVS para pacientes pretratados con infección por VHC genotipo 4

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	SOF12 + RBV12	1,41 (0,85 a 2,04)	25,45 (-10,27 a 47,65)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,55 (1,18 a 2,18)	33,59 (13,37 a 51,91)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	SOF24 + RBV24	1,09 (0,87 a 1,77)	7,45 (-12,29 a 41,70)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	3,976 vs. 4	
	Criterio desviación	19,486	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	3,899 vs. 4	
	Criterio desviación	19,339	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Análisis de sensibilidad

Para realizar la inclusión del estudio PEARL-I.

Comparado con SOF12+RBV12:

- PAR/RIT12+OMB12+RBV12 aumentaba de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando los distintos regímenes entre sí:

- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre PAR/RIT12+OMB12 +RBV12, SOF24+RBV24 y DCV24+ASU24+PEG RBV24.

Pacientes con cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluyó dos estudios y un total de 28 pacientes. En global se consideraron tres regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando una estimación directa basada en un estudio de dos brazos y una estimación de tratamiento basada en un estudio de un solo brazo.

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios se presentan a continuación.

Comparado con SOF12+RBV12:

- DCV24+ASU24+PEG RBV24 aumentaba de forma estadísticamente significativa la RVS. Mientras que SOF24+RBV24 no lo hacía.

Comparando ambos regímenes entre sí:

- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre DCV24+ASU24+PEG RBV24 y SOF24+RBV24.

Tabla 54. RVS para pacientes pretratados con cirrosis con infección por VHC genotipo 4

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	SOF12 + RBV12	1,47 (0,57 a 3,51)	27,52 (-27,44 a 66,40)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,63 (1,00 a 3,81)	35,84 (-0,01 a 70,23)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	SOF24 + RBV24	1,06 (0,71 a 2,99)	5,35 (-26,95 a 63,55)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	3,692 vs. 4	
	Criterio desviación	14,418	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	3,603 vs. 4	
	Criterio desviación	14,252	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Pacientes sin cirrosis

La red de evidencia para RVS12 incluyó dos estudios y un total de 48 pacientes. En global se consideraron tres regímenes de tratamiento diferentes, proporcionando una estimación directa basada en un estudio de dos brazos y una estimación de tratamiento basada en un estudio de un solo brazo.

Los resultados del modelo de NMA de efectos aleatorios se presentan a continuación.

Comparado con SOF12+RBV12:

- DCV24+ASU24+PEG RBV24 aumentaba de forma estadísticamente significativa la RVS. Mientras que SOF24+RBV24 no lo hacía.

Comparando ambos regímenes entre sí:

- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre DCV24+ASU24+PEG RBV24 y SOF24+RBV24.

Tabla 55. RVS para pacientes pretratados sin cirrosis con infección por VHC genotipo 4

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	SOF12 + RBV12	1,28 (0,68 a 1,91)	18,15 (-22,15 a 43,64)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		1,49 (1,12 a 2,12)	30,91 (8,97 a 51,12)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	SOF24 + RBV24	1,15 (0,87 a 2,13)	12,36 (-12,13 a 51,00)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	3,781 vs. 4	
	Criterio desviación	17,861	
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	3,818 vs. 4	
	Criterio desviación	17,935	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Análisis de sensibilidad

Para realizar la inclusión del estudio PEARL-I.

Comparado con SOF12+RBV12:

- PAR/RIT12+OMB12+RBV12 aumentaba de forma estadísticamente significativa la RVS.

Comparando ambos regímenes entre sí:

- No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre PAR/RIT12+OMB12 +RBV12, SOF24+RBV24 y DCV24+ASU24+PEG RBV24.

GENOTIPOS 5 y 6

Tres estudios en pacientes con genotipo 5 y 6 cumplieron los criterios de inclusión.

El estudio NEUTRINO, intervencional, de un solo brazo en el que se evaluó SOF12+PEG RBV12 en pacientes *naïve* con VHC genotipo 1, 4, 5 o 6. Solo un paciente con genotipo 5 y seis pacientes con VHC genotipo 6 se incluyeron en el estudio.

El estudio ATOMIC era abierto, aleatorizado y evaluaba SOF12+PEG RBV12, SOF24+PEG RBV24 y SOF12+PEG RBV12 seguido de SOF o SOF+RBV durante 12 semanas adicionales, en pacientes *naïve* con genotipo 1, 4, 5 o 6. Solo se incluyeron cinco pacientes con genotipo 6, tratados con SOF24+PEG RBV24.

El estudio C-EDGE fue un estudio ciego, aleatorizado, controlado con placebo que evaluaba la combinación ELB12 (50 mg)+GRZ12 (100 mg) en pacientes *naïve* con genotipo 1, 4 o 6. Solo se incluyeron 10 pacientes con genotipo 6.

No estaba explicitado si alguno de los pacientes con genotipo 5 o 6 incluidos en estos estudios tenían cirrosis.

Los seis pacientes con genotipo 6 y el paciente con genotipo 5 que recibieron SOF12+PEG RBV12 en el estudio NEUTRINO consiguieron RVS12.

Los 5 pacientes con genotipo 6 que recibieron SOF24+RBV24 en el estudio ATOMIC consiguieron RVS12.

El 80 % de los pacientes con genotipo 6 que recibieron ELB12 (50 mg)+GRZ12 (100 mg) alcanzaron RVS12.

PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

Hay dos estudios que evaluaron pacientes trasplantados hepáticos con infección VHC.

Un estudio recogía RVS para un grupo de pacientes (n=40) con combinación de genotipos: 1 (83 %), 2 (0 %), 3 (15 %), 4 (3 %) y el 88 % de pacientes previamente tratados. Los pacientes fueron tratados con SOF24+RBV24 y el 70 % consiguió RVS12. El 57 % de los pacientes con genotipo 1a, 21 % con genotipo 1b o 3 y el 0 % con genotipo 4 consiguió RVS12. De los pacientes con METAVIR de F4 (cirróticos), el 36 % alcanzó RVS12. Los resultados no se presentaron según tratamiento previo. Un segundo estudio indicó resultados de RVS en pacientes con genotipo 1 (85 % genotipo 1a) y fibrosis leve o sin fibrosis. Los pacientes recibieron PAR/RIT24+OMB24+DAS24±RBV. De los 34 pacientes evaluados, 33 consiguieron RVS.

Resultados de seguridad

Se han realizado NMA para las variables *rash*, anemia y depresión. Se han agregado los resultados para pacientes con VHC de cualquier genotipo según tratamiento previo (*naïve* o pre-tratado).

Rash

Pacientes naïve

La red de evidencia para *rash* incluía 26 estudios y un total de 6678 pacientes. Se consideraron 21 regímenes de tratamiento, permitiendo 21 comparaciones directas de tratamientos (basadas

en un estudio de cuatro brazos y 15 estudios de dos brazos) y 15 estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La NMA basada en esta evidencia fue consistente. La tasa de *rash* para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,18 (IC95 %: 0,15 a 0,22).

Los resultados del modelo de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados, comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF12+LDV12, DCV24+ASU24 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12 se asociaron de forma estadísticamente significativa con menos *rash*.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+LDV12, DCV24+ASU24 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12 se asociaron de forma estadísticamente significativa con menos *rash* que SOF12+PEG RBV12, SIM12+PEG RBV24-48 TGR y PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

Tabla 56. Rash para pacientes naïve con infección por VHC cualquier genotipo

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	PEG RBV48	0,77 (0,08 a 2,72)	-4,22 (-17,46 a 31,63)
SOF12 + LDV12		0,26 (0,14 a 0,48)	-13,27 (-17,51 a -8,82)
SOF12 + PEG RBV12		0,80 (0,37 a 1,77)	-3,60 (-11,93 a 13,85)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		1,12 (0,81 a 1,52)	2,15 (-3,61 a 9,16)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,22 (0,09 a 0,53)	-14,03 (-18,22 a -8,34)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,72 (0,38 a 1,30)	-5,05 (-11,99 a 5,31)
DCV24 + ASU24		0,13 (0,05 a 0,32)	-15,69 (-19,48 a -11,41)
DCV12 + SOF12		0,37 (0,05 a 1,61)	-11,36 (-18,70 a 10,80)
SOF12 + LDV12	SOF24 + RBV24	0,34 (0,10 a 3,38)	-8,95 (-44,08 a 3,60)
SOF12 + PEG RBV12		1,08 (0,28 a 10,51)	1,00 (-31,94 a 21,13)
SIM12 + PR24-48 TGR		1,45 (0,39 a 14,60)	6,13 (-30,09 a 21,62)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,29 (0,06 a 2,99)	-9,63 (-46,10 a 4,01)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,95 (0,23 a 9,36)	-0,71 (-36,53 a 14,96)
DCV24 + ASU24		0,17 (0,03 a 2,01)	-11,31 (-47,86 a 1,73)
DCV12 + SOF12		0,51 (0,05 a 6,45)	-6,20 (-42,18 a 17,12)
SOF12 + PEG RBV12	SOF12 + LDV12	3,08 (1,82 a 5,37)	9,82 (3,33 a 24,82)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		4,27 (2,13 a 8,55)	15,46 (8,42 a 23,42)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,85 (0,28 a 2,39)	-0,71 (-5,27 a 5,07)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		2,74 (1,42 a 5,22)	8,19 (2,36 a 17,36)
DCV24 + ASU24		0,49 (0,15 a 1,55)	-2,33 (-6,68 a 1,80)
DCV12 + SOF12		1,41 (0,18 a 6,40)	1,89 (-5,23 a 23,67)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	SOF12 + PEG RBV12	1,39 (0,59 a 3,19)	5,62 (-12,76 a 16,56)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,27 (0,08 a 0,84)	-10,48 (-27,88 a -1,24)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,89 (0,39 a 2,03)	-1,52 (-17,64 a 8,82)
DCV24 + ASU24		0,16 (0,04 a 0,55)	-12,15 (-29,60 a -3,45)
DCV12 + SOF12		0,45 (0,05 a 2,30)	-7,46 (-26,31 a 13,98)

Tabla 56. Rash para pacientes *naïve* con infección por VHC cualquier genotipo

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	0,20 (0,07 a 0,50)	-16,19 (-24,21 a -8,29)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,65 (0,31 a 1,25)	-7,13 (-17,10 a 4,30)
DCV24 + ASU24		0,12 (0,05 a 0,27)	-17,82 (-24,81 a -11,99)
DCV12 + SOF12		0,33 (0,05 a 1,52)	-13,31 (-23,76 a 9,47)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	3,26 (1,12 a 9,73)	8,90 (0,92 a 19,48)
DCV24 + ASU24		0,59 (0,15 a 2,21)	-1,59 (-7,40 a 2,58)
DCV12 + SOF12		1,69 (0,19 a 9,73)	2,65 (-5,71 a 25,00)
DCV24 + ASU24	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	0,18 (0,06 a 0,55)	-10,54 (-21,08 a -3,47)
DCV12 + SOF12		0,52 (0,07 a 2,32)	-5,96 (-17,83 a 15,11)
DCV12 + SOF12	DCV24 + ASU24	2,82 (0,34 a 17,84)	4,21 (-2,49 a 26,70)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	62,47 vs. 64	
	Criterio desviación	371,62	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	63,66 vs. 64	
	Criterio desviación	371,027	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Pacientes pretratados

La red de evidencia para *rash* incluía 20 estudios y un total de 3833 pacientes. Se consideraron 17 regímenes de tratamiento, permitiendo 12 comparaciones directas de tratamientos (basadas en un estudio de cuatro brazos y seis estudios de dos brazos) y 15 estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La NMA basada en esta evidencia fue consistente. La tasa de *rash* para el tratamiento de referencia PR48 fue 0,13 (IC95 %: 0,11 a 0,16).

Los resultados del modelo de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados, comparados con PEG RBV 48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF12+LDV12, y PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 se asociaron de forma estadísticamente significativa con menos *rash*.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+LDV12, se asoció de forma estadísticamente significativa con menos *rash* que SOF12+ PEG RBV12, SIM12+ PEG RBV24-48 TGR, SOF24+RBV24 y DCV24+ASU24+ PEG RBV24.
- PAR/RIT12+OMB12+DAS12 se asoció de forma estadísticamente significativa con menos *rash* que SOF12+ PEG RBV12, SIM12+ PEG RBV24-48 TGR, DCV24+ASU24+ PEG RBV24 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.
- PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 y DCV24+ASU24 se asociaron de forma estadísticamente significativa con menos *rash* que DCV24+ASU24+ PEG RBV24.
- DCV24+ASU24 se asoció de forma estadísticamente significativa con menos *rash* que DCV24+ASU24+ PEG RBV24.

Tabla 57. Rash para pacientes pretratados con infección por VHC cualquier genotipo			
Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SIM12 + SOF12	PEG RBV48	0,58 (0,04 a 3,80)	-5,40 (-13,58 a 35,98)
SOF12 + LDV12		0,17 (0,04 a 0,56)	-10,87 (-14,21 a -5,41)
SIM12 + PEG RBV 24-48 TGR		1,02 (0,44 a 2,12)	0,26 (-7,30 a 14,31)
SOF24 + RBV24		1,26 (0,27 a 3,66)	3,43 (-9,84 a 33,55)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,06 (0,00 a 0,36)	-12,27 (-15,22 a -7,95)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,61 (0,24 a 1,81)	-5,16 (-10,50 a 10,35)
DCV24 + ASU24		0,27 (0,07 a 0,88)	-9,58 (-13,58 a -1,46)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV 24		2,62 (0,99 a 4,94)	21,54 (-0,09 a 48,90)
SOF12 + PEG RBV 12		1,39 (0,64 a 2,81)	5,19 (-5,00 a 21,81)
SOF12 + LDV12	SIM12 + SOF12	0,28 (0,03 a 5,20)	-5,26 (-46,40 a 3,50)
SIM12 + PEG RBV 24-48 TGR		1,76 (0,23 a 27,34)	5,34 (-35,69 a 21,49)
SOF24 + RBV24		2,08 (0,21 a 35,67)	7,28 (-32,48 a 36,78)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,09 (0,00 a 2,75)	-6,63 (-48,00 a 1,41)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,08 (0,13 a 18,41)	0,61 (-39,91 a 16,48)
DCV24 + ASU24		0,46 (0,05 a 7,36)	-3,88 (-44,58 a 6,58)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV 24		4,36 (0,70 a 56,71)	24,14 (-12,64 a 50,17)
SOF12 + PEG RBV 12		2,39 (0,32 a 37,63)	9,81 (-31,06 a 28,54)
SIM12 + PEG RBV 24-48 TGR	SOF12 + LDV12	6,20 (1,39 a 28,60)	11,14 (1,93 a 24,81)
SOF24 + RBV24		7,46 (1,18 a 39,57)	14,18 (0,63 a 43,63)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS		0,34 (0,02 a 3,14)	-1,33 (-6,18 a 2,48)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		3,72 (0,82 a 20,06)	5,75 (-0,82 a 20,49)
DCV24 + ASU24		1,58 (0,28 a 9,21)	1,22 (-3,87 a 8,90)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV 24		15,60 (3,44 a 64,06)	32,36 (9,94 a 59,19)
SOF12 + PEG RBV 12		8,50 (1,94 a 37,97)	16,09 (4,97 a 31,95)
SOF24 + RBV24	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	1,23 (0,23 a 4,71)	2,94 (-16,29 a 33,78)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,05 (0,00 a 0,43)	-12,56 (-26,15 a -3,73)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,60 (0,18 a 2,42)	-5,25 (-19,30 a 11,27)
DCV24 + ASU24		0,26 (0,05 a 1,11)	-9,68 (-24,07 a 0,88)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV 24		2,54 (0,76 a 7,29)	20,70 (-4,95 a 49,38)
SOF12 + PR12		1,36 (0,48 a 3,96)	4,83 (-12,14 a 22,77)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	11,19 (1,72 a 174,90)	7,10 (1,62 a 21,47)
DCV24 + ASU24		4,77 (0,49 a 91,28)	2,59 (-1,72 a 10,24)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		45,32 (5,66 a 10,90)	33,83 (11,37 a 60,52)
SOF12 + PEG RBV12		24,92 (3,35 a 469,80)	17,50 (6,92 a 33,32)
DCV24 + ASU24	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	0,43 (0,08 a 1,85)	-4,33 (-19,05 a 4,05)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		4,21 (1,00 a 12,84)	26,15 (0,05 a 53,47)
SOF12 + PEG RBV 12		2,29 (0,61 a 7,39)	10,12 (-7,53 a 26,91)

Tabla 57. Rash para pacientes pretratados con infección por VHC cualquier genotipo

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV 24	DCV24 + ASU24	9,49 (2,81 a 35,25)	30,70 (9,63 a 56,42)
SOF12 + PEG RBV12		5,22 (1,26 a 24,91)	14,62 (2,24 a 31,14)
SOF12 + PEG RBV12	DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	0,54 (0,20 a 1,76)	-16,01 (-45,56 a 11,79)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	49,87	
	Criterio desviación	278,127	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	52,35	
	Criterio desviación	278,13	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Anemia

Pacientes naïve

La red de evidencia para anemia incluía 26 estudios y un total de 6517 pacientes. Se consideraron 20 regímenes de tratamiento, permitiendo 22 comparaciones directas de tratamientos (basadas en un estudio de cuatro brazos y 16 estudios de dos brazos) y 14 estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La NMA basada en esta evidencia fue consistente. La tasa de anemia para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,21 (IC95 %: 0,18 a 0,25).

Los resultados del modelo de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados, comparado con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF12+LDV12, DCV12+SOF12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 se asociaron de forma estadísticamente significativa con menos anemia.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+LDV12, DCV12+SOF12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 se asociaron de forma estadísticamente significativa con menos anemia que SOF12+ PEG RBV 12.
- SOF12+LDV12, DCV12+SOF12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12 se asociaron de forma estadísticamente significativa con menos anemia que SOF24+RBV24 y SIM12+ PEG RBV24-48TGR.
- SOF12+LDV12 se asoció de forma estadísticamente significativa con menos anemia que PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12.

Tabla 58. Anemia para pacientes naïve con infección por VHC cualquier genotipo

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	PEG RBV48	1,26 (0,48 a 2,53)	5,59 (-11,27 a 31,50)
SOF12 + LDV12		0,06 (0,02 a 0,13)	-20,09 (-23,39 a -16,83)
SOF12 + PEG RBV12		1,49 (0,80 a 2,45)	10,48 (-4,31 a 30,04)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		0,82 (0,59 a 1,12)	-3,76 (-9,13 a 2,45)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,35 (0,14 a 0,75)	-13,93 (-18,88 a -5,35)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,38 (0,15 a 0,84)	-13,11 (-19,30 a -3,33)
DCV12 + SOF12		0,09 (0,01 a 0,70)	-19,18 (-23,34 a -6,47)

Tabla 58. Anemia para pacientes *naïve* con infección por VHC cualquier genotipo

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF12 + LDV12	SOF24 + RBV24	0,04 (0,01 a 0,16)	-25,66 (-51,35 a -9,02)
SOF12 + PEG RBV12		1,19 (0,48 a 3,35)	5,00 (-23,80 a 29,01)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		0,65 (0,31 a 1,79)	-9,38 (-35,46 a 8,61)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,27 (0,09 a 0,94)	-19,30 (-45,36 a -0,73)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,31 (0,10 a 1,01)	-18,37 (-44,74 a 0,18)
DCV12 + SOF12		0,07 (0,00 a 0,71)	-24,12 (-50,05 a -4,23)
SOF12 + PEG RBV12	SOF12 + LDV12	26,17 (11,76 a 65,24)	30,61 (16,20 a 49,42)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		14,89 (6,03 a 37,43)	16,28 (11,11 a 22,56)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		6,24 (1,82 a 20,88)	6,10 (1,47 a 14,89)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		6,78 (2,62 a 18,20)	6,88 (2,30 a 15,93)
DCV12 + SOF12		1,53 (0,08 a 14,99)	0,59 (-1,73 a 13,72)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	SOF12 + PEG RBV12	0,56 (0,33 a 1,01)	-14,08 (-32,69 a 0,25)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,23 (0,08 a 0,63)	-24,04 (-43,86 a -7,46)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,26 (0,10 a 0,63)	-23,17 (-42,64 a -7,45)
DCV12 + SOF12		0,06 (0,00 a 0,51)	-29,04 (-49,09 a -10,32)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	0,42 (0,17 a 0,98)	-10,10 (-17,71 a -0,36)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,47 (0,19 a 1,08)	-9,24 (-17,23 a 1,19)
DCV12 + SOF12		0,10 (0,01 a 0,88)	-15,18 (-22,37 a -2,00)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	1,11 (0,33 a 3,72)	0,78 (-9,07 a 11,28)
DCV12 + SOF12		0,25 (0,01 a 2,54)	-5,04 (-14,02 a 8,02)
DCV12 + SOF12	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	0,23 (0,01 a 1,91)	-5,67 (-15,39 a 6,10)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	62,48 vs. 64	
	Criterio desviación	367,889	
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	63,13 vs. 64	
	Criterio desviación	366,667	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Pacientes pretratados

La red de evidencia para anemia incluía 20 estudios y un total de 3572 pacientes. Se consideraron 14 regímenes de tratamiento, permitiendo 12 comparaciones directas de tratamientos (basadas en un estudio de cuatro brazos y seis estudios de dos brazos) y 11 estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La NMA basada en esta evidencia fue consistente. La tasa de anemia para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,19 (IC95 %: 0,16 a 0,22).

Los resultados del modelo de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados, comparado con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF12+LDV12, y PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 y DCV24+ASU24+PEG RBV24 se asociaron de forma estadísticamente significativa con menos anemia.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+LDV12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12 se asociaron de forma estadísticamente significativa con menos anemia que SOF12+PEG RBV12, SIM12+PEG RBV24-48 TGR, SOF24+RBV24, PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 y DCV24+ASU24+PEG RBV24.
- PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 y DCV24+ASU24+PEG RBV24 se asociaron de forma estadísticamente significativa con menos anemia que SOF12+PEG RBV12.

Tabla 59. Anemia para pacientes pretratados con infección por VHC cualquier genotipo

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF12 + LDV12	PEG RBV48	0,02 (0,00 a 0,11)	-18,42 (-21,51 a -15,38)
SIM12 + PEG RBV 24-48 TGR		0,83 (0,45 a 1,48)	-3,14 (-10,96 a 8,88)
SOF24 + RBV24		0,41 (0,08 a 1,35)	-11,16 (-18,49 a 6,46)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,01 (0,00 a 0,07)	-18,73 (-21,80 a -15,77)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,27 (0,11 a 0,66)	-13,73 (-18,13 a -6,17)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		0,28 (0,10 a 0,79)	-13,67 (-18,43 a -3,92)
SOF12 + PEG RBV12		1,02 (0,56 a 1,69)	0,30 (-8,74 a 12,65)
SIM12 + PEG RBV 24-48 TGR	SOF12 + LDV12	33,92 (6,74 a 314,90)	15,25 (7,66 a 27,26)
SOF24 + RBV24		16,58 (1,77 a 180,50)	7,14 (0,75 a 24,60)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,37 (0,03 a 7,00)	-0,25 (-1,76 a 0,88)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		11,29 (1,98 a 111,90)	4,59 (1,29 a 11,93)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		11,36 (1,85 a 120,10)	4,63 (0,98 a 14,21)
SOF12 + PEG RBV12		40,96 (8,35 a 384,60)	18,70 (10,16 a 30,68)
SOF24 + RBV24	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	0,48 (0,09 a 1,94)	-7,93 (-21,61 a 11,18)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12		0,01 (0,00 a 0,10)	-15,57 (-27,49 a -8,06)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,33 (0,12 a 1,00)	-10,47 (-22,75 a -0,03)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		0,33 (0,10 a 1,12)	-10,39 (-23,00 a 1,36)
SOF12 + PEG RBV 12		1,22 (0,53 a 2,72)	3,36 (-11,55 a 17,57)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	SOF24 + RBV24	0,02 (0,00 a 0,30)	-7,45 (-24,88 a -1,19)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,68 (0,16 a 4,16)	-2,39 (-19,81 a 6,79)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV24		0,69 (0,14 a 4,83)	-2,31 (-19,49 a 8,93)
SOF12 + PR12		2,48 (0,64 a 14,00)	11,16 (-8,13 a 25,42)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12	29,04 (3,23 a 418,50)	4,91 (1,79 a 12,11)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV 24		29,55 (2,94 a 458,60)	4,94 (1,41 a 14,47)
SOF12 + PEG RBV12		107,60 (13,04 a 289,00)	19,02 (10,52 a 30,92)
DCV24 + ASU24 + PEG RBV 24	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	1,00 (0,30 a 3,45)	-0,01 (-6,88 a 9,06)
SOF12 + PEG RBV12		3,68 (1,27 a 10,29)	13,85 (2,75 a 26,31)
SOF12 + PEG RBV12	DCV24 + ASU24 + PEG RBV24	3,63 (1,10 a 11,84)	13,67 (1,15 a 26,59)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	37,06 vs. 38	
	Criterio desviación	223,003	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	37,64 vs. 38	
	Criterio desviación	222,563	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Depresión

Pacientes naïve

La red de evidencia para depresión incluía 19 estudios y un total de 785 pacientes. Se consideraron 21 regímenes de tratamiento, permitiendo 17 comparaciones directas de tratamientos (basadas en un estudio de cuatro brazos y 11 estudios de dos brazos) y 11 estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La NMA basada en esta evidencia fue consistente. La tasa de depresión para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,14 (IC95 %: 0,11 a 0,17).

Los resultados del modelo de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados, comparado con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF12+LDV12, DCV24+ASU24 se asociaron de forma estadísticamente significativa con menos depresión.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- SOF12+LDV12 se asoció de forma estadísticamente significativa con menos depresión que SOF12+PEG RBV12, SIM12+PEG RBV24-48TGR, SOF24+RBV24, DCV24+AS24 y DCV12+SOF12.
- Los resultados para PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 deberían ser considerados en el contexto de los pacientes, los cuales eran usuarios de drogas por vía parenteral bajo tratamiento estable con metadona y con elevado riesgo de comorbilidades relacionadas con la depresión, así como el bajo número de pacientes (n=38).

Tabla 60. Depresión para pacientes naïve con infección por VHC cualquier genotipo

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF12 + LDV12	PEG RBV48	0,02 (0,00 a 0,10)	-13,46 (-16,51 a -10,51)
SOF12 + PEG RBV12		0,57 (0,21 a 1,53)	-5,87 (-11,74 a 6,88)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		0,72 (0,42 a 1,28)	-3,76 (-8,47 a 3,78)
SOF24 + RBV24		0,78 (0,17 a 3,18)	-3,09 (-12,49 a 28,09)
DCV24 + ASU24		0,25 (0,07 a 0,92)	-10,14 (-14,08 a -1,08)
DCV12 + SOF12		0,51 (0,04 a 3,15)	-6,80 (-14,54 a 28,50)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,42 (0,08 a 1,53)	-7,98 (-13,52 a 7,25)
SOF12 + PEG RBV12	SOF12 + LDV12	29,89 (6,36 a 219,60)	7,52 (2,76 a 19,55)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		39,33 (7,04 a 345,10)	9,65 (5,19 a 17,14)
SOF24 + RBV24		41,46 (4,06 a 513,70)	10,38 (1,88 a 40,74)
DCV24 + ASU24		13,69 (1,67 a 147,00)	3,12 (0,47 a 12,14)
DCV12 + SOF12		25,70 (1,14 a 445,30)	6,61 (0,07 a 41,54)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		21,54 (2,09 a 261,00)	5,40 (0,63 a 20,78)
SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	SOF12 + PEG RBV12	1,27 (0,46 a 3,63)	2,10 (-9,92 a 10,27)
SOF24 + RBV24		1,34 (0,22 a 7,69)	2,50 (-12,63 a 33,56)
DCV24 + ASU24		0,45 (0,09 a 2,02)	-4,15 (-16,22 a 5,05)
DCV12 + SOF12		0,86 (0,06 a 7,46)	-1,03 (-15,05 a 34,62)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,74 (0,11 a 3,42)	-1,91 (-14,87 a 13,28)

Tabla 60. Depresión para pacientes *naïve* con infección por VHC cualquier genotipo

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	1,07 (0,20 a 4,90)	0,64 (-11,24 a 31,85)
DCV24 + ASU24		0,35 (0,11 a 1,08)	-6,25 (-12,38 a 0,78)
DCV12 + SOF12		0,69 (0,05 a 4,71)	-2,95 (-13,66 a 32,10)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,57 (0,10 a 2,33)	-4,13 (-13,14 a 11,15)
DCV24 + ASU24	SOF24 + RBV24	0,33 (0,05 a 2,45)	-6,80 (-37,56 a 5,14)
DCV12 + SOF12		0,65 (0,03 a 7,20)	-3,03 (-35,16 a 30,36)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,53 (0,06 a 4,07)	-4,61 (-35,34 a 12,39)
DCV12 + SOF12	DCV24 + ASU24	1,97 (0,11 a 18,81)	3,18 (-7,65 a 37,99)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		1,63 (0,20 a 9,74)	2,04 (-7,45 a 17,11)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	DCV12 + SOF12	0,82 (0,07 a 15,11)	-1,11 (-35,53 a 15,25)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual		53,05 vs. 48
	Criterio desviación		267,581
Modelo efectos fijos	Desviación residual		56,27 vs. 48
	Criterio desviación		268,659
Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.			

Pacientes pretratados

La red de evidencia para depresión incluía 11 estudios y un total de 2260 pacientes. Se consideraron nueve regímenes de tratamiento, permitiendo cuatro comparaciones directas de tratamientos (basadas en cuatro estudios de dos brazos) y ocho estimaciones de tratamiento basadas en estudios de un solo brazo. La NMA basada en esta evidencia fue consistente. La tasa de depresión para el tratamiento de referencia PEG RBV48 fue 0,13 (IC95 %: 0,10 a 0,17).

Los resultados del modelo de efectos aleatorios de tratamientos seleccionados, comparados con PEG RBV48 y entre sí se presentan en la siguiente Tabla.

Comparado con PEG RBV48:

- SOF24+RBV24, PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 y DCV24+ASU24 se asociaron de forma estadísticamente significativa con menos depresión.

Comparando las distintas estrategias de AAD entre sí:

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 61. Depresión para pacientes pretratados con infección por VHC cualquier genotipo

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
SOF24 + RBV24	PEG RBV48	0,17 (0,01 a 0,99)	-10,65 (-15,36 a -0,15)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12		0,27 (0,07 a 0,93)	-9,42 (-14,25 a -0,89)
DCV24 + ASU24		0,11 (0,02 a 0,50)	-11,49 (-15,62 a -5,97)

Tabla 61. Depresión para pacientes pretratados con infección por VHC cualquier genotipo

Tratamiento	Referencia	RR (IC 95 %)	DR % (IC 95 %)
PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	SOF24 + RBV24	1,63 (0,16 a 26,24)	1,20 (-9,19 a 10,16)
DCV24 + ASU24		0,67 (0,08 a 9,59)	-0,61 (-10,57 a 3,98)
DCV24 + ASU24	PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12 + RBV12	0,41 (0,05 a 3,19)	-1,94 (-10,56 a 3,45)
Modelo efectos aleatorios	Desviación residual	23,48 vs. 24	
	Criterio desviación	135,299	
Modelo efectos fijos	Desviación residual	23,98 vs. 24	
	Criterio desviación	135,244	

Los intervalos de confianza que excluyen el valor nulo (RR = 1 o dif. de riesgos = 0) se interpretan como estadísticamente significativos (números escritos en negrita). RR: riesgo relativo. DR: diferencia de riesgos.

Otros eventos adversos

Se consideraron otros eventos adversos. No obstante, los datos disponibles o la frecuencia de esos eventos adversos no fueron suficientes como para integrarlos en NMA.

Pacientes naïve

- Las retiradas por eventos adversos, mortalidad (por cualquier causa), mortalidad (relacionada con causa hepática), ideación suicida, carcinoma hepatocelular y trasplante hepático, se notificaron de forma infrecuente para todos los tratamientos.
- Eventos adversos, fatiga y prurito se notificaron frecuentemente para todos los tratamientos.

Tabla 62. Otros eventos adversos para pacientes naïve con infección por VHC cualquier genotipo

Seguridad	Intervalo	Supera el 10 %	Supera el 35 %
Retiradas por cualquier causa	0 a 46 %	PEG RBV48 (5) SOF12 + PEG RBV12 (2) SOF12 + RBV12 (2) SOF24 + RBV24 (3)	PEG RBV48 (3)
Retiradas debidas a eventos adversos	0 a 1 % Excepto 3 % para PAR/RIT + OMB12 + DAS12 + RBV12 (1); 2 % para SOF12 + PEG RBV12 (1)		
Discontinúaciones por cualquier causa	0 a 68 %	PEG RBV48 (2) SOF12 + PEG RBV12 (1) SOF12 + RBV12 (1) SOF24 + RBV24 (3) SIM12 + PEG RBV24-48 TGR (2) DCV24 + ASU24 (1)	PEG RBV48 (6)
Discontinúaciones debidas a eventos adversos	0 a 20 %	PEG RBV48 (2)	

Tabla 62. Otros eventos adversos para pacientes *naïve* con infección por VHC cualquier genotipo

Seguridad	Intervalo	Supera el 10 %	Supera el 35 %
Recaída	0 a 40 %	PEG RBV48 (5) SOF12 + RBV12 (3) SOF24 + RBV24 (4) SIM12 + PEG RBV24-48 TGR (1)	SOF24 + RBV24 (1)
Mortalidad por cualquier causa	0 a 1 % Excepto 2 % para PEG RBV48 (1)		
Mortalidad por causa hepática	0 % o NI		
Eventos adversos graves	0 a 21 %	PEG RBV48 (2) SOF12 + RBV12 (1)	
Eventos adversos	42 a 100 %		Todos
Fatiga	0 a 68 %		Todos
Prurito	0 a 57 %	Todos	
Neutropenia	0 a 30 %	PEG RBV48 (7) SOF12 + PEG RBV12 (4) SIM12 + PEG RBV24-48 TGR (3)	
Trombocitopenia	0 a 17 %	SOF12 + PEG RBV12 (2)	
Síntomas gripales	0 a 30 %	PEG RBV48 (7) SOF12 + PEG RBV12 (1) SIM12 + PEG RBV24-48 TGR (3)	
Ideas suicidas	0 a 3 % 2 % para SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		
Uso de epoetina alfa	0 a 43 %	PEG RBV48 (2)	
Trasfusión sanguínea	0 a 9 %		
Carcinoma hepatocelular	Poco frecuente		
Trasplante hepático	Poco frecuente		

Nota: los números entre paréntesis indican la duración en semanas. NI: no indicado.

Pacientes pretratados

- Las retiradas por eventos adversos, mortalidad (por cualquier causa), mortalidad (relacionada con causa hepática), ideación suicida, carcinoma hepatocelular y trasplante hepático se notificaron de forma infrecuente para todos los tratamientos.
- Eventos adversos, fatiga y prurito se notificaron frecuentemente para todos los tratamientos.

Tabla 63. Otros eventos adversos para pacientes pretratados con infección por VHC cualquier genotipo

Seguridad	Intervalo	Supera el 10 %	Supera el 35 %
Retiradas por cualquier causa	0 a 48 %	PEG RBV48 (3) SOF24 + RBV24 (1)	SOF12 + RBV12 (1)
Retiradas debidas a eventos adversos	0 a 2% 2% para SIM12 PEG RBV48 (2), PEG RBV48 (1)		

Tabla 63. Otros eventos adversos para pacientes pretratados con infección por VHC cualquier genotipo			
Seguridad	Intervalo	Supera el 10 %	Supera el 35 %
Discontinuaciones por cualquier causa	0 a 71 %	PEG RBV48 (1) SIM12 +PEG RBV48 (3) DCV24 + ASU24 (3)	PEG RBV48 (2)
Discontinuaciones debidas a eventos adversos	0 a 10 %		
Recaída	0 a 90 %	PEG RBV48 (4) SOF24 + RBV24 (1) SIM12 +PEG RBV24-48 (1) SIM12 +PEG RBV48 (1) SOF12 + PEG RBV12 (2) DCV24 + ASU24 + BEC12 (1)	SOF12 + RBV12 (2)
Mortalidad por cualquier causa	0 a 3 %		
Mortalidad por causa hepática	0 a 3 %		
Eventos adversos graves	0 a 12 %	SOF24 + LDV24 (1) SIM12 +PEG RBV48 (1) DCV24 + ASU24 (1)	
Eventos adversos	37 a 100 %		Todos
Fatiga	0 a 78 %		Todos
Prurito	0 a 52 %	Todos	
Neutropenia	0 a 27 %	PEG RBV48 (4) SOF12 + PEG RBV12 (2) SIM12 +PEG RBV48 (2) SIM12 +PEG RBV24-48 (1) DCV24 + ASU24 + PEG RBV24 (1)	
Trombocitopenia	0 a 15 %	SOF12 + PEG RBV12 (1)	
Síntomas gripales	0 a 55 %	PR48 (4) SOF12 + PEG RBV12 (2) SIM12 + PEG RBV24-48 TGR (1) SIM12 +PEG RBV48 (2) DCV24 + ASU24 + PEG RBV24 (1)	
Ideas suicidas	0 a 5 % 5% para SOF12 + LDV12 + RBV12 (1)		
Uso de epoetina alfa	0 a 41 %	PEG RBV48 (1)	
Trasfusión sanguínea	0 a 9 %		
Carcinoma hepatocelular	0 a 6 % 6% parar SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		
Trasplante hepático	Poco frecuente		

Nota: los números entre paréntesis indican la duración en semanas.

Discusión

La introducción de nuevos AAD puede satisfacer algunas necesidades no cubiertas, pero se ha de evaluar el beneficio y la seguridad comparada de los nuevos regímenes, especialmente a la luz de su elevado coste.

Resumen de la evidencia

Se incluyeron un total de 77 estudios en pacientes adultos con infección por VHC. Cinco de los cuales eran regímenes considerados como emergentes según el protocolo de investigación. De estos estudios, 27 eran en pacientes *naïve* al tratamiento y 15, en pacientes previamente tratados, y 26 en pacientes *naïve* y pretratados. Se localizaron siete estudios en pacientes coinfectados con VIH y, dos, en pacientes trasplantados hepáticos. No se localizaron estudios que cumplieran los criterios de inclusión sobre pacientes con coinfección por VHB o TB o pacientes que habían fracasado a un único régimen de AAD.

Se realizaron análisis separadamente para los distintos pacientes según genotipo y tratamiento previo debido a diferencias anticipadas en la eficacia del tratamiento y porque estos parámetros se emplean en la práctica clínica para determinar el manejo óptimo de los pacientes. Los análisis de seguridad se realizaron separadamente para los pacientes según tratamiento previo.

Se han evaluado los regímenes aprobados por el sistema sanitario canadiense o aquellos que habían recibido *pre Notice of Compliance (NOC) submissions* al CDR, otros regímenes que no estaban actualmente aprobados pero que se consideraban de relevancia clínica por las guías de práctica clínica canadienses o de EEUU y tratamientos emergentes con alta probabilidad de ser autorizados en Canadá en el futuro próximo (en unos 12 meses) basados en información disponible en febrero de 2015.

Se incluyeron 49 estudios para pacientes con genotipo 1, 11, en pacientes con genotipo 2, 11, en pacientes con genotipo 3, ocho estudios incluyeron pacientes con genotipo 4, dos estudios incluyeron pacientes con genotipo 5 y tres estudios, pacientes con genotipo 6. Desde la revisión previa realizada por la CADTH se localizaron 31 estudios aleatorizados y comparativos incluyendo diez ECA.

Debido a la ausencia de ECA comparativos directos de los nuevos AAD se realizaron comparaciones indirectas de tratamientos empleando NMA bayesianas para RVS, anemia, *rash* y depresión.

Interpretación de los resultados

Eficacia

Genotipo 1

La revisión se centra en los nuevos tratamientos para la HCC, en particular, SOF+LDV, PAR/RIT+OMB+DAS y regímenes basados en DCV.

En la siguiente Tabla se muestra un resumen comparativo de los distintos tratamientos, según subgrupo de paciente y tratamiento previo.

Tabla 64. Resumen de resultados comparativos de RVS para pacientes con infección por VHC genotipo 1

Población	(SOF12 + LDV12) Aumenta RVS significativamente comparado con	(PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12) Aumenta RVS significativamente comparado con	(DCV24 + ASU24) Aumenta RVS significativamente comparado con
Pacientes naïve			
Todos	PEG RBV48 SOF24 + RBV24 SOF12 + PEG RBV12 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR DCV24 + ASU24	PEG RBV48 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR (con RBV12) PEG RBV48 SOF24 + RBV24 SOF12 + PEG RBV12 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR DCV24 + ASU24	PEG RBV48 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR (para DCV12 + SOF12) PEG RBV48
Genotipo 1a	PEG RBV48 SOF12 + PEG RBV12 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	(con RBV12) PEG RBV48 SOF12 + PEG RBV12	
Genotipo 1b	PEG RBV48 SOF12 + PEG RBV12 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR DCV24 + ASU24	PEG RBV48	PEG RBV48 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR
Cirróticos	PEG RBV48 SOF24 + RBV24 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR		PEG RBV48
No cirróticos	PEG RBV48 SOF24 + RBV24 SOF12 + PEG RBV12 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR DCV24 + ASU24	PEG RBV48 (con RBV12) PEG RBV48 SOF24 + RBV24 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	PEG RBV48 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR (para DCV12 + SOF12) PEG RBV48
Pacientes pretratados			
Todos	PEG RBV48 SOF12 + PEG RBV12 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR SIM12 + PEG RBV48 DCV24 + ASU24 (24 semanas) PEG RBV48	PEG RBV48 (con RBV12) PEG RBV 48 SOF12 + PEG RBV12 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR SIM12 + PEG RBV48 DCV24 + ASU24	PEG RBV48 SIM12 + PR48 (con PEG RBV 24) PEG RBV 48 SIM12 + PEG RBV48 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR
Genotipo 1a	PEG RBV 48 SIM12 + PEG RBV 24-48 TGR SIM12 + PEG RBV 48 (24 semanas) PEG RBV48	(con RBV12) PEG RBV 48 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR SIM12 + PEG RBV48 SOF12 + PEG RBV12	(con PEG RBV24) PEG RBV48
Genotipo 1b	PEG RBV48 (24 semanas) PEG RBV48	PEG RBV 48 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	PEG RBV48 (con PR24) PEG RBV48 SOF12 + LDV12 SOF24 + LDV24 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR SIM12 + PEG RBV48 SOF12 + PEG RBV12 DCV24 + ASU24

Tabla 64. Resumen de resultados comparativos de RVS para pacientes con infección por VHC genotipo 1			
Población	(SOF12 + LDV12) Aumenta RVS significativamente comparado con	(PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12) Aumenta RVS significativamente comparado con	(DCV24 + ASU24) Aumenta RVS significativamente comparado con
Pacientes pretratados			
Cirróticos	PEG RBV48 (24 semanas) PEG RBV48		PEG RBV48 (con PEG RBV 24) PEG RBV48 SIM12 + PEG RBV48
No cirróticos	PEG RBV48 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	PEG RBV 48 SIM12 + PEG RBV 24-48 TGR SIM12 + PEG RBV48 SOF12 + PEG RBV12 DCV24 + ASU24 SIM12 + SOF12 (con RBV12) PEG RBV 48 SOF12 + LDV12 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR SIM12 + PEG RBV48 SOF12 + PEG RBV12 DCV24 + ASU24 DCV24 + ASU24 + PEG RBV24 SIM12 + SOF12	PEG RBV48 (con PEG RBV24) PEG RBV 48 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR
Pacientes pretratados con recaída			
Todos	PEG RBV48	PEG RBV48 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR (con RBV12) PEG RBV48 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	
Genotipo 1a		(con RBV12) PEG RBV48	
Genotipo 1b			
Cirróticos			
No cirróticos		PEG RBV48 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR (con RBV12) PEG RBV 48 SIM12 + PEG RBV24-48 TGR	
Pacientes pretratados con respuesta parcial			
Todos		PEG RBV48 (con RBV12) PEG RBV 48 SIM12 + PEG RBV48	PEG RBV48 (con PEG RBV 24) PEG RBV48
Genotipo 1a		(con RBV12) PEG RBV 48 SIM12 + PEG RBV48	

Tabla 64. Resumen de resultados comparativos de RVS para pacientes con infección por VHC genotipo 1			
Población	(SOF12 + LDV12) Aumenta RVS significativamente comparado con	(PAR/RIT12 + OMB12 + DAS12) Aumenta RVS significativamente comparado con	(DCV24 + ASU24) Aumenta RVS significativamente comparado con
Pacientes pretratados con respuesta parcial			
Genotipo 1b			
Cirróticos			
No cirróticos		PEG RBV48 (with RBV12) PEG RBV48	
Pacientes pretratados con respuesta nula			
Todos		PEG RBV48 (con RBV12) PEG RBV 48 SOF12 + PEG RBV12 SIM12 + PEG RBV48	PEG RBV48 SOF12 + PR12 (con PEG RBV 24) PEG RBV 48 SOF12 + PEG RBV12
Genotipo 1a		(con RBV12) PEG RBV 48 SIM12 + PEG RBV48 (24 semanas con RBV24) PEG RBV48 SIM12 + PEG RBV48	
Genotipo 1b			
Cirróticos			
No cirróticos		PEG RBV48 SIM12 + PEG RBV48 (con RBV12) PEG RBV 48 SIM12 + PEG RBV48	(con PEG RBV24) SIM12 + PEG RBV48

La combinación SOF+SIM tiene un *NOC with Conditions* para pacientes con genotipo 1 y enfermedad hepática compensada. Está pendiente de resultados de estudios para confirmar su beneficio clínico. Cuando se realizó esta revisión se habían presentado resultados intermedios de dos estudios fases III de un solo brazo para pacientes *naïve* o pretratados con y sin cirrosis, OPTIMIST-1 y OPTIMIST-2. Los datos presentados en congresos de estos estudios no se consideraron para su inclusión en los análisis de sensibilidad para pacientes con genotipo 1 ya que la combinación SOF12+SIM12 ya estaba incluida en los análisis de caso base con la evidencia publicada en revistas con revisión por pares.

Otros genotipos

Los NMA realizados con los resultados de los pacientes con infección por genotipos VHC 2, 3 o 4 eran más simples y con un número bajo de comparaciones debido a que los datos disponibles eran limitados.

En la siguiente Tabla se muestra un resumen comparativo de los distintos tratamientos, según subgrupo de paciente y tratamiento previo.

Tabla 65. Resumen de resultados comparativos de RVS para pacientes con infección por VHC genotipo 2 a 4

	Genotipo 2			Genotipo 3			Genotipo 4			
	SOF12 + RBV12	SOF12 + PEG RBV12	SOF16 + RBV16	SOF24 + RBV24	DCV12 + SOF 12	SOF12 + PEG RBV12	SOF12 + RBV12	SOF24 + RBV24	SOF12 + PEG RBV12	DCV24 + ASU24 + PEG RBV24
Paciente <i>naïve</i> (PEG RBV24 referencia para genotipo 2) (PEG RBV48 referencia para genotipos 3 y 4)										
Todos	PEG RBV 24	NS		PEG RBV48	PEG RBV48		NS	PEG RBV48	PEG RBV48 SOF12 + RBV12	
Cirróticos	PEG RBV24			PEG RBV48			NS	PEG RBV48		
No cirróticos	PEG RBV24	NS		PEG RBV48	PEG RBV48		NS	NS		
Pacientes pretratados (SOF12 + RBV12 referencia para genotipos 2 y 4) (PEG RBV48 referencia para genotipo 3)										
Todos	---	NS SOF16 + RBV16	NS	PEG RBV48	PEG RBV48	PEG RBV48	---	NS		SOF 12 + RBV12
Cirróticos	---	NS	NS	PEG RBV48		PEG RBV48	---	NS		SOF 12 + RBV12
No cirróticos	---	NS		PEG RBV48	PEG RBV48	NS	---	NS		SOF12 + RBV12
NS: no se han observado diferencias estadísticamente significativas.										

Un régimen de interés para el tratamiento de pacientes con HCC genotipo 4 es SOF12+LDV12 el cual no está autorizado en Canadá aunque sí se incluye en la recomendación de la guía de la *Canadian Association for the study of the liver* (CASL). El estudio NIAID SYNERGY se publicó en julio de 2015 posterior al corte para la inclusión en la revisión. Era un estudio abierto, fase IIa de SOF12+LDV12 para el tratamiento de pacientes *naïve* y pretratados con VHC genotipo 4. El 33 % de los pacientes (n=7) tenía cirrosis. El 95 % de los 21 pacientes alcanzó RVS incluyendo los siete pacientes con cirrosis. El que no alcanzó la RVS era un paciente no adherente y se retiró del estudio.

Los datos disponibles para el tratamiento de pacientes con HCC genotipo 5 y 6 eran insuficientes para realizar un NMA.

Seguridad

Se identificaron tres eventos adversos clave según el impacto en la calidad de vida y en los recursos de cuidados de la salud, que fueron *rash*, anemia y depresión. Estos eventos se analizaron mediante NMA para todos los genotipos combinados y se realizaron análisis separados según paciente *naïve* o previamente tratados. Para el resto de eventos adversos analizados, los datos disponibles y/o la frecuencia de los mismos no eran suficientes como para realizar un NMA.

Análisis de subgrupos y análisis suplementarios

Para explorar potenciales fuentes de heterogeneidad se realizaron varios análisis adicionales. Se incluyeron NMA estratificados según pacientes con coinfección por VIH y carga viral basal.

Otros análisis suplementarios realizados: regímenes considerados emergentes en el protocolo, SOF8+LDV8 para pacientes *naïve* no cirróticos con genotipo 1, estudio TURQUOISE II para pacientes cirróticos con genotipo 1, estudio BOSON para pacientes con genotipo 3 y estudio PEAR-I para pacientes con genotipo 4.

En relación a pacientes previamente tratados sin éxito con regímenes basados en AAD-PEG RBV, la evidencia localizada era para pacientes con genotipo 1 (cuatro estudios). La evidencia para el retratamiento de pacientes previamente tratados con un régimen basado en AAD±RBV se limitaba a datos de 14 pacientes con genotipo 1, previamente tratados con SOF+RBV.

No se localizó evidencia sobre regímenes basados en DCV en pacientes coinfectados con VIH, cirrosis avanzada o trasplante hepático. Había dos estudios relevantes que se han de comentar: ALLY-1 y ALLY-2. El ALLY-2 se publicó en agosto de 2015, pasado el corte para la inclusión en esta revisión. De pacientes con HCC genotipos 1 al 4 coinfectados con VIH tratados con DCV+SOF durante 8 o 12 semanas. En el estudio ALLY-1 se estudiaban pacientes con genotipo del 1 al 6 con cirrosis avanzada y necesidad de trasplante hepático, y también pacientes trasplantados hepáticos con recidiva de la infección por VHC y la mayoría con cirrosis avanzada.

El estudio SOLAR, únicamente disponible como *abstract*, era otro estudio relevante en pacientes con enfermedad avanzada. Se administraba SOF+LDV+RBV en pacientes con genotipo del 1 al 4.

Fortalezas

La revisión sistemática se realizó siguiendo un protocolo preespecificado. Se emplearon aproximaciones estándar para sintetizar la evidencia, realizar la extracción de datos y evaluar la calidad de los estudios. Se valoró la heterogeneidad en función de características de los pacientes, metodología de los estudios y protocolos de tratamiento. Se realizaron análisis de subgrupos y análisis de sensibilidad cuando los datos lo permitían para explorar y controlar potenciales fuentes de heterogeneidad. Estos incluían pacientes con o sin cirrosis, tipo de tratamiento previo, subtipo de genotipo y regímenes de dosificación de AAD.

Se realizaron análisis separadamente de pacientes con y sin cirrosis debido a que los pacientes con cirrosis consiguen menor tasa de RVS con PEG RBV y tienen mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento. Se limitaron los análisis de pacientes con cirrosis a aquellos con puntuación de fibrosis 4 o en los que se explicitó la condición de cirrótico.

Limitaciones clave

La revisión sistemática estuvo limitada por la calidad de los estudios incluidos. La calidad global de los 67 estudios incluidos en la revisión sistemática fue adecuada, aunque todos los estudios, excepto dos, tenían uno o más dominios metodológicos con riesgo de sesgo poco claro o elevado. Algunos datos para ciertos AAD en poblaciones específicas se limitaban a estudios abiertos, no controlados (o con controles históricos), limitando así la capacidad de valorar la eficacia y seguridad comparada empleando metodología estándar de comparaciones indirectas bayesianas.

No estaban disponibles los datos individuales de los pacientes por lo que no fue posible emplear métodos de efectividad comparada como *propensity scores weighting* para cruzar estudios e identificar un brazo comparador o realizar análisis ajustados.

En vez de eso se incorporaron los estudios de un solo brazo creando un estudio “virtual” donde se identificaba un brazo comparador que se podía emparejar con las características basales de los pacientes.

Los datos disponibles según gravedad de fibrosis según la escala METAVIR eran limitados. La mayoría de los estudios recientes clasificaban según existía cirrosis o no. Los análisis se estratificaron según no cirrosis (METAVIR F1 a F3) y cirrosis (METAVIR F4). Este método de clasificación conllevó la exclusión de seis estudios que agregaban METAVIR F3 y F4.

La mayoría de los estudios excluían pacientes con TB, VHB, cirrosis descompensada, trasplante hepático u otra patología significativa, por lo que no se pudieron realizar NMA para esas poblaciones especiales.

Hay estudios en desarrollo y también estudios publicados posteriores a la fecha de corte de la búsqueda para esta revisión sistemática en los que se evalúa el tratamiento en pacientes con cirrosis avanzada, trasplante hepático, enfermedad renal crónica y coinfección con VIH.

En los NMA, el cálculo del riesgo relativo se basaba en el *odds ratio* y en la tasa de eventos del grupo control como representación de la tasa de eventos de la población real. Esta tasa podía no reflejar necesariamente las tasas reales observadas en la práctica clínica en Canadá.

Adicionalmente, para los genotipos del 2 al 4, a veces no estaba disponible una comparación de referencia, o los estudios en el NMA eran todos de un solo brazo y se requería un tratamiento de referencia. En esos casos se identificaron estudios adicionales (metanálisis o estudios observacionales, si los primeros no estaban disponibles) para proporcionar las estimaciones necesarias. Debido a que las tasas de RVS de la población real del tratamiento de referencia podían ser inferiores a las observadas en ECA, el uso de los estudios observacionales podía sesgar los resultados de eficacia a favor del régimen de tratamiento con AAD.

El número de estudios que contribuía a algunos NMA era limitado lo que podría haber reducido la precisión de las estimaciones de esos análisis. En algunas subpoblaciones de interés y en los genotipos 5 y 6 los datos eran insuficientes para realizar NMA. En concreto, se incluyeron un número bajo de pacientes con cirrosis, pacientes previamente tratados y pacientes coinfectados con VIH y con cirrosis y genotipo 1 VHC.

La valoración de la consistencia fue limitada en algunos casos. Para algunos análisis (genotipo 2 a 4) no había un bucle cerrado por lo tanto no se pudo valorar la evidencia directa con la indirecta. No se pudo comparar la evidencia debido a la ausencia de ECA de comparación directa y debido al elevado número de estudios de un solo brazo con grupo control histórico.

Por otra parte, para el análisis del caso base se asumieron efectos similares para peginterferón 2a y 2b pero hay evidencia que sugiere que pacientes tratados con peginterferón 2a como parte de su tratamiento muestran mayor eficacia que aquellos que reciben peginterferón 2b.

No se pudieron analizar los eventos adversos según gravedad ya que los datos no estaban consistentemente recogidos en los estudios. Adicionalmente, se podían haber usado diferentes definiciones de eventos adversos en los distintos estudios.

Algunos regímenes de interés no disponían de evidencia para haber sido incluida en los NMA. Además, debido el rápido desarrollo en este campo y debido a que solo se pudieron hacer ciertos cambios en el protocolo del proyecto hasta febrero de 2015 sin comprometer la calidad metodológica de la revisión, es posible que algunos regímenes actualmente considerados como relevantes no hayan sido incluidos en la revisión.

La calidad de vida no se incluyó como una variable de interés en la revisión sistemática debido a que, a pesar de ser originalmente considerada como tal, tras revisar varios de los estudios se observó que esta variable se medía empleando diversas escalas y la comparación directa entre

regímenes libres de interferón y aquellos que lo contenían para esta variable no era frecuente. Además, los regímenes libres de interferón eran generalmente superiores a los regímenes que lo contienen en cuanto a RVS y variables clave de seguridad por lo que los beneficios en calidad de vida únicamente aumentarían su perfil beneficio/riesgo.

Conclusiones e implicaciones para la toma de decisiones

En términos de **Eficacia (RVS)**:

- Para pacientes *naïve* y pretratados con infección **VHC Genotipo 1**, los regímenes de AAD basados en SOF+LDV, PAR/RIT+OMB+DAS y DCV mostraban eficacia superior a los tratamientos basados en PEG RBV y a la mayoría de los regímenes ADD-PEG RBV.
- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre SOF+LDV y PAR/RIT+OMB+DAS en la mayoría de los análisis realizados. SOF+LDV y PAR/RIT+OMB+DAS eran superiores que los regímenes basados en DCV en algunos subgrupos de pacientes. La evidencia en pacientes cirróticos era limitada.
- La información era limitada en relación al retratamiento de los pacientes tras **fracaso al tratamiento previo** con un régimen basado en AAD. SOF12+PEG RBV12, SOF+LDV ±RBV durante 12 o 24 semanas y SOF24+RBV24 mostraron elevadas tasas de RVS en estudios de pacientes con genotipo 1 que habían fracasado al tratamiento previo con AAD-PEG RBV. La evidencia preliminar sugiere que el tratamiento con SOF12+LDV12 puede asociarse con altas tasas de RVS en pacientes con genotipo 1 previamente tratados sin éxito con SOF+RBV.
- Para pacientes con infección **VHC Genotipos 2 a 4** los datos disponibles eran limitados.
- Para pacientes con **VHC Genotipo 2**, SOF12+RBV12 aumentaba RVS con diferencias estadísticamente significativas en relación a PEG RBV24 para pacientes *naïve*, mientras que SOF12+PEG RBV12, no lo hacía. Para pacientes pretratados, ni SOF16+RBV16 ni SOF12+PEG RBV12 aumentaban RVS con diferencias estadísticamente significativas vs. SOF12+RBV12.
- Para pacientes con infección **VHC Genotipo 3** *naïve* y pretratados, SOF24+RBV24, DCV12+SOF12 y SOF12+PEG RBV12 aumentaban RVS vs. PEG RBV48. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres regímenes.
- Para pacientes con **VHC Genotipo 4**, DCV24+ASU24+PEG RBV24 y SOF12+PEG RBV12 eran superiores a SOF12+RBV12 en pacientes previamente tratados y pacientes *naïve*, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre PAR/RIT12+OMB12+RBV12, SOF24+RBV24 y SOF12+PEG RBV12 para pacientes *naïve*. Para pacientes pretratados no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre PAR/RIT12+OMB12+RBV12, SOF24+RBV24 y DCV24+ASU24+PEG RBV24.
- Los datos disponibles para el tratamiento de pacientes con **VHC Genotipos 5 y 6** eran insuficientes para realizar metanálisis en red.
- **No hubo evidencia disponible** para realizar análisis de eficacia de los siguientes tratamientos: DCV24+SOF24 para infección por VHC Genotipo 1; DCV+ASU+PEG RBV para pacientes *naïve* con VHC Genotipo 1; DCV12+SOF12 para pacientes pretratados con VHC Genotipo 1; SOF12+LDV12+RBV12 y DCV24+SOF24±RBV24 para pacientes con VHC Genotipo 3; SOF12+LDV12 y DCV12+ASU12+PEG RBV12 para pacientes con VHC Genotipo 4 y SOF12+PEG RBV12 para pacientes pretratados con VHC Genotipo 4.

En términos de **SEGURIDAD**:

- Para todos los tratamientos se observaron frecuentemente fatiga y prurito.
- Para todos los tratamientos se observaron de forma poco frecuente: retiradas debidas a eventos adversos, mortalidad y complicaciones hepáticas (carcinoma hepatocelular).
- Para **pacientes naïve y previamente tratados**: SOF+LDV, PAR/RIT+OMB+DAS y regímenes basados en DCV se asociaron con menor riesgo de **rash y anemia** que tratamientos basados en PEG RBV. Solo SOF+LDV y regímenes basados en DCV se asociaron con menor **depresión** en relación con tratamientos basados en PEG RBV. En particular, PAR/RIT+OMB+DAS+RBV fue menos favorable que SOF+LDV.
- Para **pacientes previamente tratados**: en relación a la **depresión** la evidencia era escasa. Para **rash**, DCV con PEG RBV era menos favorable que SOF+LDV, PAR/RIT+OMB+DAS y DCV sin PEG RBV. Para **anemia**, PAR/RIT+OMB+DAS+RBV era menos favorable que SOF+LDV y PAR/RIT+OMB+DAS.

Contextualización

Debido a la naturaleza rápida de este informe de evaluación, para nuestra pregunta de investigación (evaluación de la eficacia y seguridad comparada de los distintos fármacos AAD comercializados durante 2015) no son prioritarias las demás dimensiones que se podrían evaluar; aspectos económicos, organizativos, éticos, sociales y legales.

A continuación se comentan las principales peculiaridades de cada uno de los informes adaptados.

Por una parte, el **informe de EUnetHTA**³, realizado en el entorno europeo, se centra en recoger los resultados de los estudios primarios de eficacia y seguridad y se realiza una síntesis cualitativa de los mismos. Este informe se ha seleccionado y adaptado por contener información sobre el problema de salud y los fármacos a evaluar correspondientes al entorno europeo, en el cual nos encontramos, así como tablas recopilatorias de RVS de los distintos estudios.

El informe original de EUnetHTA se ha elaborado como pilotaje de la realización de un informe rápido para evaluar la efectividad y seguridad de los tratamientos AAD, enmarcado en la *Joint Action 2*. Ha sido realizado por varios miembros de la red, en concreto por expertos pertenecientes a las siguientes instituciones: KCE de Bélgica, AAZ de Croacia y el Agostino Gemelli Teaching Hospital de Italia. Como coautor ha participado HVB de Austria. La AETSA, junto con otros 13 organismos de evaluación de tecnologías sanitarias miembros del *Work Package 5*, ha participado en el proceso de revisión del informe. Los autores se han reservado el derecho de aceptar, o no, los comentarios enviados en el periodo de consulta pública de los revisores del grupo de trabajo y organismos.

El informe de EUnetHTA incluye el *checklist* de aspectos éticos, organizacionales, sociales y legales que potencialmente se podrían evaluar en los casos en que estos dominios resultaran importantes. La información proporcionada contiene elementos de valoración potencialmente relevantes para servir de guía al usuario en un contexto nacional o local que permitiría ampliar y desarrollar esta información llegado el caso.

Por otra parte, el **informe de la CADTH**⁴ contiene una descripción pormenorizada de las características de los estudios incluidos y se centra en la metodología para realizar comparaciones indirectas de las variables más relevantes de eficacia y seguridad entre los distintos regímenes evaluados y proporcionar resultados cuantitativos de las distintas comparaciones.

La agencia canadiense también ha publicado, como informe independiente, una evaluación económica⁶ (análisis de coste efectividad), la cual no sería equiparable a nuestro sistema sanitario y se escapa del objetivo de este informe. Así como también consta un informe sobre comentarios de los pacientes⁷ a la revisión clínica realizada por la CADTH. Finalmente ha publicado un informe de recomendaciones⁸ de uso basadas en la eficacia, seguridad, la evaluación económica y los comentarios de los pacientes.

En relación a la contextualización de la información contenida en ambos informes originales (europeo y canadiense) se ha de señalar, a nivel organizativo, que el estado regulatorio, es decir, los fármacos y las indicaciones autorizadas en Europa (y, por tanto, las autorizadas en España) no son totalmente coincidentes en el tiempo con las autorizadas en Canadá y en EEUU (contempladas en el informe de la CADTH). Por lo que en el informe de la CADTH se han analizado algunas combinaciones de fármacos/indicaciones de los mismos que actualmente no están autorizadas en Europa.

También ha de tenerse en cuenta que surgirán modificaciones en las indicaciones de los AAD ya comercializados en un periodo de tiempo relativamente breve.

Las diferencias en las condiciones de autorización de los AAD detectadas en el momento de realización del informe para Europa en relación a Canadá y/o EEUU son las siguientes:

En EEUU simeprevir está aprobado para su uso en pacientes con VHC genotipo 1 únicamente. Actualmente también se ha aprobado la combinación de simeprevir más sofosbuvir para pacientes genotipo 1, y simeprevir asociado a PEGRBV para genotipos 1 o 4. Por lo que la combinación simeprevir más sofosbuvir no está autorizada para genotipo 4. Ledipasvir más sofosbuvir actualmente está aprobado para genotipos 1, 4, 5 o 6. El régimen SOF12+LDV12 para pacientes con HCC genotipo 4 no está autorizado en Canadá aunque sí está incluido en las recomendaciones de la *Canadian Association for the study of the liver*. En Europa no está autorizada la combinación para genotipos 5 o 6 y sí para genotipo 3. La FDA ha concedido la autorización de comercialización para daclatasvir para el tratamiento de pacientes con genotipo 3 en combinación con sofosbuvir. En Europa también está autorizada la combinación para genotipo 1 o 4. La combinación daclatasvir más asunaprevir no está autorizado en Europa y sí en Canada.

Sobre las diferencias en las presentaciones comercializadas, Ombitasvir+paritaprevir+ritonavir está autorizado para el uso en Europa bajo el nombre de Viekirax®. Dasabuvir, Exviera®, está autorizado por la EMA para tratar pacientes con genotipo 1. En EEUU están autorizadas las siguientes presentaciones: Technivie® (Ombitasvir+paritaprevir+ritonavir) y Viekira Pak® (Ombitasvir+paritaprevir+ritonavir junto con dasabuvir).

Finalmente, indicar que en EEUU se discontinuó la venta de telaprevir en octubre de 2014. Desde enero de 2015 se ha discontinuado la venta de telaprevir también en Canadá. En EEUU la producción y distribución de boceprevir se discontinuó en diciembre de 2015 debido a una decisión en el ámbito de los negocios, no debido a causas de seguridad y eficiencia relacionadas con el fármaco. En España actualmente tampoco están comercializados boceprevir y telaprevir.

Conclusiones

En relación a la **Eficacia comparada**, mediante la realización de metanálisis en red con metodología bayesiana, variable evaluada **RVS**, se indican los resultados para los principales regímenes de tratamiento evaluados:

Pacientes con infección por **VHC Genotipo 1**:

Pacientes *naïve*:

- Pacientes sin cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF8+LDV8, SOF12+LDV12, DCV12+SOF12, PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 y SIM12+SOF12.
- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+LDV12±RBV12, SIM12+SOF12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.
- No se dispone de evidencia para incorporar al metanálisis el régimen DCV24+SOF24.

Pacientes pretratados:

- Pacientes sin cirrosis: Se observan diferencias estadísticamente significativas entre PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12 y SOF12+LDV12 a favor del primer régimen. También se observan diferencias estadísticamente significativas entre PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12 y SIM12+SOF12 a favor del primer régimen.
- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12, SOF12+LDV12±RBV12, SOF24+LDV24 y SIM12+SOF12.
- No se dispone de evidencia para incorporar al metanálisis el régimen DCV+SOF durante 12 o 24 semanas.

En relación al retratamiento de los pacientes con infección **VHC Genotipo 1** tras **fracaso al tratamiento previo** con un **régimen basado en AAD**, la información disponible es limitada. SOF12+PEG RBV12, SOF+LDV±RBV durante 12 o 24 semanas y SOF24+RBV24 muestran elevadas tasas de RVS en estudios de pacientes con genotipo 1, sin y con cirrosis, que han fracasado al tratamiento previo con AAD-PEG RBV. La evidencia preliminar sugiere que el tratamiento con SOF12+LDV12 puede asociarse con altas tasas de RVS en pacientes con genotipo 1 previamente tratados sin éxito con SOF+RBV.

Para pacientes con infección **VHC Genotipos 2 a 4** los datos disponibles son limitados.

Pacientes con infección por **VHC Genotipo 2**:

Pacientes *naïve*:

- Para el global de los pacientes no se observan diferencias estadísticamente significativa entre SOF12+RBV12 y SOF12+ PEG RBV12.

Pacientes pretratados:

- Pacientes sin cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+ PEG RBV12 y SOF12+RBV12.
- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF16+RBV16 y SOF12+RBV12.

Pacientes con infección por **VHC Genotipo 3:**

Pacientes *naïve*:

- Pacientes sin cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24 y DCV12+SOF12.
- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+PEG RBV12 y SOF24+RBV24.
- No se dispone de evidencia para incorporar al metanálisis los regímenes SOF12+PEG RBV12 y DCV24+SOF24±RBV24.

Pacientes pretratados:

- Pacientes sin cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24 y DCV12+SOF12.
- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF12+PEG RBV12 y SOF24+RBV24.
- No se dispone de evidencia para incorporar al metanálisis el régimen DCV24+SOF24 ±RBV24.

Pacientes con infección por **VHC Genotipo 4:**

Pacientes *naïve*:

- Pacientes sin cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24, SOF12+RVB12 y PAR/RIT12+OMB12+RBV12.
- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24 y SOF12+RVB12.
- No se dispone de evidencia para incorporar al metanálisis el régimen SOF12+LDV12. No se ha buscado evidencia para incorporar al metanálisis el régimen SIM12+SOF12.

Pacientes pretratados:

- Pacientes sin cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24 y SOF12+RVB12. Tampoco entre PAR/RIT12+OMB12+RBV12 y SOF24 +RBV24.
- Pacientes con cirrosis: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24 y SOF12+RVB12.
- No se dispone de evidencia para incorporar al metanálisis el régimen SOF12+LDV12.
- No se ha buscado evidencia para incorporar al metanálisis el régimen SIM12+SOF12.

Los datos disponibles para el tratamiento de pacientes con **VHC Genotipos 5 y 6** son insuficientes para realizar metanálisis en red.

En relación a la **SEGURIDAD COMPARADA** mediante la realización de metanálisis en red con metodología bayesiana, **independientemente del genotipo de VHC**, se indican los resultados para los principales regímenes en los que hay diferencias estadísticamente significativas:

Para el ***Rash***:

- **Pacientes *naïve*:** Los regímenes SOF12+LDV12, y PAR/RIT12+OMB12+DAS12 se asocian de forma estadísticamente significativa con menos *rash* que PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

- **Pacientes pretratados:** El régimen PAR/RIT12+OMB12+DAS12 se asocia de forma estadísticamente significativa con menos *rash* que PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

Para la **Anemia:**

- **Pacientes *naïve*:** El régimen SOF12+LDV12 se asocia de forma estadísticamente significativa con menos anemia que PAR/RIT12+OMB12+DAS12±RBV12.
- **Pacientes pretratados:** Los regímenes SOF12+LDV12 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12 se asocian de forma estadísticamente significativa con menos anemia que PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

Para la **Depresión:**

- **Pacientes *naïve*:** El régimen SOF12+LDV12 se asocia de forma estadísticamente significativa con menos depresión que DCV12+SOF12.
- **Pacientes pretratados:** No se observan diferencias estadísticamente significativas entre SOF24+RBV24 y PAR/RIT12+OMB12+DAS12+RBV12.

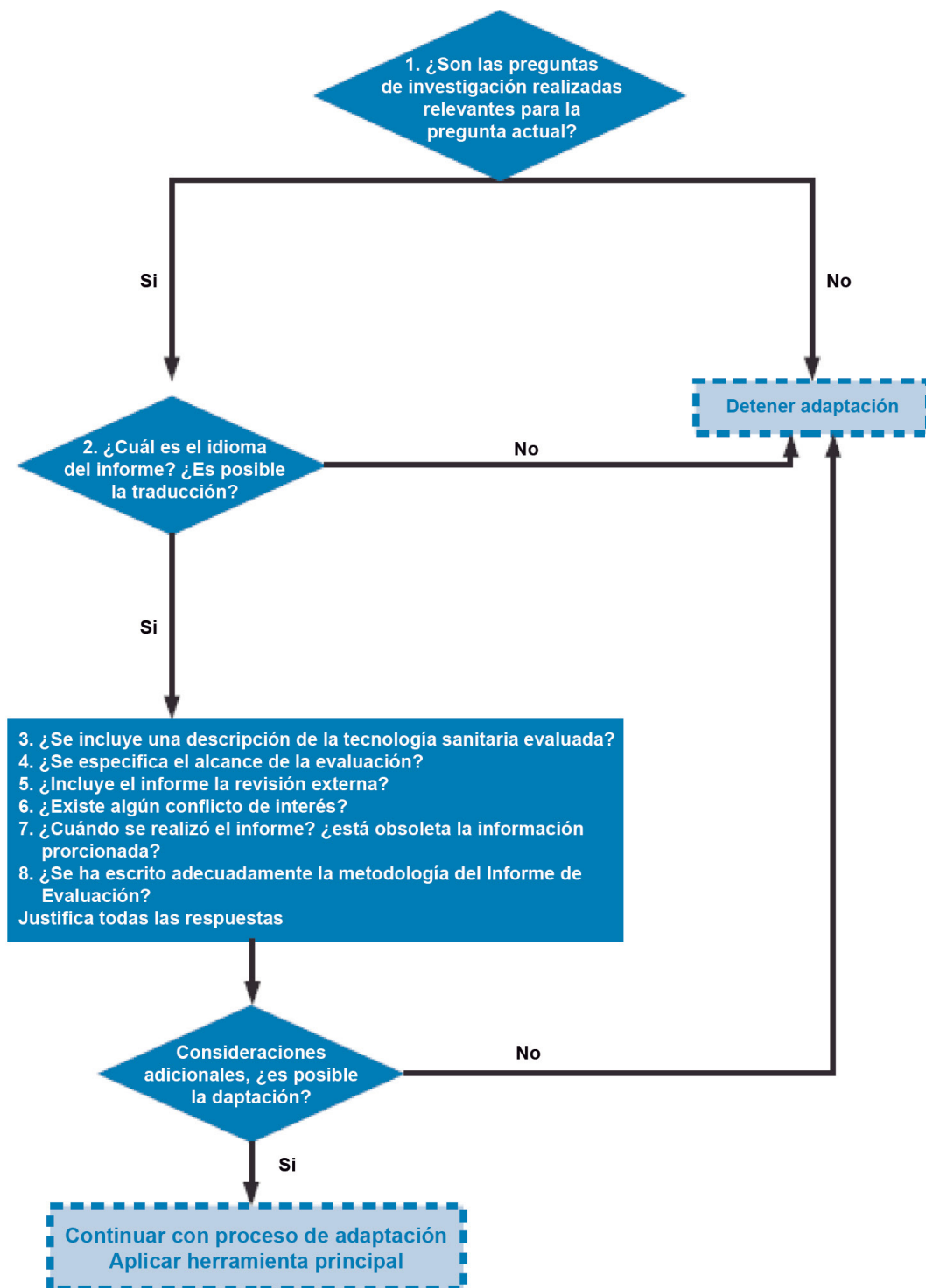
Referencias

1. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Octubre 2011. [consultado 20/01/2015]. URL http://www.eunetha.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011%20version%205.pdf
2. Puñal Roibóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R et al, en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2016.
3. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Pilot rapid assessment of pharmaceuticals using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Rapid relative effectiveness assessment of new pharmaceuticals for the treatment of chronic hepatitis C. Pilot ID: WP5 - SA - 6 [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA; 2015. [consultado 4/02/2016]. URL: http://www.eunetha.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/New%20Pharmaceuticals%20for%20the%20treatment%20of%20chronic%20Hepatitis%20C_Rapid%20REA_Final_Dec%202015_1.pdf
4. Drugs for chronic hepatitis C infection: clinical review. Ottawa: CADTH; 2016 Jan. (CADTH therapeutic review; vol.3, no.1b)
5. 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; 7:10.
6. Drugs for Chronic Hepatitis C Infection: Cost-Effectiveness Analysis. Ottawa: CADTH; 2016 Jan. (CADTH Therapeutic Review; vol. 3, no. 1c).
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Patient input information [Internet]. Ottawa: CADTH; 2015. [consultado 4/02/2016]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0008_Hep_C_Patient_Input_Summary.pdf
8. Drugs for chronic hepatitis C infection: recommendations report. Ottawa: CADTH; 2015 Nov. (CADTH therapeutic review; vol.3, no.1d).

Anexos

Anexo I. Preguntas incluidas en la herramienta EUnetHTA para la adaptación de informes de ETS¹

Módulo 1



Módulo 2. Herramienta principal

Preguntas para el dominio “**Uso de la tecnología**”:

- a) Valoración de la relevancia
 - 1. ¿Cuál es la pregunta de investigación considerada? ¿Es relevante para la pregunta de tu informe?
- b) Valoración de la fiabilidad
 - 2. ¿Se definieron de un modo adecuado la población diana, intervenciones, comparaciones entre intervenciones y las variables?
 - 3. ¿La información que se aporta sobre el empleo de la tecnología y su desarrollo es completa y exhaustiva? ¿Están bien documentadas la metodología y las fuentes empleadas para elaborar los antecedentes?
 - 4. ¿Se describen adecuadamente los patrones de uso, difusión e indicaciones?
 - 5. ¿Se incluye el análisis del estado de la regulación de la tecnología (condiciones de autorización y financiación, situación en otros países)?
- c) Valoración de la transferibilidad
 - 6. ¿Hay alguna consideración sobre cuándo y cómo las características técnicas afectan a los resultados?
 - 7. ¿Hay diferencias en el empleo de la tecnología en subgrupos de interés (comparado con el empleo descrito en el informe de ETS a adaptar)?

Preguntas para el dominio “**Efectividad**”:

- a) Valoración de la relevancia
 - 1. ¿Cuál es la pregunta de investigación considerada? ¿La pregunta de investigación es relevante para la pregunta de tu informe?
 - 2. ¿Las variables evaluadas son relevantes para tu pregunta de investigación?
 - 3. ¿Se expusieron los métodos de búsqueda de los estudios?
- b) Valoración de la fiabilidad.
 - 4. ¿La búsqueda de los estudios fue exhaustiva?
 - 5. ¿Se aportaban los criterios de inclusión de los estudios?
 - 6. ¿Se evitó el sesgo de selección de los estudios?
 - 7. ¿La selección de los estudios, en particular el diseño, minimizaba la posibilidad de incluir estudios con alto riesgo de sesgo?
 - 8. ¿Se especificaron los criterios de valoración de la validez de los estudios?
 - 9. ¿Se valoró la validez de los estudios según criterios adecuados (tanto la selección de los estudios para inclusión como el análisis de los incluidos)?
 - 10. ¿Se especificaron los métodos empleados para combinar los resultados de los estudios?
 - 11. ¿Los resultados de los estudios se combinaron de un modo apropiado en relación a la principal pregunta del informe de ETS?
 - 12. ¿Las conclusiones realizadas estaban sustentadas por los datos y/o análisis realizados en el informe?

13. ¿Qué probabilidad hay de que la relevancia del informe haya variado debido a investigación adicional que se ha iniciado, completado o publicado desde que se realizó el informe de ETS en cuestión?

c) Valoración de la transferibilidad.

14. ¿Esperarías que el riesgo basal de los pacientes en tu propio entorno fuera el mismo que el de los pacientes considerados en el informe de ETS a adaptar? (asumiendo que los pacientes reciben el mismo tratamiento y el comparador también es el mismo).

Preguntas para el dominio “**Seguridad**”:

a) Valoración de la relevancia

1. ¿Se valoraron la seguridad o los eventos adversos?
2. ¿El alcance de la valoración de la seguridad es relevante para tu informe?

b) Valoración de la fiabilidad.

Los aspectos que deben ser valorados en relación con las fuentes de información son:

3. ¿La búsqueda de los estudios fue exhaustiva?
4. ¿Se consultaron fuentes específicas como registros?

Los aspectos que deben ser valorados en relación con las fuentes de información de seguridad son:

5. ¿Cuáles son las fuentes de información/datos? (bases de datos de vigilancia, informes de seguridad, ECA, series de casos)

Calidad de la valoración de la seguridad:

6. ¿Se incluyeron los criterios de selección de los estudios?
7. ¿Se evitó el sesgo de selección de los estudios?
8. ¿La selección de los estudios, en particular el diseño, minimizaba la posibilidad de incluir estudios con alto riesgo de sesgo?
9. ¿Se incluyeron los criterios de valoración de la validez de los estudios?
10. ¿Los criterios de inclusión para los estudios primarios eran apropiados para la pregunta de investigación planteada en el informe de ETS? ¿Los criterios de valoración de la validez de los estudios primarios eran adecuados?
11. ¿Qué riesgos se han evaluado y cómo se han cuantificado?
12. ¿Las variables de los estudios eran válidas? ¿Las variables eran pertinentes?
13. ¿Son el número de pacientes, su representatividad y la calidad de los datos lo suficientemente elevados como para excluir alguna complicación grave clínicamente relevante? Es decir ¿cuál es el potencial para subestimar un posible evento adverso grave?
14. ¿Existe la posibilidad de un efecto de clase a nivel de seguridad o evento adverso?

c) Valoración de la transferibilidad

15. ¿Se adecua la población descrita con la población diana en el entorno propio?
16. ¿Hay alguna razón para esperar diferencias en las tasas de complicaciones (por ejemplo: epidemiológicas, genéticas, relacionadas con el sistema de salud -calidad de los cuidados, vigilancia-)?
17. ¿Están disponibles los requerimientos para el empleo de la tecnología (medidas especiales para su uso, implementación, mantenimiento, etc) en el nuevo entorno?

18. ¿Está disponible la experiencia necesaria (conocimientos y habilidades) en el nuevo escenario?
19. ¿La seguridad depende especialmente del entrenamiento? ¿Hay algunos grupos en los cuales el procedimiento debiera ser limitado por razones de seguridad? ¿Se necesita especial entrenamiento o certificación para desarrollar la intervención adecuadamente? ¿Sería asumible el desarrollo del entrenamiento, si fuera necesario?

El desarrollo de las distintas preguntas para el resto de los dominios implicados, en este caso (“descripción y características técnicas de la tecnología”) se encuentra en el documento completo original.

Anexo II. Evaluación de la calidad metodológica de los informes de ETS.

Listado de comprobación para evaluar la calidad metodológica de revisiones sistemáticas: AMSTAR⁵

	EUnetHTA	CADTH
1. ¿Se proporcionó el diseño a priori? <i>La pregunta de investigación y los criterios de inclusión deberían establecerse antes que la realización de la revisión.</i>	x Sí r No r No lo sé r No aplicable	x Sí r No r No lo sé r No aplicable
2. ¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares? <i>Debería haber al menos dos investigadores que extraigan los datos y procedimiento de consenso si hay desacuerdos.</i>	x Sí r No r No lo sé r No aplicable	x Sí r No r No lo sé r No aplicable
3. ¿Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura? <i>Al menos ha de buscarse en dos bases de datos. Se ha de incluir los años y las bases de datos empleadas. Palabras clave y términos MESH han de establecerse. Todas las búsquedas se han de complementar consultando contenidos actuales, revisiones, libros de texto, registros especializados o expertos, y revisando las referencias localizadas.</i>	x Sí r No r No lo sé r No aplicable	x Sí r No r No lo sé r No aplicable
4. ¿Se usó el tipo de publicación (ej. literatura gris) como un criterio de inclusión? <i>Los autores deberían indicar si se realizó la búsqueda independientemente del tipo de publicación. Se habría de indicar si se excluyó algún artículo según el tipo de publicación, idioma, etc.</i>	x Sí r No r No lo sé r No aplicable	x Sí r No r No lo sé r No aplicable
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)? <i>Se debería de incluir una lista de estudios incluidos y excluidos.</i>	x Sí r No r No lo sé r No aplicable	x Sí r No r No lo sé r No aplicable
6. ¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos? <i>Se deberían presentar los resultados de los estudios individuales en modo agregado, tipo tabla, datos de los participantes, intervenciones y resultados. El intervalo de características de los estudios analizados; edad, raza, sexo, status de enfermedad, duración, gravedad, u otras enfermedades, debería incluirse.</i>	x Sí r No r No lo sé r No aplicable	x Sí r No r No lo sé r No aplicable
7. ¿Fue valorada y documentada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos? <i>Se habría de incluir un método para valorar los estudios.</i>	x Sí r No r No lo sé r No aplicable	x Sí r No r No lo sé r No aplicable
8. ¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de las conclusiones? <i>Se habrían de considerar, en el análisis y en las conclusiones, los resultados de rigor metodológico y calidad científica. Habrían de estar explicitados en la elaboración de recomendaciones.</i>	x Sí r No r No lo sé r No aplicable	x Sí r No r No lo sé r No aplicable

<p>9. ¿Se emplearon métodos adecuados para el análisis agregado de los resultados de los estudios? <i>Para los resultados agregados, se habría de incluir un test para validar que los estudios son combinables y valorar su homogeneidad (chi cuadrado, I²). Si existe heterogeneidad, se debería emplear un método de efectos aleatorios y se habría de considerar la idoneidad o no desde el punto de vista clínico de combinar los resultados.</i></p>	<p>r Sí r No x No lo sé* r No aplicable</p>	<p>x Sí* r No r No lo sé r No aplicable</p>
<p>10. ¿Fue valorada la probabilidad de sesgo de publicación? <i>La valoración del riesgo de sesgo debería incluir una combinación de métodos gráficos (funnel plot, u otros tests) y métodos estadísticos (test de regresión de Egger).</i></p>	<p>r Sí r No r No lo sé x No aplicable</p>	<p>x Sí r No r No lo sé r No aplicable</p>
<p>11. ¿Se declaró la existencia de conflicto de intereses? <i>Se habrían de incluir las fuentes potenciales de financiación tanto de la revisión sistemática como de los estudios incluidos.</i></p>	<p>x Sí r No r No lo sé r No aplicable</p>	<p>x Sí r No r No lo sé r No aplicable</p>
<p>*Los autores del informe de EUnetHTA no consideraron adecuado agregar los resultados ni realizar NMA. Por otra parte, los autores del informe de CADTH propusieron un método adecuado para la realización de NMA. Ambas justificaciones se han desarrollado en el apartado correspondiente a cada uno de los informes.</p>		

Anexo III. Evaluación de la aplicabilidad de la evidencia incluida en los informes de ETS.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia de los estudios incluidos en ambos informes de ETS
Población	<p>Pacientes con infección por VHC con genotipos 1 al 6.</p> <p>La mayoría de los estudios excluían pacientes con TB, VHB, cirrosis descompensada, trasplante hepático u otra patología significativa.</p> <p>En relación a la población diana es necesario tener en cuenta la incidencia y prevalencia nacional de la patología, la distribución de genotipos y subgrupos de pacientes, la población diana específica según la indicación clínica aprobada y las estrategias políticas/sanitarias nacionales.</p>
Intervención	<p>Las dosis empleadas de AAD coinciden con las indicaciones autorizadas en ficha técnica.</p>
Comparadores	<p>La mayoría de los estudios son de un solo brazo. No hay comparaciones directas entre las distintas combinaciones, las cuales serían deseables. El informe de la CADTH ha realizado NMA para poder establecer comparaciones de eficacia y seguridad para los distintos regímenes de tratamiento.</p>
Resultados	<p>Los resultados de eficacia y seguridad medidos hasta el momento reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes. Se ha de señalar que la RVS12 es una variable aceptada aunque es intermedia y ha reemplazado la RVS24. Son necesarios estudios a más largo plazo y de efectividad y seguridad en la práctica clínica habitual. Actualmente no hay evidencia directa sobre la mortalidad o recaída a largo plazo ya que los estudios realizados tienen un corto periodo de seguimiento. Se necesitan ensayos clínicos pragmáticos y estudios observacionales de elevada calidad metodológica para poder evaluar adecuadamente la seguridad de los tratamientos.</p>
Entorno	<p>El entorno geográfico y clínico de los estudios reflejan el entorno en el que la intervención será aplicada.</p>

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla, España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309

www.aetsa.org

