

Sofosbuvir/velpatasvir en Hepatitis C crónica

Eficacia y Seguridad

Sofosbuvir/velpatasvir en Hepatitis C crónica. Eficacia y seguridad.

Acosta García, Héctor

Sofosbuvir/velpatasvir en Hepatitis C crónica. Eficacia y seguridad. Héctor Acosta García, Eva Rocío Alfaro Lara. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2017.

31 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN: 978-84-15600-98-5

1. Hepatitis C crónica / Farmacoterapia. 2. Antivirales 3. Síntesis de la evidencia I. Alfaro Lara, Eva Rocío II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

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

www.aetsa.org

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-98-5

Cita sugerida: Acosta García H, Alfaro Lara ER. Sofosbuvir/velpatasvir en Hepatitis C crónica. Eficacia y seguridad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2017.

Autoría

Hector Acosta García. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Eva Rocío Alfaro Lara. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Fecha de finalización: Enero de 2017.

Contribución de los autores:

HAG ha llevado a cabo el planteamiento de la pregunta de investigación y la búsqueda bibliográfica.

HAG y ERAL han realizado la selección de estudios, la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, la extracción de datos y la síntesis e interpretación de los resultados. Finalmente HAG ha establecido los puntos claves del informe.

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

1. Medicamento/Descripción/Indicación autorizada.....	5
2. Descripción de la enfermedad.....	6
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	7
4. Evaluación de la eficacia y seguridad	9
4.1. Metodología.....	9
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	10
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	21
5. Puntos clave	26
6. Referencias	27
7. Anexos.....	30

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

1. Medicamento/Descripción/Indicación autorizada

En mayo de 2016, Sofosbuvir/velpatasvir, Epclusa® recibió la opinión positiva de la *European Medicines Agency* (EMA)¹ para el tratamiento de pacientes adultos con infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

Tabla 1. Características del medicamento evaluado: Sofosbuvir/velpatasvir².

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.	Sofosbuvir/velpatasvir. Epclusa®. J05AX16.
Mecanismo de acción	Sofosbuvir: Inhibidor no nucleosídico pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del virus de la hepatitis C (VHC), que es esencial para la replicación viral. Velpatasvir: Inhibidor pangenotípico de la proteína no estructural 5A (NS5A), una proteína multifuncional que forma parte esencial del complejo de replicación NS5A. Inhibe tanto la replicación del ARN viral como el ensamblaje del virión.
Indicaciones aprobadas (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos*. <i>*Incluye pacientes con enfermedad hepática descompensada (CPT: B o C), coinfectados con VIH e infección por VHC recurrente tras trasplante hepático.</i> (EMA, 26/05/16).
Posología recomendada	Un comprimido 400/100 mg una vez al día durante 12 semanas combinado o no con ribavirina dependiendo del grado de cirrosis que presente el paciente.
Vía de administración	Oral.
Presentación	Comprimidos orales.
Titular de la autorización de comercialización	Gilead Sciences International Ltd.
EMA: <i>European Medicines Agency</i> . Child–Pugh–Turcotte (CPT).	

2. Descripción de la enfermedad

La infección por el VHC es un problema grave de salud. Se estima que existen entre 3-4 millones de infectados nuevos cada año en el mundo. Aproximadamente 350 000 pacientes mueren a diario por comorbilidades relacionadas con el VHC³. Un estudio⁴ ha estimado la prevalencia del virus en Europa, concluyendo que oscila entre el 2,4 % en Europa Central y occidental y el 2,9 % en Europa del Este. En España se estima que puede haber alrededor de 900 000 infectados, lo que supone aproximadamente un 2 % de la población total^{5,6}. El genotipo 1 es el más prevalente en el mundo, siendo el subtipo 1b el más prevalente en Europa⁷.

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

Los factores asociados al fallo de la terapia son muy numerosos. Los genotipos 1 y 4, la carga viral basal alta, un mayor grado de fibrosis, esteatosis, resistencia a la insulina, obesidad, mayor edad, sexo masculino, la raza afroamericana y la coinfección por el VIH son todos factores de mal pronóstico⁶.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) (julio 2016) publicadas en los últimos cinco años en las bases de datos *National Guideline Clearinghouse* y *Guidelines International Network* (GIN). En todos los casos se utilizaron términos libres.

Además, se buscaron en las webs de las siguientes organizaciones:

- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC): (<http://www.seimc.org>).
- *British Association for the Study of the Liver* (BASL): (<https://www.basl.org.uk/>).
- *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD): (<http://www.aasld.org/>).
- *Canadian Association for the Study of the Liver*: (<http://www.hepatology.ca/>).
- *European Association for the Study of the Liver* (EASL): (<http://www.easl.eu/>).

El panorama de tratamiento en HCC está cambiando de forma muy rápida en los últimos años. Hasta hace poco, la terapia estándar se basaba en la combinación de interferón pegilado-alfa (PEG) y ribavirina (RBV), normalmente administrado durante 48 semanas en genotipos 1, 4, 5 y 6, y durante 24 semanas en genotipos 2 y 3. Con ella se alcanzaban unas tasas de respuesta viral sostenida (RVS) del 40-50 % en genotipo 1, más altas para pacientes con genotipos 2, 3, 5 y 6 (en torno al 80 % y más altas para genotipo 2) e intermedias para pacientes con genotipo 4⁹. En 2011 se aprobaron los primeros agentes antivirales directos (AAD), boceprevir y telaprevir que, en combinación con PEG + RBV, conseguían aumentar sustancialmente las tasas de RVS, alcanzando hasta el 75 % en pacientes *naïve* y hasta el 50 % en pacientes previamente tratados con terapia estándar^{10,11}.

Desde finales de 2013, la EMA ha autorizado 5 nuevos tratamientos (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir y las combinaciones ledipasvir/sofosbuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir), y no todos los documentos de apoyo para el abordaje del tratamiento del VHC (guías, documentos de consenso...) están completamente actualizados ya que continúan autorizándose nuevos fármacos para el tratamiento de la patología. A continuación se describe de forma resumida el tratamiento de referencia en pacientes infectados por VHC genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6, según los documentos localizados, elaborados por las principales sociedades científicas y publicados en 2015 y 2016:

Las guías de la Asociación Española para el estudio del hígado **AEEH/SEIMC**¹² (junio 2016) de manejo de la hepatitis C incluyen como opciones de tratamiento asociaciones de AAD libres de PEG. En la actualización del documento de consenso elaborado por el **Grupo de Estudio de Hepatitis Víricas (GEHEP) de la SEIMC**¹³ (junio 2015) se desaconsejan, para pacientes con VHC genotipo 1, aquellas pautas de tratamiento con PEG y RBV.

Las últimas recomendaciones de la **EASL**⁷ (2015) incluyen como posibles opciones de tratamiento tanto regímenes basados en PEG y RBV, como asociaciones de AAD, libres de PEG.

La guía de la **AASLD**¹⁴ (2016) y el documento de consenso de la **Canadian Association for the study of the liver**¹⁵, (2015), sitúan en un primer plano las combinaciones libres de interferón, considerando los regímenes que lo incluyen como regímenes no recomendados (AASLD), o como alternativas (consenso canadiense).

En febrero de 2015 la **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía** (AETSA) publicó el documento “Criterios de Selección de Agentes Antivirales Directos para los pacientes con Hepatitis C crónica en el SSPA”¹⁶. En él se establecen como regímenes recomendados en pacientes con grado de fibrosis F3/F4 y VHC genotipo 1: sofosbuvir más simeprevir con / sin ribavirina, sofosbuvir más daclatasvir con / sin ribavirina, sofosbuvir más ledipasvir con / sin ribavirina y ombitasvir, paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con /sin ribavirina. Y en genotipo 4: sofosbuvir más simeprevir con / sin ribavirina, sofosbuvir más ledipasvir y ombitasvir, paritaprevir/ritonavir con ribavirina.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1 Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de agencias reguladoras como la EMA (para localización del European Public Assessment Report (EPAR), en el caso que ya estuviera publicado) y la Food and Drug Administration (FDA).

También se realizó una búsqueda manual en los sitios web de las agencias y organismos nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias como la 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 Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE), *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 *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). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

No se localizó ningún informe para su adopción, por lo que posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan International Network) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres: “sofosbuvir and velpatasvir” and “hepatitis C chronic”.

Igualmente, se buscó en los registros de estudios en desarrollo en las bases de datos de EudraCT, EU *Clinical Trials Register* (disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) y del U.S. *National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrial.gov/>).

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

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁷.

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

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

Población	Pacientes adultos con HCC con todos los genotipos.
Intervención	Sofosbuvir/velpatasvir, con o sin RBV
Comparadores más apropiados	<p><u>Genotipo 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Simeprevir + sofosbuvir ± RBV • Daclatasvir + sofosbuvir ± RBV • Sofosbuvir/ledipasvir ± RBV • Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, combinado con dasabuvir, ±

	<ul style="list-style-type: none"> • RBV • Grazoprevir/elbasvir ± RBV <p><u>Genotipo 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + RBV <p><u>Genotipo 3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + RBV • Daclatasvir + sofosbuvir ± RBV <p><u>Genotipo 4:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Simeprevir + sofosbuvir ± RBV • Daclatasvir + sofosbuvir ± RBV • Sofosbuvir/ledipasvir • Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± RBV • Grazoprevir/elbasvir ± RBV <p><u>Genotipo 5:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + RBV • Sofosbuvir + RBV + PEG <p><u>Genotipo 6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir + RBV • Sofosbuvir + RBV + PEG
<p>Resultados de eficacia y seguridad</p>	<p><u>Eficacia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (RVS12) (Variable principal). • RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento (RVS24). • Recaída virológica. • Tasa de rebrote viral. • Calidad de vida. <p><u>Seguridad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos (EA) graves asociados al tratamiento. • Interrupción del tratamiento debido a eventos adversos.
<p>Diseño</p>	<p>Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicional, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA.</p>

Justificación sobre la selección de los comparadores:

Dado el creciente desarrollo de medicamentos que combinan varios AAD, las terapias libres de interferón se están incorporando rápidamente al arsenal terapéutico para el tratamiento de la HCC. Por tanto, las nuevas asociaciones libres de interferón son los comparadores más adecuados ya que son los regímenes actualmente utilizados en la práctica clínica.

4.2 Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 4 de julio de 2016) un total de 26 artículos (7 en *The Cochrane Library*, 0 en CRD y 19 en MEDLINE). Finalmente se incluyeron 3 artículos correspondientes a 4 estudios. Una actualización de la búsqueda bibliográfica posterior (16 de noviembre de 2016) permitió la localización de un informe de la CADTH, publicado con posterioridad al EPAR.

En la página web de la CADTH, se localizó el informe previamente citado del *Common Drug Review* (CDR)¹⁹, en el que se hacen recomendaciones sobre la financiación de la combinación en base a los resultados de los estudios ASTRAL1-4. El comité de expertos en fármacos (CDEC) de CADTH recomienda que sofosbuvir/velpatasvir sea financiado para el tratamiento de pacientes con infecciones por VHC solo en caso de que se cumplan las siguientes condiciones: el tratamiento ha de ser iniciado por clínicos con experiencia en el

manejo de la patología y se produzca una reducción en el precio.

En la página web del NICE se localizó información relativa al proyecto *single technology appraisal*, planteado “*Hepatitis C (chronic) sofosbuvir-velpatasvir*”, con previsión de publicación en enero de 2017. No dispone aún de sus resultados de eficacia y seguridad, por lo que no se ha incluido en el presente informe.

Dado que no se localizaron revisiones sistemáticas o metaanálisis y los informes localizados no cumplieron los criterios de inclusión, para analizar los resultados de eficacia y seguridad se incluyeron los 4 ensayos clínicos pivotaes principales en pacientes con VHC genotipos 1, 2, 4, 5 y 6: ASTRAL-1¹⁹, genotipo 2 y 3: ASTRAL-2 y ASTRAL-3²⁰, pacientes con todos los genotipos y cirrosis descompensada: ASTRAL-4²¹. Se hace una breve referencia a los resultados en pacientes coinfectados con VIH procedentes del estudio ASTRAL-5²² (pendiente de publicación). El EPAR²³ se empleó para contrastar y completar la información de las publicaciones de los ECA.

Ensayo clínico ASTRAL-1¹⁹

En la primera tabla se muestran las características del estudio (tabla 3) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tabla 4). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 5.

Tabla 3. Características del ensayo clínico ASTRAL-1.

Estudio	ASTRAL-1. Sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con infección por el VHC genotipos 1, 2, 4, 5 y 6.
Diseño	Fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (grupo de tratamiento diferido) para la seguridad. La evaluación de la eficacia se controló con una tasa objetivo. Los pacientes fueron aleatorizados 5:1 para recibir el tratamiento experimental o placebo durante 12 semanas. La aleatorización se estratificó en función del genotipo (1, 2, 4 o 6) y la presencia o no de cirrosis. Los pacientes con genotipo 5 se asignaron directamente al grupo de tratamiento debido a la poca prevalencia de este genotipo en los países participantes. Los pacientes asignados al grupo de placebo serían elegibles para ser tratados de forma diferida con el fármaco experimental una vez terminado el estudio.
Duración	El reclutamiento se realizó desde julio a diciembre de 2014.
Hipótesis	El producto de investigación será superior en al menos 5 puntos porcentuales a una tasa objetivo del 85 % en la variable principal de eficacia (RVS12). Este valor del 85 % no está basado en una cohorte histórica de pacientes. Esto es debido a la dificultad para establecer un valor común en una variedad tan amplia de genotipos. El valor se ha establecido en base al creciente aumento en las RVS12 alcanzadas por los nuevos fármacos anti-HCC en los últimos años y a que se considera actualmente una tasa de curación aceptable.
Grupo sofosbuvir/velpatasvir (n = 624)	Sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg oral/24 h durante 12 semanas.
Variables evaluadas	<p>Variables principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de RVS12* (variable principal de eficacia). • Incidencia de eventos adversos (EA) que den lugar a suspensión permanente del tratamiento (variable principal de seguridad). <p>Variables secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de RVS2‡. • Tasa de RVS4‡.

	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de rebrote viral durante el tratamiento§. • Tasa de recaída virológica¶. • Tasa de EA.
Descripción del análisis	<p>Se calculó un tamaño de muestra de 500 pacientes para detectar, con una potencia del 90 % y un error α del 5 %, un aumento de al menos 5 puntos porcentuales sobre una tasa de del 85 % en la RVS12.</p> <p>El análisis de las variables principales de eficacia se hizo por intención de tratar en todos los individuos aleatorizados que recibieron una dosis.</p> <p>El grupo placebo se incluyó para poder comparar la seguridad del fármaco con un grupo de pacientes de características similares.</p>
Criterios de Inclusión	ARN del VHC $\geq 10^4$ UI/ml; genotipo 1, 2, 4, 5 o 6; infección por el VHC (> 6 meses) documentada por biopsia o historia clínica; tener constancia de si ha sido o no previamente tratado.
Criterios de Exclusión	Enfermedad clínicamente significativa que pueda interferir en con el tratamiento, la valoración o el cumplimiento del protocolo; anomalías en el ECG; anomalías en los parámetros de laboratorio inaceptables en el estudio; tratamiento previo con sofosbuvir o con otro inhibidor NS5B o NS5A; infección por VIH o VHB.
Características basales grupo sofosbuvir/velpatasvir (n = 624) vs. Placebo (n = 116)	<p>Sexo masculino (%): 60 vs. 59</p> <p>Edad media (años): 54 vs. 53</p> <p>Índice de masa corporal: 27 vs. 26</p> <p>Genotipo (%):</p> <p>1a: 34 vs. 40</p> <p>1b: 19 vs. 16</p> <p>2: 17 vs. 18</p> <p>4: 19 vs. 19</p> <p>5: 6 vs. 0</p> <p>6: 7 vs. 7</p> <p>Genotipo IL28B (%):</p> <p>CC: 30 vs. 31</p> <p>CT: 54 vs. 46</p> <p>CC: 15 vs. 22</p> <p>Media del Log₁₀ ARN VHC en UI/ml: 6,3 vs. 6,3</p> <p>Pacientes con log₁₀ ARN VHC $\geq 800\,000$ UI/ml (%): 74 vs. 75</p> <p>Cirrosis compensada (%): 19 vs. 18</p> <p>Tratamiento previo (%): 32 vs. 28</p> <p>IP + PEG + RBV (%): 28 vs. 18</p> <p>PEG + RBV (%): 61 vs. 73</p> <p>Interferon no pegilado \pm RBV (%): 16 vs. 6</p>
Seguimiento	Cada grupo se siguió durante 12 semanas tras la finalización del tratamiento.
<p>*RVS12: Respuesta viral sostenida (ARN VHC < 15 UI/ml) a las 12 semanas de la última dosis de tratamiento. †RVS2 y ‡RSV4: Respuesta viral rápida (ARN VHC < 15 UI/ml) en la semana 2 y 4 de tratamiento. §Rebote viral: 1 medida de ARN del VHC > 15 UI/ml durante el periodo de tratamiento no habiéndose detectado en la visita previa, incremento en el ARN del VHC > 1 Log₁₀ UI/ml durante el periodo de tratamiento, ARN VHC > 15 UI/ml de forma persistente durante 8 semanas durante el tratamiento. ¶Recaída virológica: 2 medidas consecutivas de ARN del VHC > 15 UI/ml durante el periodo post-tratamiento no habiéndose detectado al finalizar el tratamiento.</p>	

Tabla 4. Resultados de eficacia del ensayo clínico ASTRAL-1.

Variable	Sofosbuvir/velpatasvir (n = 624)
RVS12, n (%)	618 (99)
- Genotipo 1a (n = 210)	206 (98)
- Genotipo 1b (n = 118)	117 (99)
- Genotipo 2 (n = 104)	104 (100)
- Genotipo 4 (n = 116)	116 (100)
- Genotipo 5 (n = 35)	34 (97)
- Genotipo 6 (n = 41)	41 (100)
RVS2, n (%)	355 (57)

RVS4, n (%)	564 (90)
Rebote viral durante el tratamiento, n (%)	0 (0)
Recaída virológica, n (%)	2 (< 1)
RVS12: Respuesta viral sostenida a las 12 semanas post-tratamiento. RVS2 y RSV4: Respuesta viral rápida en la semana 2 y 4 de tratamiento.	

En los pacientes que presentaron infecciones por VHC con variantes genéticas asociadas a resistencias NS5A o NS5B, las tasas de RVS12 se mantuvieron por encima del 95 %.

Además en el resto de subgrupos tanto preespecificados como no preespecificados las tasas de RVS12 se mantuvieron por encima del 95 %, incluyendo aquellos pacientes con cirrosis descompensada (99 %) y pretratados (> 99 %).

Tabla 5. Resultados de seguridad del ensayo clínico ASTRAL-1.

Parámetro	Sofosbuvir/velpatasvir (n = 624)		Placebo (n = 116)	
	n	%	n	%
Cualquier EA grave	15	2	0	0
Cualquier EA	485	78	89	77
Suspensión definitiva de la medicación debido a EA	1	< 1	2	2
Cefalea	182	29	33	28
Fatiga	126	20	26	20
Nasofaringitis	79	13	12	10
Náuseas	75	12	13	11
Insomnio	50	8	11	9
Diarrea	48	8	8	7
Astenia	41	7	9	8
Artralgia	40	6	9	8
Tos	39	6	4	3
Dolor lumbar	29	5	11	9
Mialgias	25	4	6	5
Anormalidades hematológicas				
Hemoglobina < 10 g/dl	2	< 1	0	0
Linfocitos: 350-500/mm ³	3	< 1	0	0
Neutrófilos: 500-750/mm ³	4	1	0	0
Plaquetas: 25 000-50 000/mm ³	1	< 1	0	0

Los EA graves fueron más comunes en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo placebo, aunque la frecuencia de aparición fue bastante baja. En cuanto a la incidencia de EA no graves fue similar en ambos grupos. Solo un paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a EA en el grupo de tratamiento mientras que en el grupo de placebo esto ocurrió en 2 ocasiones, aunque en ninguno de los casos el EA fue calificado como grave.

El EA más común fue cefalea seguido de fatiga, nasofaringitis y náuseas, todos ellos dándose en más del 10 % de la población. No hubo grandes diferencias en la frecuencia de aparición de un EA en concreto entre ambos grupos. No se observaron anomalías en los parámetros hematológicos de laboratorio en el grupo de placebo, mientras que en el grupo de tratamiento sí se observaron pero en un número casi insignificante de pacientes. Se produjo un fallecimiento en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir. La causa de la muerte fue desconocida.

Evaluación de la calidad del estudio:

Para la evaluación del riesgo de sesgo en el análisis de seguridad se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. En base a esto el estudio ASTRAL-1 presenta riesgo de sesgo bajo para todos los dominios propuestos excepto el dominio "otras fuentes de sesgo". Ver Anexo I.

Ensayos clínicos ASTRAL-2 y ASTRAL3²⁰

Los resultados de los ensayos clínicos ASTRAL-2 y ASTRAL-3 se agruparon y publicaron de forma conjunta en la publicación de Foster *et al.*²⁰. En la primera tabla se muestran las características de los estudios (tabla 6) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tablas 7 y 8). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 9. Además en la figura 1 se muestran los resultados de subgrupos del estudio ASTRAL-3.

Tabla 6. Características de los ensayos clínicos ASTRAL-2 y ASTRAL-3.

Estudio	ASTRAL-2 y ASTRAL-3. Sofosbuvir y velpatasvir en pacientes con infección por VHC genotipos 2 y 3.
Diseño	Para ambos estudios el diseño fue: Fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con comparador activo. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas o sofosbuvir + RBV durante 12 semanas (ASTRAL-2) o durante 24 semanas (ASTRAL-3). La aleatorización se estratificó en función de la presencia o no de cirrosis y de si habían recibido o no tratamiento previo para la infección por VHC.
Duración	ASTRAL-2: El reclutamiento se realizó desde octubre a diciembre de 2014. ASTRAL-3: El reclutamiento se realizó desde julio a diciembre de 2014.
Hipótesis	No inferioridad. En caso de que se alcanzase el objetivo de no inferioridad se procedería a un análisis de superioridad.
Grupo sofosbuvir/velpatasvir (ASTRAL-2. n = 134) (ASTRAL-3. n = 277)	Sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg oral/24 h durante 12 semanas.
Grupo sofosbuvir + RBV (ASTRAL-2. n = 132) (ASTRAL-3. n = 275)	Sofosbuvir 400 mg oral/24 h + RBV oral/12 h durante 12 semanas (ASTRAL-2) o durante 24 semanas (ASTRAL-3). RBV se dosificó en función del peso a 1 000 mg/24h en < 75 Kg o 1 200 mg/24h en > 75 Kg.
Variables evaluadas	Variable principal: <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de RVS12* (variable principal de eficacia). • Incidencia de EA que den lugar a suspensión permanente del tratamiento (variable principal de seguridad). Variables secundarias: <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de RVS2†. • Tasa de RVS4‡. • Tasa de RSV4 (post-tratamiento)§. • Tasa de rebrote viral durante el tratamiento¶. • Tasa de recaída virológica**. • Tasa de EA.
Descripción del análisis	En ambos estudios se consideró que una diferencia inferior a 10 puntos porcentuales, en la variable principal de eficacia, era suficiente para probar la no inferioridad del tratamiento experimental con respecto al comparador. En caso de que quedara probada la no inferioridad de sofosbuvir/velaptasvir con respecto al tratamiento control; se emplearía el test de Cochran–Mantel–Haenszel para probar la superioridad del tratamiento experimental sobre el comparador. ASTRAL-2: Para probar la no inferioridad del tratamiento frente a una tasa de RVS12 del 94 %, se calculó un tamaño de muestra de 120 pacientes para con una potencia del 90 %, y un nivel de significación estadística unilateral de 0,025. ASTRAL-3: Para probar la no inferioridad frente a una tasa de RVS12 del 89 %, se calculó un tamaño de muestra de 250 pacientes para con una potencia del 94 %, y un nivel de

	significación estadística unilateral de 0,025.
Criterios de Inclusión	Fueron los mismos para ambos estudios excepto que para ASTRAL-2 solo se permitían infecciones por VHC genotipo 2 y para ASTRAL-3 genotipo 3. El resto: ARN del VHC $\geq 10^4$ UI/ml; infección por el VHC (> 6 meses) documentada por biopsia o historia clínica; <i>naïve</i> o pretratados, buen estado de salud a criterio del investigador.
Criterios de Exclusión	Fueron los mismos para ambos estudios: Enfermedad clínicamente significativa que pueda interferir con el tratamiento, la valoración o el cumplimiento del protocolo; anomalías en el ECG, anomalías en los parámetros de laboratorio inaceptables en el estudio; embarazo; enfermedad hepática no relacionada con la infección por el VHC; cirrosis descompensada e infección por VIH o VHB.
Características basales ASTRAL 2. Grupo sofosbuvir/velpatasvir (n = 134 vs. sofosbuvir + RBV (n = 132)	Sexo masculino (%): 64 vs. 55 Edad media (años): 57 vs. 57 Índice de masa corporal: 28 vs. 29 Genotipo IL28B (%): CC: 41 vs. 35 CT: 46 vs. 38 CC: 13 vs. 17 Media del Log ₁₀ ARN VHC en UI/ml: 6,5 vs. 6,4 Pacientes con log ₁₀ ARN VHC $\geq 800\,000$ UI/ml (%): 83 vs. 77 Cirrosis (%): 14 vs. 14 Tratamiento previo (%): 14 vs. 15 Respuesta al tratamiento previo (%): No respuesta (%): 16 vs. 15 Recaída o progresión de la enfermedad (%): 84 vs. 85
Características basales ASTRAL 3. Grupo sofosbuvir/velpatasvir (n = 277) vs. sofosbuvir + RBV (n = 275)	Sexo masculino (%): 61 vs. 63 Edad media (años): 49 vs. 50 Índice de masa corporal: 26 vs. 27 Genotipo IL28B (%): CC: 38 vs. 40 CT: 53 vs. 48 CC: 9 vs. 11 Media del Log ₁₀ ARN VHC en UI/ml: 6,2 vs. 6,3 Pacientes con log ₁₀ ARN VHC $\geq 800\,000$ UI/ml (%): 69 vs. 71 Cirrosis compensada (%): 29 vs. 30 Tratamiento previo (%): 26 vs. 26 Respuesta al tratamiento previo (%): No respuesta (%): 28 vs. 34 Recaída o progresión de la enfermedad (%): 72 vs. 66
Seguimiento	Cada grupo se siguió durante 12 semanas tras la finalización del tratamiento.
*RVS12: Respuesta viral sostenida (ARN VHC < 15 UI/ml) a las 12 semanas de la última dosis de tratamiento. †RVS4 y ‡RVS2: Respuesta viral rápida (ARN VHC < 15 UI/ml) en la semana 2 y 4 de tratamiento. §RSV4 (post-tratamiento): Respuesta viral (ARN VHC < 15 UI/ml) a las 4 semanas de la última dosis de tratamiento. ¶Rebote viral: 1 medida de ARN del VHC > 15 UI/ml durante el periodo de tratamiento no habiéndose detectado en la visita previa, incremento en el ARN del VHC > 1 Log ₁₀ UI/ml durante el periodo de tratamiento, ARN VHC > 15 UI/ml de forma persistente durante 8 semanas durante el tratamiento. **Recaída virológica: 2 medidas consecutivas de ARN del VHC > 15 UI/ml durante el periodo post-tratamiento no habiéndose detectado al finalizar el tratamiento.	

Tabla 7. Resultados de eficacia de los ensayos clínicos ASTRAL-2 (Genotipo 2).

Variable	Sofosbuvir/ velpatasvir 12 semanas (n = 134)	Sofosbuvir + RBV 12 semanas (n = 132)	Diferencia [IC95%], p
RVS12, n (%) [IC95%]	133 (99) [96-100]	124 (94) [88-97]	5,2 [0,2-10,3], p = 0,02
RVS4 (post-tratamiento), n (%)	133 (99)	127 (96)	ND
RVS2, n (%)	76 (59)	79 (60)	ND
RVS4, n (%)	120 (90)	119 (90)	ND
Rebote viral durante el tratamiento, n (%)	0	0	ND

Recaída virológica, n (%)	0	6 (5)	ND
RVS12: Respuesta viral sostenida a las 12 semanas post-tratamiento. RVS4 (post-tratamiento): Respuesta viral sostenida en la semana 4 post-tratamiento. RVS2 y RSV4: Respuesta viral rápida en la semana 2 y 4 de tratamiento. ND: No disponible.			

Tabla 8. Resultados de eficacia de los ensayos clínicos ASTRAL-3 (Genotipo 3).

Variable	Sofosbuvir/ velpatasvir 12 semanas (n = 134)	Sofosbuvir + RBV 24 semanas (n = 132)	Diferencia [IC95%], p
RVS12, n (%) [IC95%]	264 (95) [92-98]	221 (80) [75-85]	14,8 [9,6-20,0], p < 0,001
RVS4 (post-tratamiento), n (%)	268 (97)	225 (82)	ND
RVS2, n (%)	172 (62)	137 (50)	ND
RVS4, n (%)	253 (91)	240 (87)	ND
Rebote viral durante el tratamiento, n (%)	0	1 (<1)	ND
Recaída virológica, n (%)	11 (4)	38 (14)	ND
RVS12: Respuesta viral sostenida a las 12 semanas post-tratamiento. RVS4 (post-tratamiento): Respuesta viral sostenida en la semana 4 post-tratamiento. RVS2 y RSV4: Respuesta viral rápida en la semana 2 y 4 de tratamiento. ND: No disponible.			

En el análisis de subgrupos del estudio ASTRAL-3 se pudo observar que en los pacientes con un peor pronóstico *a priori* (cirróticos y/o previamente tratados), las diferencias entre el grupo de tratamiento y el grupo control se acentuaban. Los resultados pueden verse en la figura 1.

Figura 1. Análisis de subgrupos del ensayo clínico ASTRAL-3. (Genotipo 3)



Fuente: Foster *et al*²⁰.

Por otra parte el análisis de los pacientes con infecciones por el VHC con variantes genéticas de la proteína NS5A asociadas a resistencia, mostró que las tasas de RVS12 bajaron hasta valores inferiores al 90 % en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir; mientras que en los pacientes que no presentaron estas variantes la tasa de RVS12 fue del 97 %. De entre estas variantes

genéticas de resistencia la que mayor presencia tuvo fue la variante Y93H. Los pacientes con esta variante tuvieron tasas de RVS12 del 84 % (22/25 pacientes). Además tuvo especial impacto en los resultados de los pacientes cirróticos, en los que se documentó una RVS12 del 50 % (2/4 pacientes), aunque se evaluó a muy pocos pacientes.

Tabla 9. Resultados de seguridad de los ensayos clínicos ASTRAL-2 Y ASTRAL-3.

Parámetro	ASTRAL-2 (Genotipo 2)				ASTRAL-3 (Genotipo 3)			
	Sofosbuvir/ velpatasvir 12 semanas (n = 134)		Sofosbuvir + RBV 12 semanas (n = 132)		Sofosbuvir/ velpatasvir 12 semanas (n = 277)		Sofosbuvir + RBV 24 semanas (n = 275)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cualquier EA grave	20	15	47	36	71	26	105	38
Cualquier EA	92	69	101	77	245	88	260	95
Suspensión definitiva de la medicación debido a EA	1	1	0	0	0	0	9	3
Muerte	2	1	0	0	0	0	3	1
Fatiga	20	15	47	36	71	26	105	38
Cefaleas	24	18	29	22	90	32	89	32
Náuseas	14	10	19	14	46	17	58	21
Insomnio	6	4	18	14	31	11	74	27
Irritabilidad	4	3	9	7	23	8	40	15
Prurito	6	4	7	5	8	3	35	13
Nasofaringitis	8	6	2	2	34	12	33	12
Tos	4	3	6	5	14	5	35	13
Dispepsia	1	1	5	4	9	3	30	11
Anormalidades de laboratorio seleccionadas								
Hemoglobina < 10 g/dl	0	0	6	5	0	0	10	4
Linfocitos: 350-500/mm ³	0	0	1	1	2	1	3	1
< 500/mm ³	0	0	0	0	1	< 1	1	< 1
Plaquetas: 25 000-50 000 /mm ³	0	0	0	0	1	< 1	1	< 1
Bilirubina total: 2,5-3 mg/dl	0	0	3	2	0	0	2	1
> 3 mg/dl	0	0	0	0	0	0	1	< 1

En general se observaron más EA tanto graves como no graves en el grupo control que en el grupo de tratamiento. Sin embargo en el estudio ASTRAL-2 esto no conllevó un mayor abandono de la terapia en el grupo control. En el estudio ASTRAL-3 sí se produjeron más abandonos en el grupo control, algo predecible por la mayor duración del tratamiento.

En cuanto al perfil de EA ambos regímenes presentaron un perfil parecido, con una tendencia a una mayor frecuencia de aparición de EA en el grupo control que en el de tratamiento. Como excepción se podría citar la anemia, EA producido típicamente por RBV, y que no se produjo con sofosbuvir/velpatasvir. La fatiga, las cefaleas y las náuseas fueron los eventos adversos más comunes en ambos grupos.

Se produjeron 2 muertes en el grupo de sofosbuvir/velpatasvir en el estudio ASTRAL-2, pero no estuvieron relacionadas con el tratamiento. En el estudio ASTRAL-3 se produjeron 3 muertes en el grupo de pacientes tratados con sofosbuvir + RBV, una de ellas no estuvo relacionada con el tratamiento y las otras 2 fueron de origen desconocido.

Evaluación de la calidad del estudio:

En general, los estudios ASTRAL-2 y ASTRAL-3 presentaron bajo riesgo de sesgo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ambos estudios presentaron un riesgo poco claro en el dominio “otras fuentes de sesgo” y el estudio ASTRAL-2 en el dominio “notificación selectiva de los resultados”. Ver Anexo I.

Ensayo clínico ASTRAL-4²¹

En la primera tabla se muestran las características del estudio (tabla 10) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tablas 11 y 12). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 13.

Tabla 10. Características del ensayo clínico ASTRAL-4.

Estudio	ASTRAL-4. Sofosbuvir y velpatasvir en pacientes con infección por VHC con cirrosis descompensada.
Diseño	Fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto, en el que se evaluaron 3 regímenes que contienen el fármaco de investigación. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas, sofosbuvir/velpatasvir + RBV durante 12 semanas o sofosbuvir/velpatasvir durante 24 semanas. La aleatorización se estratificó en función del genotipo del VHC.
Duración	El reclutamiento se realizó desde agosto a diciembre de 2014.
Hipótesis	Todos los regímenes obtendrían una tasa de RVS12 superior al menos en 40 puntos porcentuales a una tasa asumida de reversión espontánea del 1 %.
Grupo 1 (sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas) (n = 90)	Sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg oral/24 h durante 12 semanas.
Grupo 2 (sofosbuvir/velpatasvir + RBV 12 semanas) (n = 87)	sofosbuvir/velpatastvir 400/100 mg oral/24 h + RBV oral/12 h durante 12 semanas. RBV se dosificó en función del peso a 1 000 mg/24h en < 75 Kg o 1 200 mg/24h en > 75 Kg.
Grupo 3 (sofosbuvir/velpatasvir 24 semanas) (n = 90)	Sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg oral/24 h durante 24 semanas.
Variables evaluadas	Variable principal: <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de RVS12* (variable principal de eficacia). • Incidencia de EA que den lugar a suspensión permanente del tratamiento (variable principal de seguridad). Variables secundarias: <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de fracaso virológico†. • Tasa de EA.
Descripción del análisis	Se calculó un tamaño de muestra de 75 pacientes por grupo para detectar, con una potencia del 99 % y un error α del 2,5 %, un aumento de al menos 40 puntos porcentuales sobre una tasa de RVS12 del 1 %. El estudio no fue diseñado para detectar diferencias entre los 3 grupos de tratamiento, sin embargo sí se realizó un análisis <i>post-hoc</i> en el que se los comparó. El análisis de las variables principales de eficacia se hizo por intención de tratar en todos los pacientes randomizados que recibieron al menos una dosis de fármaco.
Criterios de Inclusión	ARN del VHC $\geq 10^4$ UI/ml; infección por el VHC (> 6 meses); clase Child–Pugh–Turcotte (CPT) = B (7-9) confirmada en el screening.
Criterios de Exclusión	Historia de trasplante de órgano sólido, enfermedad pulmonar o cardiaca significativa o porfiria; incapacidad para excluir hepatocarcinoma en los 6 meses previos; anomalías en el ECG, anomalías en los parámetros de laboratorio inaceptables en el estudio; infección por VIH o VHB; exposición previa a sofosbuvir o cualquier otro análogo nucleotídico inhibidor NS5B o un inhibidor NS5A, recuento plaquetario < 30 000/mm ³ , aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.
Características basales grupo 1 (n = 90) vs. Grupo 2 (n = 87) vs. Grupo 3 (n = 90)	Sexo masculino (%): 63 vs. 73 vs. 60 Edad media (años): 58 vs. 58 vs. 58 Índice de masa corporal: 31 vs. 30 vs. 30 Genotipo (%): 1a: 56 vs. 62 vs. 61

	<p>1b: 20 vs. 16 vs. 18 2: 4 vs. 5 vs. 4 3: 16 vs. 15 vs. 13 4: 4 vs. 2 vs. 2 6: 0 vs. 0 vs. 1</p> <p>Genotipo IL28B (%): CC: 22 vs. 25 vs. 22 CT: 57 vs. 53 vs. 54 CC: 21 vs. 22 vs. 21 Datos perdidos: 0 vs. 0 vs. 2</p> <p>Media del Log₁₀ ARN VHC en UI/ml: 6 vs. 5,8 vs. 5,9 Pacientes con log₁₀ ARN VHC ≥ 800 000 UI/ml (%): 66 vs. 52 vs. 50</p> <p>Puntuación CPT n° (%): ≤ 6: 3 vs. 7 vs. 8 7: 40 vs. 26 vs. 23 8: 34 vs. 47 vs. 38 9: 21 vs. 15 vs. 24 10: 1 vs. 5 vs. 7</p> <p>Puntuación MELD n° (%): ≤ 10: 40 vs. 33 vs. 29 10-15: 56 vs. 62 vs. 66 ≥ 16: 4 vs. 5 vs. 6</p> <p>Ascitis (%): Ninguna: 18 vs. 25 vs. 17 Leve-moderada: 80 vs. 70 vs. 82 Grave: 2 vs. 5 vs. 1</p> <p>Tasa de filtración glomerular (ml/min): 89 vs. 90 vs. 90 Tratamiento previo (%): 64 vs. 54 vs. 47 Régimen con un IP (%): 16 vs. 26 vs. 17 PEG + RBV (%): 83 vs. 74 vs. 83</p>
Seguimiento	Cada grupo se siguió durante 12 semanas tras la finalización del tratamiento.
<p>*RVS12: respuesta viral sostenida (ARN VHC < 15 UI/ml) a las 12 semanas de la última dosis de tratamiento. †Fracaso virológico: definido como rebrote viral (1 medida de ARN del VHC > 15 UI/ml durante el periodo de tratamiento no habiéndose detectado en la visita previa, incremento en el ARN del VHC > 1 Log₁₀ UI/ml durante el periodo de tratamiento, ARN VHC > 15 UI/ml de forma persistente durante 8 semanas durante el tratamiento); o recaída virológica (2 medidas consecutivas de ARN del VHC > 15 UI/ml durante el periodo post-tratamiento no habiéndose detectado al finalizar el tratamiento).</p>	

Tabla 11. Resultados de eficacia del ensayo clínico ASTRAL-4.

Variable	Sofosbuvir/velpatasvir 12 sem (n = 90)	Sofosbuvir/velpatasvir + RBV 12 sem (n = 87)	Sofosbuvir/velpatasvir 24 sem (n = 90)
RVS12, n/n total (%) [IC95%]			
- Total	75/90 (83) [74 - 90]	82/87 (94) [87 - 98]	77/90 (86) [77 - 92]
- Genotipo 1a	44/50 (88) [76 - 96]	51/54 (94) [85 - 99]	51/55 (93) [82 - 98]
- Genotipo 1b	16/18 (89) [65 - 99]	14/14 (100) [77 - 100]	14/16 (88) [62 - 98]
- Genotipo 2	4/4(100) [40 - 100]	4/4(100) [40 - 100]	3/4 (75) [19 - 99]
- Genotipo 3	7/14 (50) [23 - 77]	11/13 (85) [55 - 98]	6/12 (75) [21 - 79]
- Genotipo 4	4/4(100) [40 - 100]	2/2 (100) [16 - 100]	2/2 (100) [16 - 100]
- Genotipo 6	0 [NA]	0 [NA]	1/1(100) [3 - 100]
Fracaso virológico, n/n total (%)			
- Total	11/90 (12)	3/87 (3)	8/90 (9)
- Genotipo 1a	3/50 (6)	1/54 (2)	2/55 (4)
- Genotipo 1b	2/18 (11)	0	1/16 (6)
- Genotipo 3	6/14 (43)	2/13 (15)	5/12 (42)
RVS12: Respuesta viral sostenida a las 12 semanas post-tratamiento. NA: No aplicable.			

Las tasas de RV12 fueron algo menores, aunque muy parecidas, entre los pacientes que presentaron infecciones por VHC con variantes genéticas NS5A asociadas a resistencias y los

que no las presentaron. Habría 2 excepciones a esta tendencia. La primera se dio en los pacientes con infección por VHC genotipo 1. En este caso aquellos que fueron tratados con sofosbuvir/velpatasvir + RBV alcanzaron tasas de RVS12 del 100 %, mientras que se redujo en los pacientes en los que no se añadió RBV, alcanzando tasas de RSV12 del 80 % y del 90 %, en los pacientes tratados durante 12 y 24 semanas respectivamente. La segunda excepción se dio en los pacientes con infección por el VHC genotipo 3. En este subgrupo, aquellos pacientes que fueron tratados con sofosbuvir/velpatasvir + RBV, obtuvieron resultados muy superiores (RVS12 = 91 %), comparados con los pacientes tratados con sofosbuvir/velpatasvir en monoterapia, que alcanzaron tasas de RVS12 del 60 % y del 50 % en los pacientes tratados durante 12 y 24 semanas respectivamente. En este último caso la interpretación de los datos queda limitada por el escaso número de pacientes evaluados.

Tabla 12. Comparación *post-hoc* de los 3 brazos de tratamiento del ensayo clínico ASTRAL-4.

Variable	Sofosbuvir/ velpatasvir 12 sem (n = 90)	Sofosbuvir/ velpatasvir + RBV 12 sem (n = 87)	Sofosbuvir/ velpatasvir 24 sem (n = 90)
RVS12, n (%) [IC95%]	75 (83) [74 - 90]	82 (94) [87 - 98]	77 (86) [77 - 92]
Sofosbuvir/velpatasvir 12 sem vs. Sofosbuvir/velpatasvir + RBV 12 sem. Dif (%) [IC95%], p	-10,9 [-22,3 – 0,4], p = 0,022		
Sofosbuvir/velpatasvir 12 sem vs. Sofosbuvir/velpatasvir 24 sem. Dif (%) [IC95%], p	-2,2 [-15,3 – 10,9], p = NS		
Sofosbuvir/velpatasvir + RBV 12 sem vs. Sofosbuvir/velpatasvir 24 sem. Dif (%) [IC95%], p		-8,7 [-2,2 – 19,6], p = NS	

RVS12: Respuesta viral sostenida a las 12 semanas post-tratamiento. NS: No significativo.

En el análisis comparativo realizado *post-hoc* entre los 3 brazos de tratamiento se observó una diferencia marginal a favor del régimen sofosbuvir velpatasvir + RBV durante 12 semanas comparado con sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas. En el resto de comparaciones no se observaron diferencias a favor de uno u otro régimen.

Tabla 13. Resultados de seguridad del ensayo clínico ASTRAL-4.

Parámetro	Grupo 1 (n = 90)		Grupo 2 (n = 87)		Grupo 3 (n = 90)	
	n	%	n	%	n	%
Cualquier EA grave	17	19	14	16	16	18
Suspensión definitiva de la medicación debido a EA	1	1	4	5	4	4
Muerte durante el tratamiento o seguimiento	3	3	3	3	3	3
Fatiga	23	26	34	39	21	23
Náuseas	22	24	22	25	18	20
Cefalea	23	26	18	21	17	19
Anemia	4	4	27	31	3	3
Diarrea	6	7	17	21	7	8
Insomnio	9	10	12	14	9	10
Prurito	10	11	4	5	4	4
Espasmos musculares	3	3	10	11	4	4
Disnea	4	4	9	10	2	2
Tos	2	2	9	10	0	0
EA hematológicos						
Hemoglobina < 10 g/dl	7	8	20	23	8	9
< 8,5 g/dl	1	1	6	7	1	1

Linfocitos: 350-500/mm ³ < 350/mm ³	10 3	11 3	12 12	14 14	8 6	9 7
Neutrófilos: 500-750/mm ³ < 500/mm ³	2 0	2 0	1 1	1 1	2 1	2 1
Plaquetas: 25 000-50 000/mm ³ < 25 000/mm ³	15 1	17 1	10 0	11 0	18 0	20 0
Leucocitos: 1 000-1 500/mm ³ < 1 000/mm ³	1 1	1 1	1 1	1 1	4 0	4 0

No se observaron diferencias en la frecuencia de aparición de EA graves entre los 3 regímenes de tratamiento, aunque el grupo que fue tratado con el régimen menos agresivo (sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas) tuvo menos abandonos que los otros 2. En cuanto a las muertes se produjeron las mismas en los 3 grupos de tratamiento y la mayoría estuvieron relacionadas con la evolución de la enfermedad.

Se observaron diferencias en el perfil de eventos adversos entre el régimen del grupo 2, que contenía RBV, y los otros 2 grupos. Se produjeron más casos de anemia, fatiga (probablemente relacionada con la anemia), diarrea, espasmos musculares, y síntomas respiratorios (como disnea o tos) en el grupo que contenía RBV. En cuanto a la toxicidad hematológica, el grupo 2 también presentó niveles de hemoglobina disminuidos con más frecuencia que los grupos 1 y 3; y se intuye una mayor frecuencia de plaquetopenia al prolongar la terapia con sofosbuvir/velpatasvir a 24 semanas.

Evaluación de la calidad del estudio:

Para la evaluación del riesgo de sesgo en el análisis de seguridad se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, en base a esto el estudio ASTRAL-4 presenta riesgo de sesgo bajo para todos los dominios propuestos excepto el dominio “otras fuentes de sesgo”. Ver Anexo I.

Ensayo clínico ASTRAL-5²²

Sofosbuvir/velpatasvir ha sido evaluado en pacientes coinfectados con VIH en el estudio ASTRAL-5, lo que permitió la autorización del fármaco en este tipo de pacientes. Aún no ha sido publicado el estudio y sus resultados tampoco se encuentran recogidos en el informe EPAR, sin embargo se ha podido acceder a resultados preliminares de la variable principal de eficacia (RVS12) y seguridad²⁴. El estudio es un ensayo clínico multicéntrico, no comparativo de un solo brazo en el que los pacientes fueron tratados con SOF/VEL durante 12 semanas. El estudio incluyó tanto a pacientes *naïve* como pretratados a terapia anti HCC, y a pacientes cirróticos y no cirróticos. El fármaco obtuvo tasas de RVS12 en torno al 95 % y presentó un perfil de seguridad similar al visto en los pacientes no descompensados.

4.3 Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Sofosbuvir/velpatasvir se ha ensayado en todos los genotipos del VHC, en pacientes no cirróticos y en pacientes cirróticos tanto con enfermedad hepática compensada, como descompensada (puntuación CPT = B). Los datos provenientes de pacientes coinfectados con VIH son preliminares y deberán ser evaluados cuando se publique el estudio ASTRAL-5²².

Los estudios ASTRAL-1¹⁹ y ASTRAL-4²¹ evalúan el fármaco en todos los genotipos (excepto genotipo 3 en el ASTRAL-1), en pacientes con enfermedad hepática compensada y descompensada. La principal limitación de ambos estudios es la ausencia de comparador. En el momento del inicio del estudio ya estaban disponibles algunos de los regímenes utilizados

actualmente y podrían haber sido utilizados como comparadores. Por otra parte la tasa de RVS12 a superar en el caso del estudio ASTRAL-1 (90 %) puede considerarse válida, ya que es una tasa de curación aceptable con los nuevos regímenes anti-VHC utilizados actualmente. Sin embargo la tasa de curación utilizada como comparador en el estudio ASTRAL-4 es claramente subóptima. Se tiene constancia de resultados mucho más favorables en este tipo de pacientes en genotipos 1, 3 y 4 con diferentes regímenes anti-VHC. Con ellos se han obtenido tasas de curación de entre el 70 % y el 90 % en pacientes con CPT = B¹².

Los estudios ASTRAL-2 y ASTRAL-3²⁰, que evalúan el fármaco en pacientes con VHC genotipos 2 y 3, utilizan como comparador sofosbuvir + RBV, que puede considerarse un comparador válido en ambos casos. En genotipo 2 no se han ensayado regímenes alternativos y, en genotipo 3, un régimen alternativo que contuviera daclatasvir, no era posible en el momento del inicio del estudio, por no estar comercializado.

Todos los estudios excepto el ASTRAL-1 fueron abiertos. Esto podría introducir un sesgo tanto para los pacientes como para los evaluadores en la valoración de la eficacia. Sin embargo, es poco probable que esto haya influido en el resultado final, debido al carácter analítico de las variables de eficacia, y a la baja subjetividad que este tipo de variables permite en su interpretación por parte del evaluador. En el caso de la seguridad los resultados sí estarían sesgados en los estudios ASTRAL-2, ASTRAL-3 y ASTRAL-4; no así en el estudio ASTRAL-1, en el que se introdujo un grupo control con placebo cegado, precisamente para comparar la seguridad del fármaco con una población similar a la que se incluyó en el estudio.

En todos los estudios, las variables de eficacia y seguridad son adecuadas y las más comúnmente utilizadas en este tipo de pacientes. Únicamente se echa en falta la variable respuesta viral sostenida a las 24 semanas post-tratamiento.

En el estudio ASTRAL-4 se realizó un análisis *post-hoc* comparando los tres regímenes utilizados en el mismo. En este análisis el brazo tratado con sofosbuvir/velpatasvir + RBV durante 12 semanas obtuvo, por poco margen de diferencia, una mayor tasa de curación que el grupo tratado con sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas. Sin embargo el diseño *post-hoc* del análisis le resta valor a estos resultados.

Los análisis de subgrupos fueron preespecificados en los protocolos de los estudios cuando se realizaron. Sin embargo cabe destacar que en el estudio ASTRAL-2 se realizaron análisis de subgrupos (pacientes previamente tratados y no previamente tratados, y pacientes cirróticos y no cirróticos), y no fueron publicados ni se hace referencia alguna en el estudio de Foster *et al* a los resultados. Esto podría suponer un sesgo de notificación selectiva de los resultados.

Los estudios ASTRAL-3 y ASTRAL-4 pusieron de manifiesto que la eficacia de sofosbuvir/velpatasvir en el subgrupo de pacientes con infección por el VHC genotipo 3, con variantes genéticas en las proteínas NS5A asociadas a resistencia, no era tan favorable como en el resto de pacientes. Sin embargo la interpretación de estos resultados queda limitada por el escaso número de pacientes analizados en ambos estudios.

En relación a la validez interna, la calidad de los ensayos incluidos se considera alta. El sesgo quizás más relevante se dio en el estudio ASTRAL-2, debido a la no publicación de los resultados de subgrupos.

Respecto a la validez externa, de modo general, los efectos observados pueden reflejar los resultados esperados cuando la intervención se aplique a la población de interés, excepto en pacientes con cirrosis descompensada grado CPT: C o trasplantados.

A continuación, en la Tabla 14 se indica la aplicabilidad de la evidencia.

Tabla 14. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	En general, la mayoría de las características basales de los pacientes incluidos se corresponden con la de la población diana. Se han incluido pacientes no cirróticos, cirróticos y cirróticos con enfermedad hepática descompensada y pacientes <i>naïve</i> y pretratados. Los pacientes trasplantados, con cirrosis descompensada grado CPT: C, los coinfectados con VHB y aquellos con insuficiencia renal moderada-grave han sido excluidos de todos los estudios por lo que la aplicabilidad en ellos es limitada.
Intervención	La dosis y régimen empleados de sofosbuvir/velpatasvir coinciden con las indicaciones autorizadas en ficha técnica.
Comparadores	Los estudios ASTRAL-1 y ASTRAL-4 no tuvieron grupo comparador. El fármaco se comparó con una tasa de curación objetivo, que en el estudio ASTRAL-1 si fue adecuada, pero en el estudio ASTRAL-4 fue demasiado baja. En los estudios ASTRAL-2 y ASTRAL-3 el comparador se puede considerar adecuado.
Resultados	Los resultados medidos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes.
Entorno	El entorno geográfico y clínico de los estudios pivotaes refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

En la tabla 15 se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza). Para ello, en primer lugar se refleja la pregunta de investigación planteada, según el modelo PICOD (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*), para la evaluación de eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir en la indicación evaluada. En segundo lugar, se refleja el número y el diseño de los estudios identificados que responden a dicha pregunta, según variable resultado (“estado actual de la evidencia disponible”). En último lugar, se describen los *gaps* de evidencia obtenidos al contrastar y analizar los resultados del informe frente a la pregunta de investigación inicialmente planteada. La ausencia de estudios o falta de evidencia en alguno de los elementos de la pregunta PICOD indican la existencia de lagunas de conocimiento.

Tabla 15. Gaps de evidencia.

Pregunta de investigación					
<p>Justificación para el uso del fármaco: Sofosbuvir/velpatasvir es un fármaco que se ha aprobado para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes adultos. La combinación se ha aprobado para todos los genotipos tanto en pacientes no cirróticos como cirróticos, y dentro de este grupo tanto en pacientes con enfermedad hepática compensada como descompensada. Para estas indicaciones existen alternativas terapéuticas y sofosbuvir/velpatasvir vendría a ampliar el arsenal terapéutico disponible.</p>					
<p>Población Pacientes adultos con hepatitis C crónica todos los genotipos, con o sin cirrosis y con o sin enfermedad hepática descompensada.</p>		<p>Intervención Sofosbuvir/velpatasvir ± RBV</p>		<p>Comparador/es (dependiendo del genotipo y estado de la enfermedad hepática). Sofosbuvir/ledipasvir ± RBV Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± RBV Grazoprevir/elbasvir ± RBV Sofosbuvir/simeprevir ± RBV Daclatasvir + sofosbuvir ± RBV Sofosbuvir + RBV</p>	
<p>Diseños de los estudios: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.</p>					
Variable Resultado - 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5	Variable Resultado - 6
RVS12	RVS24	Recaída virológica.	Tasa de rebrote viral.	Interrupción del tratamiento debido a eventos adversos	Eventos adversos graves
Estado actual de la evidencia disponible					
Variable Resultado - 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5	Variable Resultado - 6
4 ECA ASTRAL-1 y ASTRAL-4: Sofosbuvir/velpatasvir vs. tasa objetivo.	-----	4 ECA ASTRAL-1 y ASTRAL-4: Sofosbuvir/velpatasvir vs. tasa objetivo.	4 ECA ASTRAL-1 y ASTRAL-4: Sofosbuvir/velpatasvir vs. tasa objetivo.	4 ECA ASTRAL-1 y ASTRAL-4: Sofosbuvir/velpatasvir vs. placebo.	4 ECA ASTRAL-1 y ASTRAL-4: Sofosbuvir/velpatasvir vs. placebo.
ASTRAL-2 y ASTRAL-3: Sofosbuvir/velpatasvir vs. Sofosbuvir + RVB.		ASTRAL-2 y ASTRAL-3: Sofosbuvir/velpatasvir vs. Sofosbuvir + RVB.	ASTRAL-2 y ASTRAL-3: Sofosbuvir/velpatasvir vs. Sofosbuvir + RVB.	ASTRAL-2 y ASTRAL-3: Sofosbuvir/velpatasvir vs. Sofosbuvir + RVB.	ASTRAL-2 y ASTRAL-3: Sofosbuvir/velpatasvir vs. Sofosbuvir + RVB.
Lagunas de conocimiento. Gaps					
Población	Intervención	Comparador	Resultados	Diseño	
Pacientes cirróticos descompensados grado CPT = C. Pacientes coinfectados con VHB. Pacientes con insuficiencia renal moderada-grave.	-----	Comparadores que contengan los regímenes más utilizados actualmente. Sofosbuvir/ledipasvir ± RBV Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± RBV Grazoprevir/elbasvir ± RBV Sofosbuvir/simeprevir ± RBV Daclatasvir + sofosbuvir ± RBV	Datos de RVS24	ECA con comparador activo en los genotipos 1, 4, 5 y 6 y en pacientes cirróticos descompensados.	

Se ha consultado la página web <http://clinicaltrials.gov/>, y actualmente, los ensayos que se están llevando a cabo con sofosbuvir/velpatasvir que responden a la pregunta de investigación y resultan de interés por cubrir *gaps* de evidencia son:

- NCT02728206. *Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in HCV-Infected Adults Who Are Undergoing Liver Transplantation*²⁴: Ensayo clínico fase 2, multicéntrico, de un solo brazo de tratamiento, para evaluar la eficacia/seguridad de sofosbuvir/velpatasvir en un contexto perioperatorio, en pacientes que van a ser sometidos a un trasplante hepático, con infección por el VHC. Resultados esperados para septiembre de 2017.
- NCT03036852. *Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease (SOF/VEL ESRD)*²⁵: Ensayo clínico fase 2, de un solo brazo de tratamiento, para evaluar la eficacia/seguridad de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con infección por el VHC, sometidos a diálisis por enfermedad renal terminal. Resultados esperados para marzo de 2018.
- NCT02781571. *Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Have Received a Liver Transplant*²⁶: Ensayo clínico fase 2, de un solo brazo de tratamiento, para evaluar la eficacia/seguridad de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con infección por el VHC, que han sido sometidos a un trasplante hepático. Resultados esperados para marzo de 2017.
- NCT02996682. *Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis*²⁷: Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, abierto, para evaluar la eficacia/seguridad de sofosbuvir/velpatasvir con o sin RBV en pacientes con infección por el VHC y cirrosis descompensada con puntuación CPT = 7-12, que englobaría a pacientes con grado B y C. Resultados esperados para enero de 2018.

5. Puntos clave

La asociación sofosbuvir/velpatasvir administrada durante 12 semanas en pacientes con genotipos 1 (1a y 1b), 4, 5 y 6, tanto *naïve* como pretratados, y tanto cirróticos compensados como no cirróticos presenta tasas de RVS12 cercanas al 100 %.

La asociación administrada durante 12 semanas ha mostrado buenos resultados también en pacientes con genotipos 2 y 3, con tasas de RVS12 muy elevadas en genotipo 2 (99 %) y algo más bajas aunque más que aceptables en genotipo 3 (95 %). Estos resultados tienen más valor en el caso de los pacientes infectados por el VHC genotipo 3 debido a la falta de alternativas. En el caso del genotipo 2 queda un poco en entredicho la relevancia clínica de los resultados vistos en el estudio ASTRAL-2. Esto es debido a que el fármaco fue superior en 5 puntos porcentuales al comparador, aunque previamente, en el análisis de no inferioridad, se aceptó un margen de ± 10 para demostrar la no inferioridad.

La combinación sofosbuvir/velpatasvir + ribavirina administrada durante 12 semanas en pacientes con genotipos 1 (1a y 1b), 2, 3, 4, 5 y 6, cirróticos descompensados (CPT = B), tanto *naïve* como pretratados, presenta tasas de RVS12 también elevadas, en torno al 90-100 %. Esta combinación obtuvo tasas superiores de RVS12 comparado con las obtenidas por sofosbuvir/velpatasvir en monoterapia.

Las tasas de curación se mantienen por encima del 90 % en prácticamente todos los subgrupos de pacientes tratados con los regímenes autorizados. Una excepción importante serían aquellos pacientes cirróticos no descompensados, con infecciones por el genotipo 3 del virus con variantes genéticas de la proteína NS5A asociadas a resistencia, en los que la adición de ribavirina parece una buena opción.

Sofosbuvir/velpatasvir presenta un perfil de seguridad más que aceptable. Tuvo una frecuencia algo mayor de eventos adversos graves que placebo y menor que la combinación sofosbuvir + ribavirina, considerado uno de los regímenes anti-VHC más seguros. Los eventos adversos más comunes fueron fatiga, náuseas, cefalea y nasofaringitis; y muy pocos pacientes tuvieron que suspender el tratamiento debido a eventos adversos. El régimen sofosbuvir/velpatasvir + ribavirina también presentó una toxicidad aceptable, aunque mayor que sofosbuvir/velpatasvir en monoterapia administrado durante 12 semanas. Además el perfil de seguridad se modificó, añadiéndose la anemia y la diarrea al grupo de eventos adversos más comunes.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Epclusa® (sofosbuvir/velpatasvir) [Internet]. Londres: EMA; may 2016 [consultado 11.07.2016]. Procedure number: EMA/CHMP/342098/2016 URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_Initial_authorisation/human/004210/WC500207282.pdf
2. European Medicine Agency (EMA). Epclusa®. Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. Londres: EMA; 2016 [consultado 25.08.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf
3. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. Dig Liver Dis. 2014;46 Suppl 5:S158-64.
4. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013;57(4):1333–42.
5. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. BMC Public Health. 2009;9:34.
6. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect. 2011;17(2):107-15.
7. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. European Association for study of liver. J Hepatol. 2015;63(1):199-236.
8. Chueca N, Álvarez M, Parra J, Hernández J, García F. Actualización en la terapia de la hepatitis C. Nuevos fármacos, monitorización de la respuesta y resistencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31 Suppl 1:40-7.
9. European Association for Study of Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014;60(2):392-420.
10. European Medicines Agency (EMA). Scientific discussion. Victrelis® (boceprevir) [Internet]. Londres: EMA; may 2011 [consultado 25.02.2015]. Procedure number: EMA/CHMP/314280/2011. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf
11. European Medicines Agency (EMA). Scientific discussion. Incivo® (telaprevir). [Internet]. Londres: EMA; may 2011 [consultado 25.02.2015]. Procedure number: EMA/CHMP/475470/2012-II/0002 URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf
12. III Documento de consenso para el tratamiento de la Hepatitis C. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C [Internet]. Madrid: AEEH, SEIMC; 2015 [consultado 30.06.2016]. URL: http://aeeh.es/wpcontent/uploads/2016/06/Gu%C3%ADas_AEEH_SEIMC_VersionFinal.pdf

13. Recomendaciones del Grupo de estudio de Hepatitis víricas de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Actualización de junio 2015. Paneles de expertos de los grupos GEHEP y GeSIDA [Internet]. Madrid: SEIMC; 2015. [consultado 30.06.2016]. URL: http://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2014-TratamientodelaHepatitisC_actualizacionJun2015.pdf
14. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA). Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C [Internet]. [Virginia]: AASLD, IDSA; 2016. [consultado 30.06.2016]. URL http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_April_2016_e1.pdf
15. Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol*. 2015;29(1):19-34.
16. Grupo de trabajo para la elaboración de criterios y recomendaciones de uso de los Agentes Antivirales Directos en pacientes con Hepatitis C crónica. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2015.
17. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: www.cochrane-handbook.org.
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Sofosbuvir/Velpatasvir. [Internet]. Ottawa: CADTH; 2016 [consultado 16.11.2016]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0486_complete_Epclusa-Oct-28-16.pdf
19. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2599-607.
20. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2608-17.
21. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2618-28.
22. Wyles D, Brau N, Kottlilil S, Daar E, Workowski K, Luetkemeyer A, et al. Sofosbuvir/velpatasvir fixed dose combination for 12 weeks in patients coinfecting with HCV and HIV-1: the Phase 3 ASTRAL-5 study. *J Hepatol* 2016;64(2):S188–S9
23. European Medicine Agency (EMA). Assessment report. Epclusa®. [Internet]. Procedure Number: EMEA/H/C/004210/0000. Londres: EMA; may 2016 [consultado 25.08.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004210/WC500211152.pdf.
24. Gilead Sciences. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in HCV-Infected Adults Who Are Undergoing Liver Transplantation: En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 20.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02728206>. NLM Identifier: NCT02728206.

25. Gilead Sciences. Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease (SOF/VEL ESRD): En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-[consultado 20.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036852> NLM Identifier: NCT03036852.
26. Gilead Sciences. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Have Received a Liver Transplant: En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-[consultado 20.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781571>. NLM Identifier: NCT02781571.
27. Gilead Sciences. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis²⁷: En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-[consultado 20.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02996682>. NLM Identifier: NCT02996682.

7. Anexos

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

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁷

Dominios	Estudio ASTRAL - 1
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo poco claro*

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹⁷.

*El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que 6 de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, mantienen una relación laboral con dicho laboratorio.

Dominios	Estudio ASTRAL - 2 y ASTRAL - 3
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo*
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo†
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo poco claro‡
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo poco claro§

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹⁷.

*Ambos estudios fueron abiertos, el cegamiento tanto de participantes como de personal se podría haber realizado sin un perjuicio excesivo para los pacientes, en especial en el estudio ASTRAL-2, en el que el periodo de tratamiento era el mismo para ambos brazos (12 semanas). Sin embargo al ser la variable principal de eficacia una variable analítica objetiva, los resultados de eficacia no se ven a priori afectados por el diseño abierto de ambos estudios. En el caso del análisis de seguridad el diseño abierto sí supondría un riesgo de sesgo alto.

†No se aclara ni en el artículo publicado ni en el protocolo de los estudios si los evaluadores fueron cegados o no. Aunque al ser la variable principal de eficacia una variable analítica y por tanto totalmente objetiva no se considera que el riesgo de sesgo sea elevado.

‡No se publican los resultados del análisis de subgrupos del estudio ASTRAL-2.

§El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que 6 de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, mantienen una relación laboral con dicho laboratorio.

Dominios	Estudio ASTRAL - 4
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo*
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo†
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo poco claro‡
<p>Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹⁷.</p> <p>*El estudio fue abierto, sin embargo no es probable que esto afectara a la variable principal de eficacia al ser una variable analítica objetiva, los resultados de eficacia no se vieron a priori afectados por el diseño abierto de ambos estudios. En el caso del análisis de seguridad el diseño abierto sí supondría un riesgo de sesgo alto.</p> <p>†No se aclara ni en el artículo publicado ni en el protocolo de los estudios si los evaluadores fueron cegados o no. Aunque al ser la variable principal de eficacia una variable analítica y por tanto totalmente objetiva no se considera que el riesgo de sesgo sea elevado.</p> <p>‡El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que 6 de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, mantienen una relación laboral con dicho laboratorio.</p>	