

## Daclatasvir en pacientes con Hepatitis C Crónica

### *Eficacia y Seguridad*

## Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada .....	2
2. Descripción de la enfermedad.....	3
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	4
4. Evaluación de la eficacia y seguridad .....	5
5. Puntos clave.....	15
6. Referencias .....	16
7. Anexos .....	18

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

## 1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

<b>Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.</b>	Daclatasvir. Daklinza®. Código ATC J05AX14.
<b>Mecanismo de acción</b>	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.
<b>Indicación aprobada</b> (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis), en combinación con otros medicamentos.  <i>(European Medicine Agency (EMA), 15/09/14<sup>1</sup>)</i>
<b>Posología recomendada</b>	60 mg una vez al día, con o sin alimentos.
<b>Vía de administración</b>	Vía oral.
<b>Presentación</b>	Comprimidos de 30 y 60 mg recubiertos con película.
<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	Bristol-Myers Squibb.

## 2. Descripción de la enfermedad

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

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

La capacidad para predecir los resultados del tratamiento es importante en el manejo de la hepatitis crónica. El genotipo del VHC está bien establecido como predictor de la respuesta al tratamiento. Otros factores del huésped y virales que han sido identificados como factores predictivos de una pobre respuesta a la terapia son: los altos niveles de ARN del VHC, la fibrosis hepática avanzada, la edad, la obesidad y la raza negra<sup>4</sup>.

### 3. Tratamiento de referencia de la patología

Hasta 2011, la combinación de interferón pegilado-alfa y ribavirina ha sido el tratamiento aprobado para la HCC. Con este régimen, los pacientes infectados por VHC genotipo 1 conseguían tasas de respuesta viral sostenida (RVS) de aproximadamente el 40% en América del Norte y del 50% en Europa Occidental. En pacientes infectados por VHC con genotipos 2, 3, 5 y 6 se han conseguido tasas de RVS más altas e intermedias en el caso de los pacientes infectados por VHC genotipo 4<sup>5</sup>.

En 2011, telaprevir y boceprevir fueron autorizados para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1. Ambos son agente antivirales directos (AAD) de primera generación que actúan sobre la serín-proteasa NS3/4A del VHC y se deben administrar en combinación con PEG y RBV. Estos regímenes de triple terapia han demostrado ser efectivos para el tratamiento de pacientes *naïve* y pretratados, consiguiendo una tasa de curación del 75% en los primeros y cerca del 50% en los segundos<sup>5</sup>.

Recientemente se han aprobado otros nuevos fármacos para esta patología. Sofosbuvir es un inhibidor nucleotídico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, autorizado en febrero de 2014. Está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC en adultos con genotipos 1-6<sup>6</sup>. Simeprevir es un inhibidor específico de la serín-proteasa NS3/4A del VHC, autorizado en mayo de 2014. Está aprobado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC en adultos con genotipos 1 ó 4<sup>7</sup>. Ambos fármacos se encuentran en fase evaluación por la mayoría de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), en colaboración con un grupo de trabajo multidisciplinar de profesionales expertos, ha publicado diferentes "Resúmenes de síntesis de eficacia y seguridad de sofosbuvir"<sup>8-10</sup>, así como criterios y recomendaciones de uso de los AAD en pacientes con HCC en situación clínica grave en el SSPA<sup>11</sup>.

## 4. Evaluación de la eficacia y seguridad

### Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y en las páginas web de la EMA y la FDA.

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

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

<b>Población</b>	Pacientes adultos con hepatitis C crónica genotipos 1, 3, 4 <i>naïve</i> al tratamiento o pretratados.
<b>Intervención</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daclatasvir combinado con Sofosbuvir, con o sin Ribavirina.</li> <li>• Daclatasvir combinado con Peginterferón alfa y Ribavirina..</li> </ul>
<b>Comparador (es) más apropiado (s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peginterferon alfa con Ribavirina (genotipos 1, 3, 4)</li> <li>• Telaprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (sólo en pacientes <i>naïve</i> con genotipo 1).</li> <li>• Boceprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (sólo en pacientes <i>naïve</i> genotipo 1).</li> <li>• Otros agentes antivirales directos.</li> </ul>
<b>Resultados de eficacia y seguridad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad.</li> <li>• Respuesta Viral Sostenida.</li> <li>• Tasa de recaída.</li> <li>• Tasa de rebrote viral.</li> <li>• Calidad de vida.</li> <li>• Eventos adversos (EA) asociados al tratamiento.</li> <li>• Retiradas debidas a EA del tratamiento.</li> </ul>
<b>Diseño</b>	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos pivotaes.

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

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios seleccionados se realizó siguiendo la metodología propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>12</sup> para los ensayos clínicos.

## Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 9 de septiembre de 2014) un total de 13 artículos (11 en *The Cochrane Library*, 2 en CRD y 15 en MEDLINE).

Se identificaron los siguientes informes de tecnologías sanitarias:

- Un informe de tecnologías emergentes del *Horizong Scanning Centre*. “*Daclatasvir and sofosbuvir with and without ribavirin for chronic hepatitis C*”. Marzo 2014<sup>13</sup>.

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

- Un informe de tecnologías emergentes del *Horizong Scanning Centre*. “*Daclatasvir and asunaprevir for hepatitis C infection*”. Septiembre 2013<sup>14</sup>.

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

Por otra parte, en el NICE (fecha de la búsqueda: 9 de septiembre de 2014) se localizó:

- Un primer borrador de la propuesta para la evaluación de daclatasvir por el NICE. “*Proposed Health Technology Appraisal - Daclatasvir for treating chronic hepatitis C*”<sup>15</sup>.

No se incluye en el presente informe por no detallar resultados, sino únicamente el planteamiento para su evaluación. La publicación del primer informe se prevé para marzo de 2015.

Se han localizado los siguientes ensayos clínicos pivotaes a partir del EPAR<sup>1</sup>:

**Tabla 3. Principales ensayos clínicos pivotaes.**

Población	Genotipo viral	Ensayo clínico
<b>Pacientes pretratados</b>	1	AI444-040 (fase II) <sup>16</sup>
<b>Pacientes <i>naïve</i></b>	1	AI444-040 (fase II) <sup>16</sup>
	3	AI444-040 (fase II) <sup>16</sup>
	4	AI444-042 (fase III) <sup>1</sup>
*El ensayo fase II AI444-0010 realizado en pacientes <i>naïve</i> con VHC genotipo 1 y 4 ha sido excluido por tratarse de un ensayo de selección de dosis de daclatasvir en régimen de triple terapia y disponerse de otros posteriores que evalúan eficacia y seguridad.		

**Ensayo clínico AI444-040<sup>16</sup>**

**Tabla 4. Principales características del ensayo clínico AI444-040.**

<b>Estudio</b>	Daclatasvir más sofosbuvir en pacientes con infección crónica por VHC, pretratados o no.
<b>Diseño</b>	Fase II, multicéntrico, aleatorizado, abierto. Aleatorización estratificada según genotipo viral.
<b>Duración</b>	Reclutamiento de pacientes: de junio 2011 a noviembre 2012, Seguimiento hasta la semana 72.
<b>Grupos de tratamiento (n=211)</b>	<p>Daclatasvir: 60 mg/día. Sofosbuvir: 400 mg/día. RBV: en pacientes infectados por genotipo 1: 1000 mg/día (peso&lt;75 kg) ó 1200 mg/día (≥75 kg); en pacientes infectados por genotipos 2 ó 3: 800mg/día.</p> <p>Un total de 88 pacientes <i>naïve</i> fueron aleatorizados a recibir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sofosbuvir durante 1 semana, seguido de sofosbuvir y daclatasvir durante 23 semanas (grupos A y B).</li> <li>- Sofosbuvir y daclatasvir durante 24 semanas (grupos C y D).</li> <li>- Sofosbuvir, daclatasvir y ribavirina durante 24 semanas (grupos E y F).</li> </ul> <p>Los pacientes con infección por VHC genotipo 1 se asignaron a los grupos A, C o E y los de genotipo 2 ó 3, a los grupos B, D o F.</p> <p>Tras una enmienda al protocolo, se añadieron 123 pacientes infectados por VHC genotipo 1, <i>naïve</i> a tratamiento o no, aleatorizados a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sofosbuvir y daclatasvir durante 12 semanas (82 pacientes <i>naïve</i>) (grupos G y H).</li> <li>- Sofosbuvir y daclatasvir durante 24 semanas (41 pacientes que han fracasado a un tratamiento previo con telaprevir o boceprevir) (grupos I y J).</li> </ul> <p>Los grupos G e I fueron tratados sin RBV, mientras que los grupos H y J, fueron tratados añadiendo RBV.</p> <p>Por tanto, hubo un total de 10 grupos de tratamiento experimentales (grupos A-J).</p>
<b>VARIABLES EVALUADAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal).</li> <li>- EA graves, abandonos por EA y alteraciones grado 3 ó 4 en parámetros analíticos.</li> <li>- RVS durante el tratamiento y a las 4 y 24 semanas de finalizar el tratamiento.</li> </ul>
<b>Descripción del tipo de análisis</b>	Análisis por intención de tratar modificado.
<b>Criterios de inclusión</b>	Edad entre 18 y 70 años, infección crónica por VHC genotipo 1, 2 ó 3 con un nivel de ARN-VHC ≥ 100.000UI/ml y <i>naïve</i> a tratamiento o que hubiesen fracasado a un tratamiento previo con telaprevir o boceprevir.

<b>Criterios de exclusión</b>	Pacientes que han abandonado el tratamiento con boceprevir o telaprevir debido a EA, cirrosis, enfermedad hepática diferente a HCC, descompensación hepática previa, coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o hepatitis B, historia de hemofilia, Torsade de pointes, enfermedad gastrointestinal, cirugía o enfermedad cardíaca grave, cáncer actual o en los últimos 5 años, transfusión sanguínea el mes previo, dificultad de acceso venoso, o cualquier condición médica, social y/o psiquiátrica que pueda interferir en el cumplimiento del protocolo a juicio del investigador.
-------------------------------	---

**Tabla 5. Características basales de los pacientes incluidos en el ensayo AI444-040.**

Parámetro	Genotipo 2 ó 3			Genotipo 1						Tratados previamente (n=41)	
	Naïve (n=44)			Naïve (n=126)							
	Grupo B (n=16) SOF lead-in +DCV 24 semanas	Grupo D (n=14) DCV+SOF 24 semanas	Grupo F (n=14) DCA+SOF +RBV 24 semanas	Grupo A (n=15) SOF lead-in+DCV 24 semanas	Grupo C (n=14) DCV+SOF 24 semanas	Grupo E (n=15) DCV+SOF +RBV 24 semanas	Grupo G (n=41) DCV+SOF 12 semanas	Grupo H (n=41) DCV+SOF +RBV 12 semanas	Grupo I (n=21) DCV+SOF 24 semanas	Grupo J (n=20) DCV+SOF +RBV 24 semanas	
Edad media (años)	51	50	52	56	54	54	55	54	59	57	
Varones (%)	69	43	36	47	64	47	49	51	62	60	
Raza (%):											
- Blanca	100	71	86	73	79	80	80	80	90	90	
- Negra	0	14	0	27	21	13	12	17	10	5	
- Otras	0	14	14	0	0	7	7	2	0	5	
ARN-VHC basal (log <sub>10</sub> UI/ml)	6.5±0.7	6.8±0.7	6.6±0.6	6.5±0.5	6.6±0.3	6.7±0.6	6.2±0.5	6.4±0.6	6.3±0.4	6.3±0.4	
Genotipo VHC (%):											
- 1a	0	0	0	73	71	73	83	80	76	85	
- 1b	0	0	0	27	29	27	17	20	24	15	
- 2	56	57	64	0	0	0	0	0	0	0	
- 3	44	43	36	0	0	0	0	0	0	0	
IL28B genotipo CC (%)	50	36	50	27	57	27	22	37	5	0	
*Grado de fibrosis (%):											
- F0 ó F1	38	43	43	27	43	40	37	32	10	15	
- F2 ó F3	44	50	43	53	50	40	46	54	67	55	
- F4	19	7	14	20	7	13	15	12	14	30	

\* La puntuación METAVIR se obtuvo a partir de la puntuación en el FibroTest (prueba diagnóstica no invasiva validada). En los pacientes con fibrosis F4 se verificó ausencia de cirrosis mediante biopsia hepática.

**Tabla 6. Características basales de los pacientes pretratados con boceprevir o telaprevir (Grupos I y J del ensayo AI444-040).**

	Grupo I Daclatasvir + Sofosbuvir (n=21)	Grupo J Daclatasvir + Sofosbuvir + RBV (n=20)
<b>Tratamiento previo, n (%)<sup>a</sup>:</b>		
- Telaprevir	15 (71)	18 (90)
- Boceprevir	7 (33)	2 (10)
<b>Tipo de fracaso previo, n (%)<sup>b</sup>:</b>		
- Rebrote	7 (33)	8 (40)
- Recaída	10 (48) <sup>b</sup>	3 (15)
- Sin respuesta	5 (24) <sup>b</sup>	9(45)
<b>Semanas desde el final del tratamiento previo</b>	152	71
<sup>a</sup> 1 paciente del grupo I había sido tratado con boceprevir y telaprevir.		
<sup>b</sup> 1 paciente del grupo I había recaído tras el tratamiento con boceprevir y, posteriormente, no mostró respuesta a telaprevir.		

Tabla 7. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico AI444-040.

RVS	Genotipo 2 ó 3			Genotipo 1						
	Naïve (n=44)			Naïve (n=126)					Tratados previamente (n=41)	
	Grupo B (n=16) SOF lead-in +DCV 24 semanas	Grupo D (n=14) DCV+SOF 24 semanas	Grupo F (n=14) DCA+SOF +RBV 24 semanas	Grupo A (n=15) SOF lead- in+DCV 24 semanas	Grupo C (n=14) DCV+SOF 24 semanas	Grupo E (n=15) DCV+SOF +RBV 24 semanas	Grupo G (n=41) DCV+SOF 12 semanas	Grupo H (n=41) DCV+SOF +RBV 12 semanas	Grupo I (n=21) DCV+SOF 24 semanas	Grupo J (n=20) DCV+SOF +RBV 24 semanas
<b>4 semanas tras el tratamiento, n (%)</b>										
- ARN VHC <25UI/ml	14 (88) <sup>a</sup>	14 (100)	12 (86) <sup>b c</sup>	15 (100)	14 (100)	15 (100)	40 (98) <sup>d</sup>	39 (95) <sup>d e</sup>	21 (100)	20 (100)
- ARN VHC indetectable	14 (88) <sup>a</sup>	14 (100)	11 (79) <sup>b c</sup>	15 (100)	14 (100)	15 (100)	40 (98) <sup>d</sup>	39 (95) <sup>d e</sup>	21 (100)	19 (95)
<b>12 semanas tras el tratamiento, n (%)</b>										
- ARN VHC <25UI/ml	14 (88)	14 (100)	12 (86) <sup>c</sup>	15 (100)	14 (100)	15 (100)	41 (100)	39 (95) <sup>f</sup>	21 (100)	19 (95) <sup>g</sup>
- ARN VHC indetectable	14 (88)	13 (93)	12 (86) <sup>c</sup>	15 (100)	14 (100)	15 (100)	41 (100)	39 (95) <sup>f</sup>	21 (100)	19 (95) <sup>g</sup>
<b>24 semanas tras el tratamiento, n (%)</b>										
- ARN VHC <25UI/ml	14 (88)	14 (100)	13 (93)	14 (93) <sup>h</sup>	14 (100)	15 (100)	39 (95) <sup>i</sup>	38 (93) <sup>j</sup>	-	-
- ARN VHC indetectable	14 (88)	14 (100)	13 (93)	14 (93) <sup>h</sup>	14 (100)	15 (100)	39 (95) <sup>i</sup>	38 (93) <sup>j</sup>	-	-

<sup>a</sup> 1 recaída

<sup>b</sup> 1 paciente perdido durante el seguimiento

<sup>c</sup> Pérdida del nivel de ARN-VHC en 1 paciente, que posteriormente consiguió RVS24.

<sup>d</sup> Pérdida del nivel de ARN-VHC en 1 paciente, que posteriormente consiguió RVS12.

<sup>e</sup> 1 paciente con ARN-VHC de 54IU/ml (no confirmado) en la semana 4 post-tratamiento, que posteriormente consiguió RVS12.

<sup>f</sup> Pérdida del nivel de ARN-VHC en 1 paciente, que posteriormente consiguió RVS24 y 1 paciente perdido durante el seguimiento.

<sup>g</sup> Pérdida del nivel de ARN-VHC en 1 paciente, que posteriormente consiguió RVS24.

<sup>h</sup> 1 paciente que recae en la semana 24 del seguimiento, posiblemente reinfectado.

<sup>i</sup> Pérdida del nivel de ARN-VHC en 2 pacientes, ambos posteriormente consiguieron RVS36.

<sup>j</sup> Pérdida del nivel de ARN-VHC en 2 pacientes, que posteriormente consiguió RVS36 y 1 paciente perdido durante el seguimiento.

Además de la recaída virológica confirmada en un paciente infectado por genotipo 3, hubo otro paciente del mismo grupo que sufrió rebrote en las semanas 8 y 10.

En global, el 91% de los pacientes *naïve* infectados por VHC genotipos 2 ó 3 (grupos B+D+F), consigue RVS12 y el 93%, RVS24. Según genotipo, 25/26 (92%) de los pacientes infectados con genotipo 2 alcanzaron RVS12 y 16/18 (89%) de los pacientes con genotipo 3.

El 98% de los pacientes *naïve* infectados por VHC genotipo 1 (grupos A+C+E+G+H) consigue RVS12 (100% de los pacientes tratados durante 24 semanas y 98% de los pacientes tratados durante 12 semanas) y el 95%, RVS24.

Tabla 8. Principales resultados de seguridad del ensayo clínico AI444-040.

Eventos adversos	Naïve					Tratados previamente	
	24 semanas			12 semanas		24 semanas	
	Grupo A y B (n=31)	Grupo C y D (n=28)	Grupo E y F (n=29)	Grupo G (n=41)	Grupo H (n=41)	Grupo I (n=21)	Grupo J (n=20)
<b>Cualquier EA</b>	25 (81)	26 (93)	26 (90)	38 (93)	39 (93)	16 (76)	20 (100)
<b>EA ocurridos en ≥25% del total de pacientes</b>							
- Fatiga	9 (29)	14 (50)	9 (31)	16 (39)	15 (37)	6 (29)	9 (45)
- Dolor de cabeza	5 (16)	8 (29)	11(38)	14 (34)	9 (22)	7 (33)	7 (35)
- Nauseas	5 (16)	9 (32)	9 (31)	8 (20)	8 (20)	0	2 (10)
<b>EA grado 3 ó 4</b>	0	2 (7)	2 (7)	1 (2)	1 (2)	0	1 (5)
<b>Abandonos debidos a EA<sup>a</sup></b>	0	1 (4)	1 (3)	0	0	0	0
<b>EA graves<sup>b</sup></b>	2 (6)	4 (14)	2 (7)	1 (2)	0	0	1 (5)
<b>Alteraciones en parámetros analíticos ocurridas en ≥3 pacientes</b>							
- Fósforo<2.0 mg/dl	0	1 (4)	1 (3)	0	3 (7)	0	0
- Glucosa >250mg/dl (en ayunas)	0	1 (4)	1 (3)	1 (2)	0	1 (5)	0
- Glucosa >250mg/dl	0	0	1 (5)	0	0	1 (5)	1 (5)

<sup>a</sup> Fibromialgia e ictus.  
<sup>b</sup> Gastroenteritis, colitis, ictus, insuficiencia renal aguda, fractura de antebrazo, ansiedad, dolor pleurítico, dolor abdominal, dolor suprapúbico, cáncer de mama.

La disminución media en el nivel de hemoglobina (Hb) asociada a regímenes con RBV vs sin RBV fue de 2.2 g/dL vs 0.3 g/dL tras 24 semanas de tratamiento y de 2.8 g/dl vs 0.9 g/dl tras 12 semanas de tratamiento.

Calidad metodológica del ensayo:

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

**Ensayo clínico AI444-042 (no publicado)<sup>1</sup>**

**Tabla 9. Principales características del ensayo clínico AI444-042.**

<b>Estudio</b>	Daclatasvir en combinación con PEG y RBV en pacientes <i>naïve</i> con infección crónica por VHC genotipo 4.
<b>Diseño</b>	Fase III, multicéntrico, aleatorizado (proporción 2:1), doble ciego. Aleatorización estratificada por genotipo IL28B (CC/no CC) y presencia de cirrosis.
<b>Duración</b>	Fechas de inicio y fin del estudio: diciembre de 2011 hasta enero de 2014. Seguimiento hasta la semana 72.
<b>Grupo tratamiento (n=82)</b>	- Daclatasvir (60 mg/día) + RBV (<75 kg: 1000 mg/día, ≥75 kg: 1200 mg/día) + PEG (180 mcg/semana) durante 24 semanas en pacientes con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12. En pacientes que no alcancen respuesta temprana se mantienen otras 24 semanas de PEG + RBV.
<b>Grupo control (n=42)</b>	- Placebo + RBV (<75 kg: 1000 mg/día, ≥75 kg: 1200 mg/día) + PEG (180 mcg/semana) durante 48 semanas.
<b>VARIABLES EVALUADAS</b>	- RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal). - EA graves y abandonos por EA. - Respuesta temprana y respuesta al final del tratamiento en pacientes con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12.
<b>Descripción del tipo de análisis</b>	Análisis por intención de tratar modificado.
<b>Criterios de inclusión</b>	Edad ≥18 años, infección crónica por VHC genotipo 4 con un nivel de ARN-VHC ≥10.000UI/ml y <i>naïve</i> a tratamiento.
<b>Criterios de exclusión</b>	Enfermedad hepática descompensada, carcinoma hepatocelular, coinfección por VIH o hepatitis B.
<b>Características basales (grupo tratamiento vs grupo control)</b>	Edad media: 48 vs 48 años. Varones: 74% vs 69%. Blancos (73 vs 86%), negros (22 vs 12%), otros (5 vs 2%). Nivel de ARN-VHC basal ≥ 800.000UI/ml: 48% vs 38%. IL28B genotipo CC (27% vs 21%), CT (49% vs 64%) y TT (24% vs 14%). Cirrosis compensada: 11% vs 9%.

**Tabla 10. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico AI444-042.**

	Daclatasvir + RBV + PEG (24-48 semanas) (n=82)	RBV + PEG (48 semanas) (n=42)
<b>RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento, n (%)</b>	67/82 (82)	18/42 (43)
- No cirrótico	56/69 (81) <sup>a</sup>	17/38 (45)
- Cirrótico	7/9 (78) <sup>a</sup>	1/4 (25)
<b>ARN-VHC indetectable al final del tratamiento, n (%)</b>	74 (90)	27 (64)
<b>Fracaso virológico durante el tratamiento, n (%)<sup>b</sup></b>	8 (10)	15 (36)
<b>Recaída en pacientes con ARN-VHC&lt;LIdC al final del tratamiento n, (%)</b>	2/74 (3)	8/27 (30)
<sup>a</sup> El estado de cirrosis no fue notificado en 4 pacientes del grupo de daclatasvir+PEG+RBV. <sup>b</sup> El fracaso virológico durante el tratamiento incluye: rebrote, pacientes que cumplieron el criterio de parada del tratamiento definido en el protocolo, y pacientes cuyos datos faltaban o con ARN-VHC detectable al final del tratamiento.		

La superioridad de daclatasvir frente a placebo fue estadísticamente significativa y consistente independientemente del genotipo de IL28B. En cuanto a pacientes con cirrosis, 7 de los 9 pacientes cirróticos tratados con daclatasvir alcanzaron RVS12 frente a 1 de 4 del grupo placebo.

En el grupo de daclatasvir asociado a PEG y RBV, 55/82 pacientes (67%) consiguió respuesta temprana, por lo que fueron tratados sólo durante 24 semanas. De éstos, el 94% consiguió RVS. En los 27 pacientes que no consiguieron respuesta temprana, la tasa de RVS fue del 56%.

Calidad metodológica del ensayo:

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

**Fortalezas y limitaciones de la evidencia**

El ensayo pivotal AI444-040 fue diseñado originalmente para seleccionar el régimen y la duración del tratamiento basado en daclatasvir. La comparación se ha realizado entre dos duraciones diferentes de la asociación de daclatasvir y sofosbuvir (12 vs 24 semanas) en pacientes *naïve* con infección por genotipo 1. También evalúa dicha asociación según se añada RBV o no al tratamiento, y según se siga un período de *lead-in* con sofosbuvir o no, en genotipos 1, 2 y 3. Finalmente se obtiene un diseño de estudio relativamente complejo (10 grupos de tratamiento), en el que no hay grupo control basado en el tratamiento estándar, por lo que no se pueden extraer conclusiones firmes en cuanto a eficacia y seguridad comparadas.

Por otro lado, el tamaño muestral no permite establecer con seguridad la duración más adecuada en el tratamiento de los pacientes *naïve* con genotipo 1, ni el efecto de la adición de RBV sobre las variables de eficacia.

Respecto a la variable principal utilizada, la RVS a las 24 semanas ha demostrado asociarse con curación definitiva de la infección por VHC en el 99% de los casos<sup>17</sup>. El uso de la RVS a las 12 semanas después de finalizar el tratamiento ha sido también aceptado por las agencias reguladoras como variable principal, dado que su concordancia con la RVS a las 24 semanas es del 99%<sup>18</sup>.

La validez externa del ensayo queda limitada, en parte, por la exhaustiva selección de pacientes, con un elevado número de criterios de exclusión, destacando: cirrosis, coinfección por VIH o historia de descompensación hepática previa. Además el tamaño muestral de pacientes infectados con genotipos virales 2 y 3 es bajo (únicamente 26 pacientes infectados por VHC genotipo 2 y 18 por genotipo 3) y todos fueron *naïve* a tratamiento. Sin embargo, en el grupo de pacientes infectados por VHC genotipo 1, hay que destacar que, se incluyeron pacientes con fracaso previo a triple terapia con boceprevir o telaprevir, de los cuales, el 80% estaba infectado por el subtipo viral 1a y el 98% presentaba IL28B genotipo no-CC. Por tanto, la validez externa en estos pacientes queda suficientemente demostrada.

El ensayo AI444-042 es un ensayo fase III, doble ciego que compara daclatasvir asociado a PEG y RBV frente al tratamiento estándar en los pacientes infectados por VHC genotipo 4 (PEG y RBV), por lo que el comparador y el diseño son adecuados. Es destacable la inclusión de pacientes con ARN-VHC $\geq$ 10.000UI/ml, existiendo una alta proporción de pacientes con nivel basal de ARN-VHC $<$ 800.000 UI/ml que, aunque no beneficia al grupo de tratamiento, hay que tenerlo en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Por otro lado, hay que tener en cuenta también que la tasa de RVS obtenida en los pacientes del grupo con tratamiento estándar es de las más bajas encontradas en la bibliografía en genotipo 4 (43-70% de RVS)<sup>19</sup>.

**Tabla 11. Aplicabilidad de la evidencia.**

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
<b>Población</b>	En el ensayo AI444-040, se excluyeron pacientes cirróticos y coinfectados con VIH. En el ensayo AI444-042, se excluyeron pacientes coinfectados con VIH.
<b>Intervención</b>	En los ensayos pivotaes se ha estudiado el régimen de daclatasvir asociado a sofosbuvir (con y sin RBV) en pacientes con genotipos 1, 2, y 3 y asociado a PEG/RBV en pacientes con genotipo 4. Sin embargo, la indicación incluye también el régimen sofosbuvir+daclatasvir para pacientes con genotipo 4.
<b>Comparadores</b>	En el ensayo AI444-040 no se ha usado comparador, por lo que no se disponen de resultados de eficacia y seguridad comparadas de daclatasvir+sofosbuvir frente a terapia estándar. En el ensayo AI444-042 sí se ha empleado terapia estándar como comparador.
<b>Resultados</b>	Los resultados medidos y los tiempos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes.
<b>Entorno</b>	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

## 5. Puntos clave

El tratamiento con daclatasvir y sofosbuvir en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1, incluyendo pacientes *naïve* y pretratados con triple terapia con boceprevir o telaprevir, consigue una alta tasa de RVS (nivel de evidencia científica 1-).

El tratamiento con daclatasvir y sofosbuvir en pacientes *naïve* con infección crónica por VHC genotipo 1, durante 12 y 24 semanas, consigue tasas de RVS muy similares (nivel de evidencia científica 1-).

El tratamiento con daclatasvir y sofosbuvir durante 24 semanas en pacientes que han presentado rebrote, recaída o ausencia de respuesta durante la triple terapia con boceprevir o telaprevir, independientemente del subtipo viral, la raza y el genotipo de IL28B, consigue una elevada tasa de RVS (nivel de evidencia científica 1-).

El tratamiento con daclatasvir y sofosbuvir en pacientes *naïve* con infección crónica por VHC genotipo 2 y 3 durante 24 semanas consigue una alta tasa de RVS (nivel de evidencia científica 1-). Sin embargo, estos resultados provienen de una muestra de pacientes demasiado pequeña como para confirmar la eficacia en estos grupos.

La fase *lead-in* en el tratamiento de daclatasvir y sofosbuvir no tiene ninguna repercusión. La adición de RBV a dicho régimen no se traduce en un aumento de eficacia y sí en una disminución en el nivel de Hb (nivel de evidencia científica 1-). Sin embargo, el pequeño tamaño muestral no permite establecer conclusiones sólidas respecto a la influencia de RBV en el alcance de RVS.

El régimen daclatasvir, PEG y RBV ha demostrado ser más eficaz que la biterapia en pacientes con HCC genotipo 4. Con la información disponible, en este ensayo no se ha podido valorar la calidad de la evidencia.

La tasa de eventos adversos graves en el ensayo AI444-040 fue del 5%. Los eventos adversos más frecuentes fueron: fatiga, náuseas y dolor de cabeza (nivel de evidencia científica 1-).

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

## 6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Daklinza® (daclatasvir) [Internet]. Londres: EMA; 15/09/2014 [consultado 16.09.2014]. EMA/CHMP/419836/2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003768/WC500172849.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003768/WC500172849.pdf)
2. Bacon B, Gordon S, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeumen S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364:1207-17.
3. European Medicines Agency (EMA). Incivo telaprevir. Assessment report [Internet]. Londres: EMA; 19/03/2012 [consultado 23.04.2014]. Incivo -EMA/H/C/002313 -II/0002. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002313/WC500115532.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf)
4. Gonzalez SA, Keeffe EB. IL-28B As a predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterol Hepatol (NY). 2011;7:366-73.
5. European Association for Study of Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014;60:392-420.
6. European Medicines Agency (EMA). Sovaldi sofosbuvir. Assessment report [Internet]. Londres: EMA; 05/02/2014 [consultado 02.04.2014]. Sovaldi - EMA/CHMP/688774/2013. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002798/WC500160600.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf)
7. European Medicines Agency (EMA). Olysio simeprevir. Assessment report [Internet]. Londres: EMA; 04/06/2014 [consultado 31.07.2014]. Olysio - EMA/CHMP/285947/2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002798/WC500160600.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf)
8. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Resumen de evidencia de eficacia y seguridad de sofosbuvir en pacientes con hepatitis C crónica en espera de trasplante hepático [Internet]. Sevilla: AETSA; 2014 [consultado 13.09.2014]. URL: <http://www-csalud.dmsas.sda.sas.juntaandalucia.es/contenidos/nuevaaetsa/up/Resumen%20Evidencias%20E%20y%20S%20Sofosbuvir%20EN%20ESPERA%20TRANSPLANTE.pdf>
9. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Resumen de evidencia de eficacia y seguridad de sofosbuvir en pacientes con hepatitis C crónica trasplantados [Internet]. Sevilla: AETSA; 2014 [consultado 13.08.2014]. URL: <http://www-csalud.dmsas.sda.sas.juntaandalucia.es/contenidos/nuevaaetsa/up/Resumen%20Evidencias%20E%20y%20S%20Sofosbuvir%20TRASPLANTADOS.pdf>
10. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Resumen de evidencia de eficacia y seguridad de sofosbuvir en pacientes con hepatitis C crónica coinfectados por virus de la inmunodeficiencia humana [Internet]. Sevilla: AETSA; 2014 [consultado 13.08.2014]. URL: <http://www-csalud.dmsas.sda.sas.juntaandalucia.es/contenidos/nuevaaetsa/up/Resumen%20Evidencias%20E%20y%20S%20Sofosbuvir%20COINFECTADOS.pdf>

11. Grupo de trabajo para la elaboración de criterios y recomendaciones de uso de los Agentes Antivirales Directos en pacientes con Hepatitis C crónica. Actualización de criterios de selección de Agentes Antivirales Directos para los pacientes con Hepatitis C crónica en situación clínica grave en el SSPA. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014.
12. Centro Cochrane Iberoamericano (trad). Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [actualizado 03.2011, consultado 10.10.2014]. URL: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
13. Horizong Scanning Centre. Daclatasvir and sofosbuvir (Sovaldi) with and without ribavirin for chronic hepatitis C infection [Internet]. Birmingham: Horizon Scanning Centre; 2014 [consultado 30.07.2014]. URL: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/daclatasvir-and-sofosbuvir-sovaldi-with-and-withou/>
14. Horizong Scanning Centre. Daclatasvir and asunaprevir for hepatitis C infection [Internet]. Birmingham: Horizon Scanning Centre; 2014 [consultado 30.07.2014]. URL: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/daclatasvir-and-asunaprevir-for-hepatitis-c-infect/>
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daclatasvir for treating chronic hepatitis C: Proposed Health Technology Appraisal [Internet]. Londres: NICE; 2014 [consultado 30.09.2014]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag487/documents/hepatitis-c-chronicdaclatasvir-id766-draft-scope-for-consultation-prereferral-june-20142>
16. Sulkowski M, Gardiner D, Rodríguez-Torres M, Rajender K, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211-21.
17. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology.* 2010;139:1593–1601.
18. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology.* 2010;51:1122–6.
19. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6: an international consensus report. *Liver Int.* 2010;30:342–55.
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburg: SIGN; 2014 [consultado 10.10.2014]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>

## 7. Anexos

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

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>12</sup>.

Ensayo clínico AI444-040<sup>16</sup>.

Dominios	Referencia: Sulkowski M et al, 2014.
Generación de la secuencia	Riesgo poco claro de sesgo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo poco claro de sesgo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones <sup>12</sup> .	

### Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN<sup>20</sup>.

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