

Sofosbuvir en pacientes *naïve* 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..... | 26 |
| 6. Referencias | 28 |
| 7. Anexos | 32 |

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

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

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

2. Descripción de la enfermedad

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

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

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

3. Tratamiento de referencia de la patología

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

En 2011, telaprevir y boceprevir fueron autorizados para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1. Ambos son agentes 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 segundos⁵.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

Metodología

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

Además, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y en la página web de la EMA, para localización del *European Public Assessment Report* (EPAR).

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

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

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

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

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane⁶ en los ensayos clínicos y el cuestionario TREND⁷ en los estudios no aleatorizados.

Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 23 de julio de 2014) un total de 48 artículos (15 en *The Cochrane Library*, 9 en CRD y 24 en MEDLINE).

Se identificaron los siguientes informes de tecnologías sanitarias:

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

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

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

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

- Un resumen de un informe de tecnologías emergentes en curso. “*Sofosbuvir for chronic hepatitis C infection (ID654)*”. Febrero 2014¹⁰.

Su publicación se prevé para mayo de 2015.

- Un informe del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*. “*Sofosbuvir- Benefit assesment according to §35a Social Code Book V*”. Abril 2014¹¹.

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

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

No se incluye en el presente informe por evaluar pacientes que no han respondido a una terapia previa, que no es la población que nos ocupa.

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

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

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

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

Por otra parte, en el NICE y en la CADTH (fecha de la búsqueda: 23 de julio de 2014) se localizaron:

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

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

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

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

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

Tabla 3. Principales ECA pivotaes.

| Genotipo | ECA |
|--|---|
| 1,4,5,6 | NEUTRINO (fase III) ¹⁸ - (a) ^{19,20} QUANTUM (fase II) ¹ |
| 2,3 | FISSION (fase III) ¹⁸ VALENCE (fase III) ^{21 (b)} POSITRON (fase III) ^{22 (b)} |
| <p>(a) Los ensayos ATOMIC y PROTON, ambos de fase II, son excluidos en este informe, ya que son estudios de selección de régimen y duración, para el posterior ensayo fase III NEUTRINO.</p> <p>(b) Los ensayos VALENCE y POSITRON incluyen tanto pacientes <i>naïve</i> como pretratados.</p> | |

- Informes de evaluación de tecnologías sanitarias

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

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

La agencia de evaluación ha considerado que no hay análisis adecuados para poder valorar dicho beneficio, salvo en el caso de pacientes *naïve* con VHC genotipo 2, que sí dispone de un estudio comparativo directo (FISSION). En este ECA abierto se comparan 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir y RBV frente a 24 semanas de PEG y RBV en pacientes *naïve* con HCC e infectados por VHC genotipos 2 y 3. Según IQWIG, sofosbuvir se administró acorde a la indicación autorizada para pacientes con genotipo 2, y por tanto, sólo estos resultados son evaluables para valorar su beneficio clínico. En genotipo 3, la ficha técnica especifica una duración de tratamiento de 24 semanas para la combinación de sofosbuvir y RBV, mientras que en el estudio FISSON la duración de tratamiento para pacientes con genotipo 3 fue de 12 semanas.

De aquí que IQWiG ha analizado únicamente los resultados obtenidos en el subgrupo de pacientes con VHC genotipo 2, concluyendo que no hay un beneficio añadido de sofosbuvir respecto a las variables “mortalidad de cualquier causa”, “calidad de vida”, “eventos adversos graves” y “abandonos por eventos adversos”, mientras que sí existe un beneficio añadido de sofosbuvir sobre la terapia estándar en cuanto a la variable “hepatocarcinoma”, valorada con la variable subrogada “RVS”.

Informe del NICE: “Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C”^{15,23}.

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

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

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

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

- El estándar actual de tratamiento se ha utilizado durante mucho tiempo en Reino Unido y empleado en muchos ensayos, por lo que no encuentra razonable el uso de controles históricos. El hecho de que la mayoría de ensayos siguiesen un diseño abierto lo atribuyen a la dificultad de mantener el ciego en los pacientes tratados con interferón.
- Únicamente ha habido un ensayo *head-to-head*, consistente con la problemática actual: el ensayo FISSION, realizado en pacientes *naïve*.
- El tratamiento con sofosbuvir y RBV es probable que consiga una mejor RVS en pacientes con genotipo 3 del VHC que el tratamiento estándar actual, pero sólo si se amplía la duración del tratamiento a 24 semanas. Así como, es probable que el tratamiento con sofosbuvir y RBV durante 12 semanas consiguiese una RVS en pacientes con genotipo 2 mejor que la conseguida con el estándar actual. Sin embargo, teniendo en cuenta las limitaciones de los diseños en los ensayos y el uso de controles históricos, NICE llegó a la conclusión de que existe una considerable incertidumbre en torno a la verdadera magnitud del beneficio de los regímenes basados en sofosbuvir en comparación con la terapia estándar.
- En el ensayo NEUTRINO, los pacientes con genotipo 1, 4, 5 ó 6 que recibieron sofosbuvir más PEG y RBV alcanzaron una RVS a las 12 semanas después del tratamiento alta (91%) en comparación con la tasa del control histórico (60%) presentada por el fabricante.

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

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

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

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

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

Respecto al objetivo de este informe y, teniendo en cuenta que en el informe descrito sólo se incluyeron pacientes infectados por VHC genotipo 1, no se encontraron ensayos clínicos con una comparación directa entre los regímenes estudiados en pacientes *naïve*. De los 15 ensayos incluidos en la revisión sistemática, se incluyeron en el MA un total de 12^{20,24-34}, 1 de los cuales contenía sofosbuvir como intervención (ensayo clínico fase II PROTON²⁰, no incluido en este informe como ya se ha mencionado). El ensayo clínico NEUTRINO¹⁸, descrito a continuación, no fue incluido en el MA por ser de un solo brazo.

Las principales conclusiones obtenidas fueron que sofosbuvir más PEG y RBV con terapia guiada por la respuesta (seguida en el ensayo PROTON²⁰, y con una duración de tratamiento más larga de la autorizada) demostró una eficacia superior en términos de RVS, frente a PEG y RBV en las comparaciones directas e indirectas. En base a los resultados del MA, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los regímenes de AAD en cuanto a eficacia. No fue posible evaluar la eficacia comparativa de sofosbuvir según la posología autorizada debido a la falta de ECA que la empleasen.

Respecto a la seguridad, aunque pacientes *naïve* y pretratados fueron analizados por separado, los resultados en ambas poblaciones fueron similares. En base a evidencia directa e indirecta, el riesgo de anemia fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron boceprevir o telaprevir que en los pacientes con terapia estándar, no en simeprevir ni sofosbuvir frente a terapia estándar. El riesgo absoluto de anemia fue mayor para telaprevir o boceprevir frente a simeprevir, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística. El riesgo de depresión no pudo ser valorado comparativamente con sofosbuvir por falta de datos. Entre los pacientes *naïve*, telaprevir se asoció con un riesgo mayor estadísticamente significativo de rash frente a PEG y RBV en base a comparaciones directas, sin embargo, estas

diferencias no fueron estadísticamente significativas en el MA. No hay otras comparaciones que mostraran diferencias estadísticamente significativas para rash en pacientes *naïve*.

- Ensayos clínicos pivotaes

Genotipos 1, 4, 5, 6

Ensayo clínico NEUTRINO¹⁸

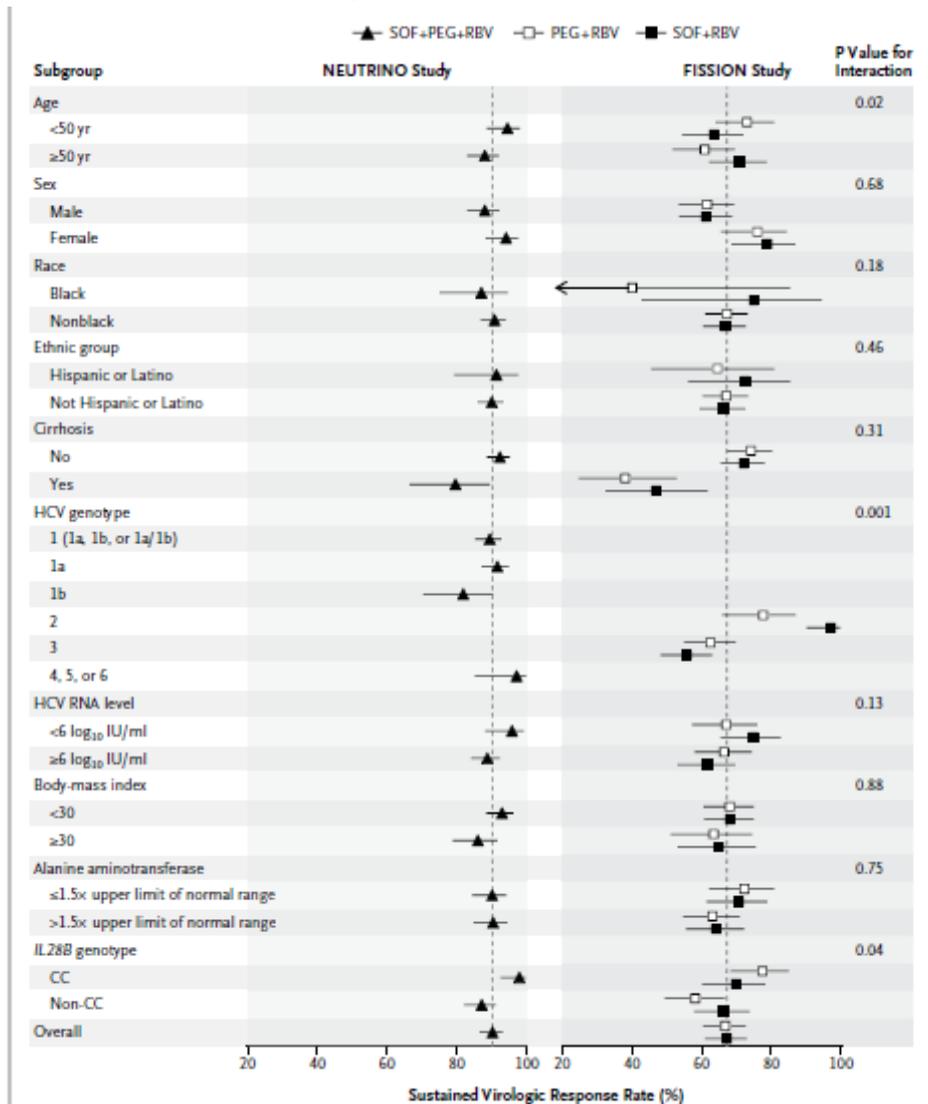
Tabla 4. Principales características del ensayo clínico NEUTRINO¹⁸.

| | |
|--|--|
| Estudio | Sofosbuvir en combinación con RBV y PEG alfa2a, administrado durante 12 semanas en pacientes <i>naïve</i> con infección por VHC genotipos 1, 4, 5 ó 6. |
| Diseño | Fase III, abierto, de un solo brazo. |
| Duración | Reclutamiento de pacientes: de Junio 2012 a Agosto 2012. Los pacientes se siguieron durante 24 semanas. |
| Hipótesis | Se determinó que el reclutamiento de 300 pacientes podría mostrar con una potencia del 90% que la RVS con el régimen con sofosbuvir sería mayor del 60%. |
| Grupo tratamiento (n=327) | Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV (<75 kg: 1000 mg/día, ≥75 kg: 1200 mg/día) + PEG (180 mcg/semana) durante 12 semanas. |
| Variables evaluadas | <ul style="list-style-type: none"> - RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal). - Seguridad y tolerabilidad. - RVS a las 4 y a las 24 semanas de finalizar el tratamiento. - Cantidad de ARN circulante del VHC. - Caracterización de la resistencia viral. |
| Descripción del tipo de análisis | Se estableció el nivel de significación estadística en 0.05. Se llevó a cabo una regresión logística multivariante para analizar la relación entre la RVS y varios factores demográficos y características basales. |
| Criterios de inclusión | Pacientes ≥18 años, con VHC genotipos 1, 4, 5, ó 6, <i>naïve</i> al tratamiento, con niveles séricos de ARN VHC ≥10.000 UI/ml durante el <i>screening</i> , con determinación cirrótica, que no han recibido tratamiento con un fármaco en investigación en los 30 días previos a la inclusión y que usen medidas anticonceptivas seguras en el caso de mujeres en edad fértil. |
| Criterios de exclusión | Exposición previa a un agente antiviral directo inhibidor de la NS5B polimerasa, mujeres embarazadas o en período de lactancia u hombres con mujeres embarazadas, historia previa o actual de descompensación hepática, infección por hepatitis B o virus de la inmunodeficiencia humana, historia de enfermedad que pueda influir en el tratamiento o en la adherencia al protocolo, y excesiva ingesta de alcohol o abuso de drogas. |
| Características basales (grupo tratamiento) | <p>Edad media: 52 años. Índice de masa corporal medio: 29 kg/m². Varones: 64%. Blancos (79%), negros (17%), hispanos o latinos (14%) asiáticos (2%) y otros (3%). VHC genotipo 1a (69%), 1b (20%), 4 (9%), 5 (<1%) y 6 (2%). Nivel de ARN-VHC basal > 800.000UI/ml: 82%. IL28B genotipo CC (29%), CT (55%) y TT (16%). Cirrosis: 17%.</p> |

Tabla 5. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico NEUTRINO¹⁸.

| Variable | Sofosbuvir+PEG+RBV durante 12 semanas (n= 327) |
|---|--|
| RVS (ARN VHC<25 IU/ml), n (%) | |
| - A las 4 semanas de finalizar el tratamiento. | 302/327 (92) |
| - A las 12 semanas de finalizar el tratamiento. | 295/327 (90) |
| Rebote viral durante el tratamiento, n (%) | 0 |
| Recaída en pacientes con ARN VHC<25 IU/ml al final del tratamiento, n (%) | |
| Pacientes que completaron el tratamiento | 25/320 (8) |
| Pacientes que no completaron el tratamiento | 3/6 (50) |

Figura 1. RVS12 en función del subgrupo y las características basales.



La tasa de RVS12 no fue muy diferente en función del genotipo: 89% para genotipo 1 (genotipo 1a: 92% y genotipo 1b: 82%) y 96% para genotipo 4. El único paciente con genotipo 5 y los seis pacientes con genotipo 6 consiguieron RVS12.

El análisis multivariante mediante regresión logística puso de manifiesto que la cirrosis y que el genotipo IL28B no CC estaban fuertemente asociados con una respuesta menor. La tasa de RVS fue del 92% en pacientes sin cirrosis y del 80% en pacientes cirróticos. El 98% de los pacientes con genotipo IL28B CC presentaron RVS, en comparación con el 87% de aquellos con genotipo IL28B no CC.

Tabla 6. Principales resultados de seguridad del ensayo clínico NEUTRINO¹⁸.

| Eventos | Sofosbuvir+PEG+RBV durante 12 semanas (n= 327) |
|---|---|
| Abandonos por EA, n(%) | 5 (2) |
| EA grave durante el tratamiento, n (%) | 4(1) |
| Cualquier EA, n (%) | 310 (95) |
| Eventos adversos frecuentes, n (%) | |
| - Fatiga | 192 (59) |
| - Dolor de cabeza | 118 (36) |
| - Náuseas | 112 (34) |
| - Insomnio | 81 (25) |
| - Anemia | 68 (21) |
| - Disminución del apetito | 58 (18) |
| - Síndrome tipo influenza | 51 (16) |
| - Escalofríos | 54 (17) |
| - Pirexia | 58 (18) |
| - Rash | 59 (18) |
| - Diarrea | 38 (12) |
| - Prurito | 54 (17) |
| - Mialgia | 45 (14) |
| - Irritabilidad | 42 (13) |
| - Neutropenia | 54 (17) |
| Eventos hematológicos, n (%) | |
| Disminución del nivel de hemoglobina: | |
| - <10 g/dl | 74 (23) |
| - <8,5 g/dl | 8 (2) |
| Disminución del recuento linfocitario: | |
| - 350-500/mm ³ | 17 (5) |
| - <350/mm ³ | 0 |
| Disminución del recuento de neutrófilos: | |
| - 500-750/mm ³ | 49 (15) |
| - <500/mm ³ | 17 (5) |
| Recuento plaquetario<50.000/mm ³ | 1 (<1) |
| Disminución del recuento de células blancas | |
| - 1000-1500/mm ³ | 18 (6) |
| - <1000/mm ³ | 0 |

Calidad metodológica del ensayo:

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

Ensayo clínico QUANTUM¹

Este estudio fue diseñado originalmente para evaluar diferentes regímenes de GS-0938. Sin embargo, debido a la hepatotoxicidad relacionada con este compuesto, todos los brazos que contenían GS-0938, se interrumpieron. Este ensayo no ha sido publicado. A continuación se presentan sus resultados principales, extraídos del EPAR¹.

Tabla 7. Principales características del ensayo clínico QUANTUM¹.

| | |
|-------------------------------|--|
| Estudio | Estudio para evaluar la eficacia y seguridad de distintos regímenes de sofosbuvir, GS-0938 y RBV en pacientes con hepatitis C crónica. |
| Diseño | Fase II, aleatorizado, doble ciego. |
| Duración | Fecha de inicio y fin del estudio: septiembre 2011 a mayo 2013. |
| Grupos de tratamiento | <ul style="list-style-type: none"> - Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV (<75 kg: 1000 mg/día, ≥75 kg: 1200 mg/día) 12 semanas (n=19). - Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV (<75 kg: 1000 mg/día, ≥75 kg: 1200 mg/día) 24 semanas (n=19). - GS-0938 (300mg/día) 24 semanas. - GS-0938 (300mg/día) + sofosbuvir (400 mg/día) 24 semanas. - Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV (<75 kg: 1000 mg/día, ≥75 kg: 1200 mg/día)+ GS-0938 (300mg/día) 24 semanas. - Grupo de retratamiento: los pacientes incluidos en los brazos con GS-0938 sufrieron hepatotoxicidad, por lo que todos pasaron a recibir sofosbuvir (400 mg/día) + RBV (<75 kg: 1000 mg/día, ≥75 kg: 1200 mg/día) durante 24 semanas. - Placebo |
| VARIABLES EVALUADAS | <ul style="list-style-type: none"> - RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal). - Seguridad y tolerabilidad. - RVS a las 4 y a las 24 semanas de finalizar el tratamiento. - Cambios en el nivel de VHC-ARN. - Porcentaje de pacientes con VHC-ARN<límite inferior de cuantificación (LIdC). - Porcentaje de pacientes con normalización del nivel de alanino aminotrasferasa. - Porcentaje de pacientes que desarrollan resistencia a sofosbuvir. |
| Criterios de inclusión | Infección crónica por VHC, <i>naïve</i> a todos los tratamientos antivirales para VHC, infección por cualquier genotipo de VHC, pacientes sanos. |
| Criterios de exclusión | Tests positivos para HBsAg, anti-HBc IgM Ab, or anti-HIV Ab, historia de enfermedad hepática grave o historial médico que el investigador considere no apta para el estudio. |

Principales resultados de eficacia del ensayo clínico QUANTUM¹

En el estudio QUANTUM se evaluaron, entre otros regímenes, 12 y 24 semanas de tratamiento con sofosbuvir y RBV. El régimen de 12 semanas de sofosbuvir y RBV fue tan eficaz como el de 24 semanas en conseguir RVS a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento: 53% (10/19) vs 47,0% (9/19), respectivamente, en sujetos con genotipo 1 del VHC.

Calidad metodológica del ensayo:

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

Genotipos 2, 3

Ensayo clínico FISSION¹⁸.

Tabla 8. Principales características del ensayo clínico FISSION¹⁸.

| | |
|---|---|
| Estudio | Estudio fase III de sofosbuvir y RBV. |
| Diseño | Fase III, randomizado, abierto y con control activo. Los pacientes fueron estratificados en función del genotipo (2 ó 3), nivel de ARN VHC (<6 log ₁₀ IU/ml o ≥6 log ₁₀ IU/ml) y presencia de cirrosis. |
| Duración | Reclutamiento de pacientes: de Diciembre 2011 a Mayo 2012. Los pacientes se siguieron durante 24 semanas. |
| Hipótesis | Se determinó que una muestra de 250 pacientes en cada grupo de estudio podría proporcionar una potencia de más del 95% para establecer la no inferioridad de sofosbuvir+RBV frente a RBV+PEG. La ausencia de inferioridad se pondría de manifiesto si el límite inferior del intervalo de confianza para la diferencia fuera mayor del -15%. |
| Grupo tratamiento (n=256) | Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV (<75 kg: 1000 mg/día, ≥75 kg: 1200 mg/día) durante 12 semanas. |
| Grupo control (n=243) | RBV (800 mg/día) + PEG (180 mcg/semana) durante 24 semanas. |
| Variables evaluadas | - RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal). - Seguridad y tolerabilidad. - RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento. - Cantidad de ARN circulante del VHC. - Tasa de fracaso virológico. - Tasa de recaída. |
| Descripción del tipo de análisis | Se estableció el nivel de significación estadística en 0.05. Se llevó a cabo una regresión logística multivariante para analizar la relación entre la RVS y varios factores demográficos y características basales. |
| Criterios de inclusión | Pacientes con infección por VHC genotipos 2 ó 3 y <i>naïve</i> al tratamiento. |

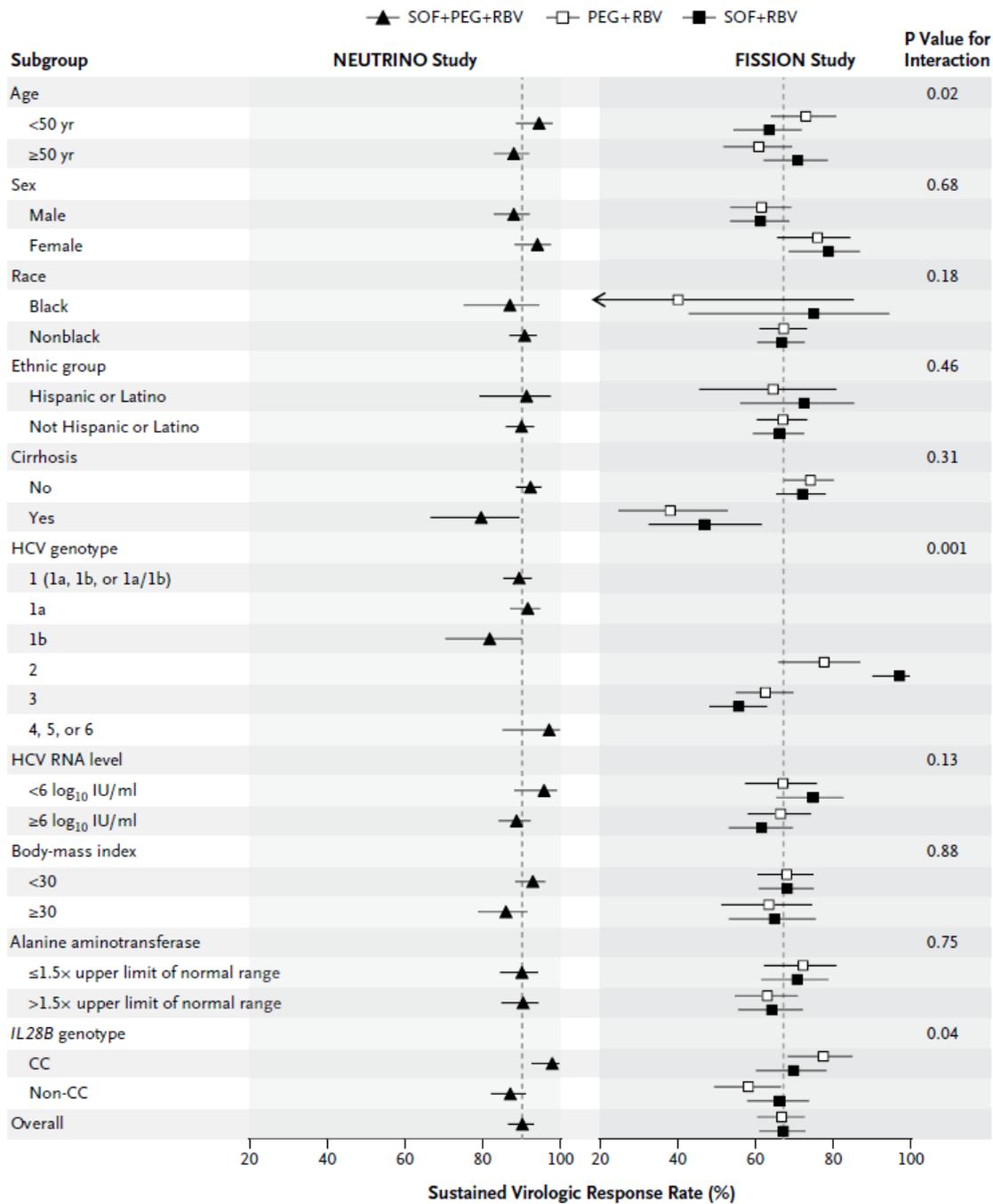
| | |
|---|--|
| Criterios de exclusión | Tests positivos para HBsAg, anti-HBc IgM Ab, or anti-HIV Ab, historia de enfermedad hepática grave o descompensada, historia o evidencia actual de enfermedad psiquiátrica, alteración inmunológica, hemoglobinopatía, enfermedad cardíaca/pulmonar u otras enfermedades que hacen que el sujeto no sea apto para el estudio y participación en otro ensayo clínico en los 3 meses previos. |
| Características basales (grupo tratamiento vs grupo control) | Edad media: 48 años en ambos grupos. Índice de masa corporal medio: 28 kg/m ² en ambos grupos. Varones: 67 vs 64%. Blancos (87% en ambos grupos), negros (5 vs 2%), hispanos o latinos (16 vs 13%) asiáticos (5 vs 6%) y otros (3 vs 5%). VHC genotipo 2 (27 vs 28%), genotipo 3 (71 vs 72%). Nivel de ARN-VHC basal > 800.000UI/ml: 57 vs 65%. IL28B genotipo CC (42 vs 44%), CT (47 vs 40%) y TT (10 vs 16%). Cirrosis: 20 vs 21%. |

Tabla 9. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico FISSION¹⁸.

| Variable | Sofosbuvir+ RBV durante 12 semanas (n=253) ^(a) | PEG+RBV durante 24 semanas (n=243) |
|--|---|------------------------------------|
| RVS (ARN VHC <25 IU/ml), n (%) | | |
| - A las 4 semanas de finalizar el tratamiento. | 187/253 (74) | 181/243 (74) |
| - A las 12 semanas de finalizar el tratamiento. | 170/253 (67) | 162/243 (67) |
| Rebote viral durante el tratamiento, n (%) | 1 (<1) | 18 (7) |
| Recaída en pacientes con ARN VHC <25 IU/ml al final del tratamiento, n (%) | | |
| Pacientes que completaron el tratamiento | 71/242 (29) | 37/188 (20) |
| Pacientes que no completaron el tratamiento | 3/7 (43) | 9/26 (31) |
| (a) Tras la aleatorización, se secuenció VHC genotipo 1 en 2 pacientes del grupo de sofosbuvir+RBV, por lo que se excluyeron de los análisis de eficacia, pero no de los de seguridad. | | |

La diferencia absoluta entre ambos grupos de tratamiento respecto a la tasas de RVS a las 12 semanas de finalización del tratamiento fue del 0.3% (IC95%, -7.5 a 8.0) a favor de sofosbuvir + RBV, cumpliendo así el criterio de no inferioridad predefinido (p<0.001).

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



El análisis multivariante mediante regresión logística puso de manifiesto que la infección por VHC genotipo 2 y la ausencia de cirrosis están fuertemente asociadas con altas tasas de RVS.

En el grupo de pacientes que recibieron sofosbuvir y RBV, la tasa de RVS12 fue del 97% (VHC genotipo 2) y del 56% (VHC genotipo 3), mientras que en el grupo de pacientes que recibieron PEG y RBV, la tasa de RVS12 fue del 78% (VHC genotipo 2) y del 63% (VHC genotipo 3).

Entre los pacientes cirróticos que recibieron sofosbuvir y RBV, la tasa de RVS fue del 47% y en los que recibieron PEG y RBV, del 38%.

Tabla 10. Principales resultados de seguridad del ensayo clínico FISSION¹⁸.

| Eventos | Sofosbuvir+RBV durante 12 semanas (n= 256) | PEG+RBV durante 24 semanas (n= 256) |
|---|--|-------------------------------------|
| Abandonos por EA, n (%) | 3 (1) | 26 (11) |
| EA graves, n (%) | 7 (3) | 3 (1) |
| Cualquier EA, n (%) | 220 (86) | 233 (96) |
| EA frecuentes, n (%) | | |
| - Fatiga | 92 (36) | 134 (55) |
| - Dolor de cabeza | 64 (25) | 108 (44) |
| - Náuseas | 46 (18) | 70 (29) |
| - Insomnio | 31 (12) | 70(29) |
| - Anemia | 20 (8) | 28 (12) |
| - Disminución del apetito | 17 (7) | 44 (18) |
| - Síndrome tipo influenza | 7 (3) | 44 (18) |
| - Escalofríos | 7 (3) | 43 (18) |
| - Pirexia | 6 (2) | 33 (14) |
| - Rash | 23 (9) | 43 (18) |
| - Diarrea | 23 (9) | 42 (17) |
| - Prurito | 19 (7) | 42 (17) |
| - Mialgia | 21 (8) | 40 (16) |
| - Irritabilidad | 25 (10) | 40 (16) |
| - Neutropenia | 0 | 30 (12) |
| Eventos hematológicos, n (%) | | |
| Disminución del nivel de hemoglobina: | | |
| - <10 g/dl | 23 (9) | 35 (14) |
| - <8,5 g/dl | 1 (<1) | 4 (2) |
| Disminución del recuento linfocitario: | | |
| - 350-500/mm ³ | 0 | 15 (6) |
| - <350/mm ³ | 0 | 12 (5) |
| Disminución del recuento de neutrófilos: | | |
| - 500-750/mm ³ | 0 | 30 (12) |
| - <500/mm ³ | 0 | 6 (2) |
| Recuento plaquetario<50.000/mm ³ | 0 | 18 (7) |
| Disminución del recuento de células blancas | | |
| - 1000-1500/mm ³ | 0 | 10 (4) |
| - <1000/mm ³ | 0 | 1 (<1) |

Calidad metodológica del ensayo:

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

Ensayo clínico VALENCE²⁰.

Tabla 11. Principales características del ensayo clínico VALENCE²⁰.

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

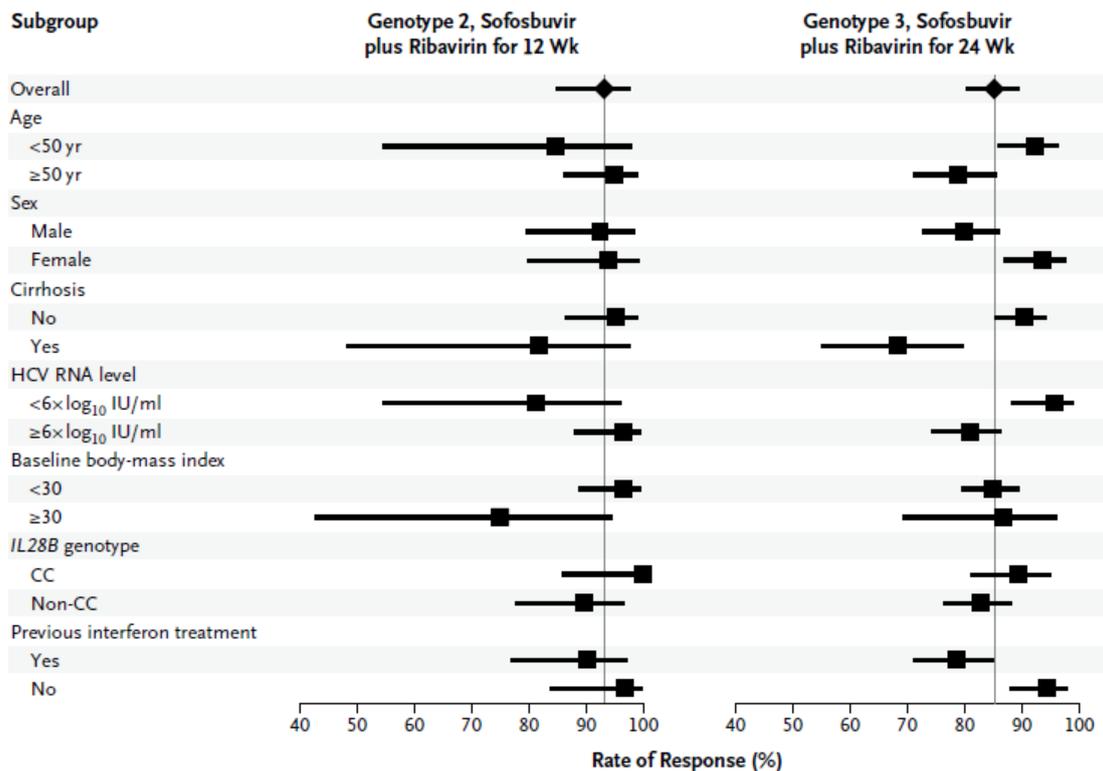
Principales resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico VALENCE²⁰

Tabla 12. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico VALENCE²⁰.

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

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

Figura 3. RVS12 en función del subgrupo y las características basales.



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

Tabla 13. Principales resultados de seguridad del ensayo clínico VALENCE²⁰.

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

* Es necesario destacar que los resultados de este estudio provienen tanto de pacientes *naïve* como pretratados.

Calidad metodológica del ensayo:

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

Ensayo clínico POSITRON²¹.

Tabla 14. Principales características del ensayo clínico POSITRON²¹.

| | |
|---|--|
| Estudio | Sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas en pacientes que no toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón. |
| Diseño | Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La aleatorización fue estratificada según la presencia de cirrosis. |
| Duración | Reclutamiento de pacientes: de marzo de 2012 a mayo de 2012. |
| Hipótesis | Se determinó que el reclutamiento de 180 pacientes en el grupo de sofosbuvir y 60 en el de placebo podría mostrar con una potencia del 99% una diferencia en la RVS del 40%. |
| Grupo tratamiento (n=207) | Sofosbuvir (400 mg/día) + RBV (<75 kg: 1000 mg/día, ≥75 kg: 1200 mg/día repartido en dos veces al día) durante 12 semanas. |
| Grupo tratamiento (n=71) | Placebo. |
| Variables evaluadas | <ul style="list-style-type: none"> - RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal). - Eventos adversos que conlleven abandono del fármaco (variable principal). - RVS durante el tratamiento y a las 4 y 24 semanas de finalizar el tratamiento. - Tasa de rebrote viral y recaídas. |
| Criterios de inclusión | Infección por VHC genotipo 2 ó 3, posibilidad de determinación de cirrosis y pacientes que no toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón. |
| Criterios de exclusión | Tratamiento previo con un AAD de la polimerasa NS5B, descompensación hepática actual o previa, mujeres embarazadas o en período de lactancia u hombres con mujeres embarazadas, historia de enfermedad clínica relevante que pueda interferir en el cumplimiento del protocolo y excesiva ingesta de alcohol o abuso de drogas. |
| Características basales (grupo tratamiento vs grupo control) | <p>Edad media: 52 vs 52 años. Índice de masa corporal medio: 28 vs 28 kg/m². Varones: 57% vs 48%. Blancos (91% vs 93%), negros (4% vs 6%), hispanos o latinos (9% vs 15%) asiáticos (3% vs 1%). VHC genotipo 2 (53% vs 48%), genotipo 3 (47% vs 52%). Nivel de ARN-VHC basal > 800.000UI/ml: 72% vs 77%. IL28B genotipo CC (47% vs 41%), CT (41% vs 51%) y TT (13% vs 8%). Cirrosis: 15% vs 18%. Pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Con EA a interferón: 8% vs 11%. - Con contraindicación a interferón: 43% vs 46%. - Decisión del paciente de no recibir interferón: 49% vs 42%. <p>No respuesta a tratamiento previo (1% vs 3%), recaída previa (5% vs 6%).</p> |

Principales resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico POSITRON²¹.

Tabla 15. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico POSITRON²¹.

| Variables | Sofosbuvir + RBV 12 semanas (n=207) | Placebo (n=71) |
|--|--|-------------------|
| RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento n (%) | 161/207 (78) | 0 |
| RVS a las 4 semanas de finalizar el tratamiento n (%) | 172/207 (83) | 0 |
| Rebote viral durante el tratamiento (n) | 0 | - |
| Recaída en pacientes con ARN-VHC <25 UI/ml al final del tratamiento n, (%) | | |
| - Pacientes que completaron el tratamiento | 40/201 (20) | - |
| - Pacientes que no completaron el tratamiento. | 2/4 (50) | - |

Figura 5. Tasa de RVS12 en función de las características basales de los pacientes.

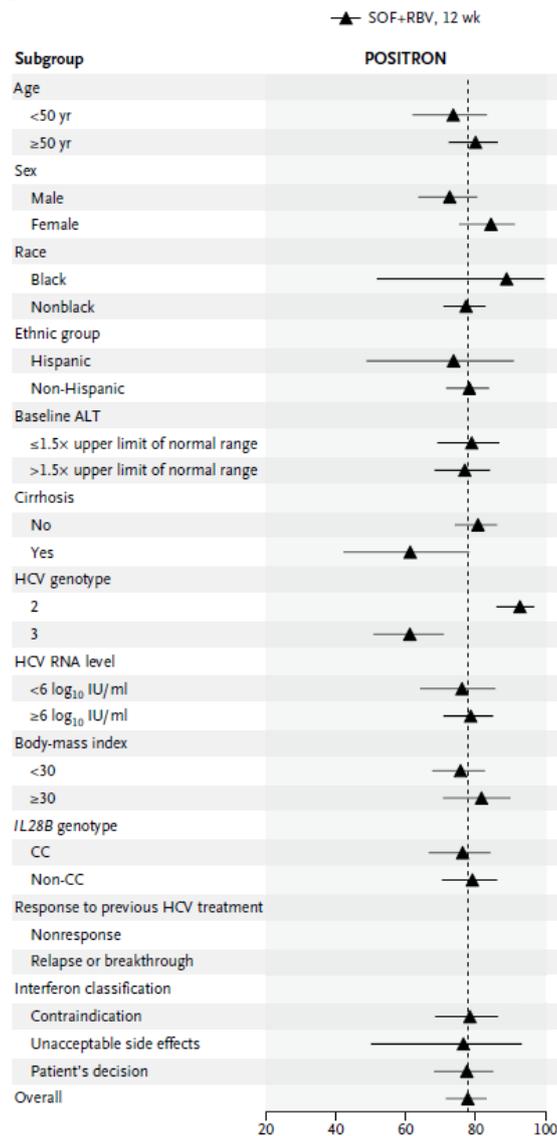


Tabla 16. Principales resultados de seguridad del ensayo clínico POSITRON²¹.

| Eventos | Sofosbuvir + RBV 12 semanas (n=207) | Placebo (n=71) |
|---|---|-------------------|
| Abandonos por EA, n (%) | 4 (2) | 3 (4) |
| EA graves, n (%) | 11 (5) | 2 (3) |
| EA frecuentes, n (%) | | |
| - Fatiga | 91 (44) | 17(24) |
| - Nauseas | 46 (22) | 13 (18) |
| - Dolor de cabeza | 43 (21) | 14 (20) |
| - Insomnio | 39 (19) | 3 (4) |
| - Prurito | 23 (11) | 6 (8) |
| - Anemia | 27 (13) | 0 |
| - Irritabilidad | 19 (9) | 1 (1) |
| - Tos | 11 (5) | 2 (3) |
| - Diarrea | 19 (9) | 4 (6) |
| - Rash | 18 (9) | 6 (8) |
| - Artralgia | 16 (8) | 1 (1) |
| EA hematológicos, n (%) | | |
| Disminución del nivel de hemoglobina | | |
| - <10g/dl | 15 (7) | 0 |
| - <8.5g/dl | 2 (1) | 0 |
| Disminución del número de linfocitos | | |
| - 350—500/mm ³ | 1 (<1) | 0 |
| - <350mm ³ | 0 | 0 |
| Disminución del número de neutrófilos | | |
| - 500-750/mm ³ | 0 | 1 (<1) |
| - <500/mm ³ | 0 | 0 |
| Disminución del número de células blancas | | |
| - 1000-1500/mm ³ | 0 | 0 |
| - <1000/mm ³ | 1 (1) | 0 |
| Disminución del número de plaquetas: 25.000-50.000/mm ³ | 0 | 2 (3) |

Calidad metodológica del ensayo:

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

Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Genotipo 1, 4, 5, 6.

El ensayo NEUTRINO¹⁸ es un ensayo no controlado, por lo que el diseño del ensayo presenta las limitaciones propias de este tipo de estudio. Puesto que el tratamiento estándar en pacientes con hepatitis crónica por VHC genotipo 1 incluye la biterapia (PEG + RBV) y la triple terapia (PEG + RBV + boceprevir/telaprevir), según las características del paciente y genotipo viral, este estudio debería haberse planteado utilizando como comparador dichos regímenes.

La RVS a las 24 semanas ha demostrado asociarse a curación definitiva de la infección por VHC en el 99% de los casos³⁵. El uso de la RVS a las 12 semanas después de finalizar el tratamiento (variable principal del ensayo NEUTRINO¹⁸) 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%³⁶. No obstante, y a pesar de que la RVS a las 24 semanas se plantea como una de las variables secundarias a obtener, se echan en falta en el estudio la presentación de sus resultados.

La población del estudio es similar a la población diana a la que iría destinada el fármaco, con una distribución de genotipos de VHC similar a la que podemos encontrar en la práctica real⁹. Habría que ser muy conservador a la hora de interpretar los resultados a los pacientes con infección por VHC genotipo 5 y 6, ya que los resultados derivan de 1 y 6 pacientes, respectivamente. Por otro lado, es destacable que los resultados obtenidos son esperanzadores para los subgrupos que tienen uno o más factores históricamente asociados a menores tasas de respuesta, ya que la población del estudio incluye una proporción importante de pacientes con dichas características basales (cirrosis, alta carga viral basal, raza negra y genotipo no CC de IL28B).

Al tratarse de un estudio no aleatorizado en el que no se estratifica inicialmente a los pacientes según las características basales, hay que tener en cuenta que las conclusiones extraídas sobre la RVS en los pacientes sin cirrosis y con IL28B genotipo CC pueden no ser del todo fiables.

La tasa de abandonos por EA a PEG, RBV y sofosbuvir administrado durante 12 semanas fue muy baja. Aunque puede deberse a la ventaja psicológica que supone saber que se trata de un régimen más corto de lo habitual, la posibilidad de que se deba a la selección de pacientes no puede ser excluida en este ensayo no controlado.

El ensayo QUANTUM¹ tiene como objetivo principal evaluar la eficacia de diferentes asociaciones de GS-0938. Su interés en esta evaluación estriba en los resultados obtenidos de los grupos de pacientes tratados con sofosbuvir y RBV durante 12 ó 24 semanas, puesto que algunos pacientes no son candidatos a tratamiento con PEG. Ambas duraciones de tratamiento, consiguen tasas similares de RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento. Estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que se trata de un ensayo fase II, en el que ambos brazos de tratamiento apenas incluyen 20 pacientes.

Genotipo 2, 3

El ensayo FISSION¹⁸ es un ensayo controlado que usa como comparador PEG y RBV durante 24 semanas en pacientes con hepatitis crónica por VHC genotipo 2, 3, que es el tratamiento estándar en este tipo de paciente, por lo que el comparador es adecuado.

La RVS a las 24 semanas ha demostrado asociarse a curación definitiva de la infección por VHC en el 99% de los casos³⁵. El uso de la RVS a las 12 semanas después de finalizar el tratamiento (variable principal del ensayo FISSION¹⁸) 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%³⁶. No obstante, y a pesar de que la RVS a las 24 semanas se plantea como una de las variables secundarias a obtener, se echan en falta en el estudio la presentación de sus resultados.

En el estudio se realizan análisis de subgrupos según la estratificación realizada en la aleatorización en base a: genotipo 2 ó 3, nivel de ARN VHC $<6 \log_{10}$ IU/ml o $\geq 6 \log_{10}$ IU/ml y presencia o ausencia de cirrosis, por lo que sus resultados se consideran válidos metodológicamente.

La naturaleza abierta del estudio puede haber introducido sesgos de realización y/o detección en el ensayo, sin embargo es poco probable que las variables de resultado empleadas en el mismo estén influidas por la falta de cegamiento.

El ensayo VALENCE²⁰, aunque inicialmente se diseña como un ECA, éste es interrumpido y modificado pasando a ser un estudio meramente descriptivo. Por tanto, sus resultados deben interpretarse con cautela.

El ensayo POSITRON²¹ evalúa sofosbuvir y RBV en pacientes que no toleran, no son candidatos o no desean el tratamiento con interferón frente a placebo. Puesto que en pacientes intolerantes o con contraindicación a PEG infectados por VHC genotipo 2 ó 3 no existe otra opción terapéutica, es razonable emplear placebo como comparador. Sin embargo, también se incluye en el mismo grupo, un porcentaje elevado de pacientes que se niegan a recibir PEG. Puesto que estos pacientes son candidatos a terapia estándar, debería haberse empleado ésta como comparador en estos pacientes.

5. Puntos clave

Genotipo 1, 4, 5, 6.

El tratamiento con PEG, RBV y sofosbuvir durante 12 semanas en pacientes *naïve* con hepatitis crónica por VHC genotipo 1, 4, 5, ó 6 consigue una elevada tasa de RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (90%). Hay que tener en cuenta que este resultado ha sido obtenido en un ensayo clínico abierto de un solo brazo, y no se disponen de resultados comparados con la triple terapia (genotipo 1) ni la biterapia (genotipo 4, 5 ó 6) (nivel de evidencia científica 1-) (Anexo II).

Las tasas de RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento no fueron muy diferentes según VHC genotipo 1 (89%) ó 4 (96%). La baja proporción de pacientes incluidos con infección por VHC genotipo 5 ó 6, no permite establecer conclusiones sólidos en estos pacientes (nivel de evidencia científica 1-) (Anexo II).

Entre los factores pronósticos estudiados, sólo la presencia de cirrosis y el genotipo IL28B no CC han demostrado estar fuertemente asociados a una menor respuesta (nivel de evidencia científica 1-) (Anexo II).

El régimen de 12 semanas de sofosbuvir y RBV fue tan eficaz como el de 24 semanas en conseguir RVS a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento. Con la información disponible, en este ensayo no se ha podido valorar la calidad de la evidencia.

La tasa de abandonos por EA a PEG, RBV y sofosbuvir administrado durante 12 semanas fue muy baja. El 95% de los pacientes sufrieron alguna reacción adversa, entre las más comunes destacan: fatiga, dolor de cabeza, nauseas e insomnio (nivel de evidencia científica 1-) (Anexo II).

Genotipo 2, 3.

El tratamiento con sofosbuvir y RBV durante 12 semanas en pacientes *naïve* con hepatitis crónica por VHC genotipos 2 ó 3 es no inferior al tratamiento con PEG y RBV administrados durante 24 semanas, respecto a la tasa de RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (67% en ambos grupos) (nivel de evidencia científica 1++) (Anexo II).

En función del genotipo, el tratamiento con sofosbuvir y RBV durante 12 semanas en pacientes con genotipo 2 consiguió una tasa de RVS más alta (97%) que la conseguida con la terapia estándar (78%), mientras que en pacientes con genotipo 3 los resultados de RVS fueron más bajos (56% vs 47%) (nivel de evidencia científica 1++) (Anexo II).

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

El tratamiento con sofosbuvir y RBV durante 12 semanas en pacientes que no toleran, tienen contraindicación o se niegan a recibir PEG, consigue una tasa de RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento del 78% frente a placebo (nivel de evidencia científica 1+) (Anexo II).

La tasa de abandonos por eventos adversos a RBV y sofosbuvir durante 12 semanas fue más baja que la obtenida con PEG y RBV durante 24 semanas (1% vs 11%) (nivel de evidencia científica 1++) (Anexo II).

El 86% de los pacientes con sofosbuvir y RBV y el 96% de los tratados con PEG y RBV sufrieron alguna reacción adversa. Entre las más comunes destacan: fatiga, dolor de cabeza, náuseas e insomnio. Mientras que la tasa de anemia entre ambos grupos fue similar, en el grupo de sofosbuvir y RBV no se observó ningún caso de neutropenia ni trombocitopenia (nivel de evidencia científica 1++) (Anexo II).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*³⁷ (Anexo II).

6. Referencias

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

13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1 in select populations: emerging evidence of clinical effectiveness and safety [Internet]. Ottawa: CADTH; 2014 [consultado 12.06.2014]. URL: <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/may-2014/RB0673%20DAAs%20for%20select%20populations%20Final.pdf>
14. Horizont Scanning Centre. Daclatasvir and sofosbuvir (Sovaldi) with and without ribavirin for chronic hepatitis C infection [Internet]. Birmingham: Horizon Scanning Centre; 2014 [consultado 29.04.2014]. URL: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/daclatasvir-and-sofosbuvir-sovaldi-with-and-withou/>
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C [Internet]. London: NICE; 2014 [consultado 18.07.2014]. URL: <http://guidance.nice.org.uk/TAG/445>
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common drug review. submission status. Sofosbuvir [Internet]. Ottawa: CADTH; 2014 [consultado 29.04.2014]. URL: [http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_SR0356_TBC_\(Sofosbuvir\).pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_SR0356_TBC_(Sofosbuvir).pdf)
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Direct acting antiviral agents for chronic hepatitis C genotype 1 [Internet]. Ottawa: CADTH; 2014 [consultado 18.07.2014]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR/TR-%20Hep%20C%20draft10_ForStakeholderFeedback.pdf
18. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-87.
19. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-*naïve* patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2013;381:2100-7.
20. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-*naïve* patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:401-8.
21. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993-2001.
22. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-77.
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hepatitis C (chronic) - sofosbuvir: appraisal consultation document information [Internet]. London: NICE; 2014 [consultado 18.07.2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag445/resources/hepatitis-c-chronic-sofosbuvir-appraisal-consultation-document>
24. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195-206.

25. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-*naïve* patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376:705-16.
26. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2014;364:2405-16.
27. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2014;146:744-53.
28. Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140:459-68.
29. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2009;360:1839-50.
30. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2009;360:1827-38.
31. Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-*naïve* patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol*. 2012;56:78-84.
32. Levin J. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection in treatment-*naïve* patients: results from QUEST-1, a phase III trial [conference report on the Internet]. New York: National AIDS Treatment Advocacy Project; 04/2013 [consultado 28.07.2014]. URL: http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_10.htm
33. Levin J. Simeprevir (TMC435) with peginterferon-a2a or -a2b and ribavirin in treatment-*naïve* HCV genotype 1 patients: QUEST-2, a randomised phase III trial [conference report on the Internet]. New York: National AIDS Treatment Advocacy Project; 04/2013 [consultado 28/07/2014]. URL: http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_18.htm
34. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-*naïve* genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology*. 2013;58:1918-29.
35. 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;139:1593–601.
36. 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.

37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: 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 estudios de intervención no aleatorizados: escala TREND⁷.

Ensayo clínico NEUTRINO¹⁸ y VALENCE²⁰

| Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados. | | |
|---|----------|---|
| | N | Descripción |
| Título y resumen | 1 | Información sobre el procedimiento de asignación de las intervenciones. Resumen estructurado. Información de la población objetivo y de la estudiada. Antecedentes científicos y justificación del método empleado |
| Introducción | 2 | Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento |
| Antecedentes | | |
| Métodos | 3 | Criterios de selección de participantes, incluidos criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (ejemplo: ciudades, clínicas, sujetos). |
| Participantes | | Métodos de reclutamiento (ejemplo: derivación, selección propia), incluido el método de muestreo si se utilizó un plan sistemático de muestreo. Lugares e instalaciones en que se efectuó el registro de datos. |
| Intervenciones | 4 | Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se las administró, incluyendo específicamente: elemento/sustancia; ¿qué fue lo que se administró? Método de administración: ¿cómo se administró el elemento o la sustancia? Unidad de administración: ¿cómo agrupó a los sujetos durante el proceso de administración? ¿quién administró la intervención? |
| | | Instalaciones en las que se administró la intervención Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propuso? ¿Cuánto tiempo se propuso que duraran? Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad? Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (ejemplo: incentivos) |
| Objetivos | 5 | Objetivos específicos e hipótesis |
| Variables | 6 | Variables principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas. Métodos utilizados para registrar los datos y todos los métodos utilizados para mejorar la calidad de las determinaciones. Información sobre el empleo de instrumentos validados, tales como pruebas psicométricas o biométricas |
| Tamaño muestral | 7 | Forma de determinar el tamaño muestral y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio |
| Método de asignación | 8 | Unidad de asignación (si la unidad que se asigna a cada alternativa en comparación es un individuo, grupo o comunidad). Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la información sobre cualquier criterio de exclusión. Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria |
| Enmascaramiento | 9 | Especificación de si los participantes, los que administraron la intervención y los que valoraron los resultados desconocían o no la asignación de los participantes a las alternativas estudiadas. En caso afirmativo, información acerca de cómo se cumplió el anonimato y las medidas utilizadas para verificarlo. |
| Unidad de análisis | 10 | Descripción de la unidad más pequeña analizada para valorar los efectos de la intervención. Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para controlar esta diferencia |
| Métodos estadísticos | 11 | Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales, incluidas las técnicas más sofisticadas de análisis de |

| | | |
|------------------------------------|----|---|
| | | datos. Métodos estadísticos utilizados para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados. Métodos para gestionar los valores faltantes y, si se incluyen, determinar sus valores. Programas estadísticos utilizados. |
| Resultados | | Flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama) |
| Flujo de Participantes | 12 | Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento) Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos |
| Reclutamiento | 13 | Fechas correspondientes a los períodos de reclutamiento y de seguimiento |
| Datos basales | 14 | Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio. Comparación de los datos basales de las pérdidas de seguimiento y de los participantes que completaron el estudio, en conjunto y según las alternativas estudiadas. Comparaciones entre los datos basales de la población estudiada y de la población diana |
| Datos basales, equivalencia | 15 | Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales |
| Análisis cuantitativo | 16 | Número de participantes (denominador) incluidos en el análisis de cada alternativa del estudio especialmente cuando los denominadores cambian en diferentes resultados; exposición de los resultados en cifras absolutas cuando sea posible Indicación de si la estrategia del análisis se basa en la «intención de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo |
| Resultados y tendencias | 17 | Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto (effect size) y un intervalo de confianza para indicar la precisión de su estimación Inclusión de los resultados no modificados o negativos Inclusión de los resultados obtenidos en la comprobación de los mecanismos causales que se supone que explican el efecto de la intervención, en caso de que existan |
| Análisis secundarios | 18 | Resumen de otros análisis efectuados, incluidos análisis de subgrupos o análisis restringidos indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio |
| Acontecimientos adversos | 19 | Resumen de todos los acontecimientos adversos importantes o de los efectos no esperados en cada alternativa del estudio (medidas adoptadas, estimación del tamaño del efecto e intervalos de confianza) |
| Discusión | | Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, imprecisión de las determinaciones, análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio |
| Interpretación | 20 | Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos Discusión de la investigación: programática, o implicaciones prácticas |
| Extrapolación | 21 | Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando: población estudiada, características de la intervención, duración del seguimiento, incentivos, proporción de cumplimiento, lugares e instalaciones específicas que han participado en el estudio, y otros aspectos relacionados con este contexto |
| Evidencias en conjunto | 22 | Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general. |

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane⁶

Ensayo clínico FISSION¹⁸

| Dominios | Referencia: Robert C <i>et al.</i> 2011. |
|--|---|
| Generación de la secuencia | Riesgo de sesgo bajo |
| Ocultamiento de la asignación | Riesgo de sesgo bajo |
| Cegamiento de los participantes y del personal | Riesgo de sesgo bajo |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado | Riesgo de sesgo bajo |
| Datos de resultado incompletos | Riesgo de sesgo bajo |
| Notificación selectiva de los resultados | Riesgo de sesgo bajo (*) |
| Otras fuentes de sesgo | Riesgo de sesgo bajo |
| <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 intervenciones⁶.</p> <p>(*) Los resultados de la RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento (variable secundaria) no están incluidos en la publicación.</p> | |

Ensayo clínico POSITRON²¹

| Dominios | Referencia: Jacobson IM <i>et al.</i> 2013. |
|--|--|
| Generación de la secuencia | Riesgo de sesgo bajo |
| Ocultamiento de la asignación | Riesgo de sesgo bajo |
| Cegamiento de los participantes y del personal | Riesgo de sesgo bajo |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado | Riesgo de sesgo bajo |
| Datos de resultado incompletos | Riesgo de sesgo bajo |
| Notificación selectiva de los resultados | Riesgo de sesgo bajo (*) |
| Otras fuentes de sesgo | Riesgo de sesgo bajo |
| <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 intervenciones⁶.</p> <p>(*) Los resultados de la RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento (variable secundaria) no están incluidos en la publicación.</p> | |

Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN³⁷.

| 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. |