

Grazoprevir/elbasvir en el tratamiento de la Hepatitis C crónica.

Eficacia y seguridad.

Alfaro Lara, Eva Rocío

Grazoprevir/elbasvir en el tratamiento de la Hepatitis C crónica. Eficacia y seguridad. Eva Rocío Alfaro Lara, Héctor Acosta García, Ruth Ubago Pérez. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2017.

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

ISBN: 978-84-15600-99-2

1. Hepatitis C crónica / Farmacoterapia. 2. Antivirales 3. Síntesis de la evidencia I. Acosta García, Héctor II. Ubago Pérez, Ruth III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

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

www.aetsa.org

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

41020, Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-99-2

Cita sugerida: Alfaro Lara ER, Acosta García H, Ubago Pérez R. Grazoprevir/elbasvir en el tratamiento de la Hepatitis C crónica. Eficacia y seguridad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2017.

Autoría

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

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

Ruth Ubago Pérez. *Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Contribución de los autores:

ERAL y HAG han llevado a cabo el planteamiento de la pregunta de investigación. ERAL y RUP han realizado la selección de los estudios. ERAL y HAG han realizado la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, extracción de datos, síntesis e interpretación de los resultados. ERAL ha establecido los puntos clave del informe.

Los autores han revisado y aprobado el informe final.

Conflicto de interés:

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

Índice

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada.....	5
2. Descripción de la enfermedad.....	6
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	7
4. Evaluación de la eficacia y seguridad.....	9
4.1. Metodología.....	9
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	10
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	36
5. Puntos clave.....	40
6. Referencias.....	41
7. Anexos.....	45

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

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada

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

Tabla 1. Características del medicamento evaluado: grazoprevir/elbasvir.

Nombre genérico (nombre comercial). Código ATC.	Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®). J05AX68.
Mecanismo de acción	Grazoprevir: inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC que es necesaria para la división proteolítica de la poliproteína codificada del VHC (en formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) y es esencial para la replicación del virus. Elbasvir: inhibidor de NS5A del VHC, esencial para la replicación del ARN del virus y para el ensamblaje de los viriones.
Indicaciones aprobadas (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) genotipo 1 y 4 en pacientes adultos ² . (EMA, 28/07/16).
Posología recomendada	Un comprimido de 100 mg / 50 mg al día durante 12 ó 16 semanas, con o sin ribavirina, según el estado de la enfermedad.
Vía de administración	Oral.
Presentación	Comprimidos recubiertos con película.
Titular de la autorización de comercialización	Merck Sharp & Dohme Limited.
EMA: <i>European Medicines Agency</i> .	

2. Descripción de la enfermedad

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

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

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

3. Tratamiento de referencia de la patología

Se realizó una búsqueda (3 de octubre de 2016) de guías de práctica clínica de los últimos tres años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network* (GIN). Se utilizaron términos libres.

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

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

El panorama de tratamiento en HCC está cambiando de forma muy rápida en los últimos años. Hasta hace poco, la terapia estándar se basaba en la combinación de interferón pegilado-alfa (PEG) y ribavirina (RBV), normalmente administrado durante 48 semanas en genotipos 1, 4, 5 y 6 y durante 24 semanas en genotipos 2 y 3. Con ella se alcanzaban unas tasas de respuesta viral sostenida (RVS) del 40-50 % en genotipo 1. Para genotipo 4, las respuestas eran intermedias⁹. En 2011 se aprobaron los primeros agentes antivirales directos (AAD), boceprevir y telaprevir que, en combinación con PEG + RBV, conseguían aumentar sustancialmente las tasas de RVS, alcanzando hasta el 75 % en pacientes *naïve* y hasta el 50 % en pacientes previamente tratados con terapia estándar^{10,11}.

En 2014 se autorizaron en Europa tres nuevos AAD, para ser utilizados en combinación con otros fármacos en el tratamiento de la HCC: sofosbuvir, simeprevir y daclatasvir. Posteriormente se autorizaron medicamentos que incluían una combinación de AAD: ledipasvir/sofosbuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, alcanzándose tasas de RVS del 90-100 %. Durante 2014-2015 se ha extendido el uso de combinaciones libres de interferón.

A continuación se describe de forma resumida el tratamiento de referencia en pacientes infectados por VHC genotipo 1 y 4, según los documentos localizados, elaborados por las principales sociedades científicas y publicados en 2015 y 2016:

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

Las últimas recomendaciones de la **EASL**¹⁴ (2016) incluyen como regímenes recomendados las asociaciones de AAD, libres de PEG.

La guía de la **AASLD**¹⁵ (2016) y el documento de consenso de la **Canadian Association for the study of the liver**¹⁶, (2015), sitúan en un primer plano las combinaciones libres de interferón, considerando los regímenes que lo incluyen como regímenes no recomendados (AASLD), o como alternativas (consenso canadiense).

En febrero de 2015 la **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía** (AETSA) publicó el documento "Criterios de Selección de agentes Antivirales Directos para los pacientes con Hepatitis C crónica en el SSPA"¹⁷. En él se establecen como regímenes recomendados en pacientes con grado de fibrosis F3/F4 y VHC genotipo 1: sofosbuvir más simeprevir con / sin ribavirina, sofosbuvir más daclatasvir con / sin ribavirina,

sofosbuvir más ledipasvir con / sin ribavirina y ombitasvir, paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con /sin ribavirina. Y en genotipo 4: sofosbuvir más simeprevir con / sin ribavirina, sofosbuvir más ledipasvir y ombitasvir, paritaprevir/ritonavir con ribavirina.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

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

También se realizó una búsqueda manual en los sitios web de las agencias y organismos nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias como la Agencia Catalana de Información de la Salud, Evaluación y Calidad (AQuAS), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NOCK), *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se exploraron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

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

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

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁸. Para la valoración crítica de los estudios de intervención no aleatorizados (EINA) se utilizó la lista de comprobación TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs*)¹⁹ versión 1.0.

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

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

Población	Pacientes adultos con HCC genotipo 1 Pacientes adultos con HCC genotipo 4
Intervención	Grazoprevir/elbasvir, con o sin RBV
Comparadores más apropiados	<u>Genotipo 1</u> <ul style="list-style-type: none"> • Simeprevir + sofosbuvir ± RBV. • Daclatasvir + sofosbuvir ± RBV. • Sofosbuvir/ledipasvir ± RBV. • Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, combinado con dasabuvir, ± RBV. • Sofosbuvir/velpatasvir.

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

Justificación sobre la selección de los comparadores:

Actualmente, en los pacientes infectados por VHC genotipo 1, la triple terapia con un AAD no sería el comparador más adecuado, ya que no se asemeja a la práctica clínica habitual en este momento. Dado el creciente desarrollo de medicamentos que combinan varios AAD, las terapias libres de interferón se están incorporando rápidamente al arsenal terapéutico para el tratamiento de la HCC. Por tanto, actualmente son comparadores adecuados las nuevas asociaciones de AAD.

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 4 de julio de 2016) un total de 52 artículos (15 en *The Cochrane Library*, 0 en CRD y 37 en MEDLINE). Una actualización posterior (28 de octubre de 2016) permitió la localización e inclusión de un artículo más, publicado con posterioridad al EPAR. Finalmente se incluyeron ocho artículos correspondientes a seis estudios.

En la página web del NICE se localizó el informe “*Elbasvir–grazoprevir for treating chronic hepatitis C. Technology appraisal guidance*”²⁰, basado en el documento realizado por el *Evidence Review Group* (ERG)²¹, también publicado en la página web del NICE. En él se analiza un metaanálisis en red (NMA) proporcionado por el laboratorio en el que se compara elbasvir/grazoprevir frente al resto de regímenes posibles en infecciones por VHC genotipos 1 (excepto boceprevir y telaprevir) y 4, según tratamiento previo y presencia de cirrosis. A pesar de las limitaciones de dicho NMA (que incluyó estudios de un solo brazo), el ERG aceptó los resultados encontrados. En ellos se demuestra la ausencia de diferencias significativas en las tasas de RVS alcanzadas con elbasvir/grazoprevir frente al resto de regímenes libres de PEG (ledipasvir-sofosbuvir, ombitasvir-paritaprevir-ritonavir con dasabuvir, y daclatasvir-sofosbuvir) en cualquiera de los subgrupos estudiados. El ERG concluyó que los regímenes libres de PEG son intercambiables en cuanto a eficacia y seguridad y que la decisión debe basarse en el coste.

En la página web de la CADTH, se localizó:

- Un informe del *Common Drug Review (CDR)*²² en el que se indicaban las recomendaciones sobre el reembolso de la combinación: En Canadá la indicación de la combinación es para el tratamiento de la hepatitis C crónica, genotipos 1, 3 o 4 en pacientes adultos. El comité de expertos en fármacos (CDEC) de CADTH recomendaba que grazoprevir/elbasvir fuera reembolsado para el tratamiento indicado si se cumplen las siguientes condiciones: el tratamiento ha de ser iniciado por clínicos con experiencia en el manejo de la patología y se aportara una sustancial reducción en el precio.
- Una revisión terapéutica *Drugs for chronic hepatitis C infection*²³, publicada en enero de 2016, que incluía todos los regímenes aprobados hasta el momento, así como aquellos que consideraban como emergentes (entre los que se encontraba grazoprevir/elbasvir). Se realizaron metanálisis en red para hacer comparaciones indirectas entre los distintos regímenes, incluyendo los estudios publicados hasta mayo de 2015. No se ha incluido en el presente informe ya que se considera que para la combinación de interés elbasvir/grazoprevir, la búsqueda no está actualizada ya que únicamente incluía cuatro publicaciones correspondientes a tres estudios (EDGE, SALVAGE y WORTHY) publicados hasta mayo de 2015. Y la información se proporcionaba de forma agregada para todos los estudios. En los anexos sí se incluían tablas con la información individual de cada uno de los estudios.

Para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación datos referentes a ocho ensayos clínicos pivotaes: C-EDGE *naïve*, C-SURFER, C-EDGE coinfectados, C-SALVAGE, C-WORTHY, C-EDGE pretratados (no publicado), C-SCAPE (no publicado) y H2H.

Ensayo C-EDGE en pacientes *naïve*²⁴

Tabla 3. Características del ensayo C-EDGE *naïve*.

Estudio	C-EDGE. Grazoprevir/elbasvir en pacientes <i>naïve</i> con HCC genotipos 1, 4 ó 6.
Diseño	Fase 3, aleatorizado (3:1), doble ciego, controlado con placebo de grupos paralelos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir grazoprevir/elbasvir (grupo de tratamiento inmediato) o placebo (grupo de tratamiento diferido). Tras 4 semanas de finalizar el tratamiento, los pacientes del grupo placebo recibieron grazoprevir/elbasvir de forma abierta. Los pacientes se estratificaron según presencia o ausencia de cirrosis y genotipo viral.
Duración	Reclutamiento de pacientes: junio 2014- marzo 2015.
Hipótesis	Superioridad de grazoprevir/elbasvir frente a un control histórico (simeprevir + PEG + RBV).
Grupo tratamiento inmediato (n = 316)	Dosis fija de grazoprevir 100 mg / elbasvir 50 mg una vez al día durante 12 semanas.
Grupo tratamiento diferido (n = 105)	Placebo durante 12 semanas. Tras cuatro semanas de seguimiento, en la semana 16, recibieron grazoprevir/elbasvir 100/50mg oral/24h, durante 12 semanas.
Variables evaluadas	Tasa de RVS12 (variable principal). Tasa de RVS24. Tasa de rebrote virológico durante el tratamiento. Tasa de recaída virológica. Tasa de EA (comparación entre el grupo de tratamiento inmediato vs. grupo de tratamiento diferido).
Descripción del análisis	Para el análisis de eficacia se comparó la tasa de RVS12 del grupo de tratamiento inmediato frente a un control histórico

	(simeprevir + PEG + RBV) con un valor de referencia de RVS12 de 73 %. Para el análisis de seguridad se recogieron los EA de ambos grupos durante el periodo de tratamiento y hasta 2 semanas tras su finalización (grupo de tratamiento inmediato frente a placebo). Para ambos análisis se incluyeron todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis del tratamiento en estudio. Para la eficacia es un estudio observacional, ya que se realizó una comparación no aleatorizada de RVS12 del grupo de tratamiento inmediato vs. un control histórico.
Criterios de Inclusión	Edad > 18 años. Infección por VHC genotipo 1, 4 ó 6. ARN VHC >10 000 UI/ml. Cirrosis o ausencia de cirrosis. Pacientes <i>naïve</i> a tratamiento.
Criterios de Exclusión	Descompensación hepática. Carcinoma hepatocelular. Coinfección por VIH o hepatitis B. Diabetes mellitus no controlada (Hb glicosilada > 10 %). Tiempo de protrombina elevado no relacionado con anticoagulación. Aclaramiento de creatinina < 50 ml/ min, Hb < 95 g/l, trombocitopenia, niveles de aminotransferasas superior a 10 veces el límite superior normal o hipoalbuminemia. Historia de neoplasia en los últimos 5 años o de cirugía gástrica o malabsorción. Trasplantados, embarazo, lactancia, abuso de alcohol o drogas, mal acceso venoso o toma de inmunosupresores.
Características basales (grupo de tratamiento inmediato vs. diferido)	Sexo masculino (%): 54 vs. 53 Raza negra (%): 19 vs. 17 Edad media (años): 52,2 vs. 53,8 Índice de masa corporal medio (kg/m ²): 26,16 vs. 26,97 Genotipo VHC (%): 1a: 50 vs. 51 1b: 42 vs. 38 4: 6 vs. 8 6: 3 vs.3 Grado de fibrosis (%): F4: 22 vs. 21 F3: 11 vs. 13 F0-F2: 67 vs. 66 Genotipo IL28B no CC (%): 66 vs. 64 Media del Log ₁₀ ARN VHC basal (UI/ml): 6,4 vs. 6,4
Seguimiento del tratamiento	24 semanas en todos los pacientes.
HCC: hepatitis C crónica; RVS12: respuesta viral sostenida a las 12 semanas de finalizar el tratamiento; EA: eventos adversos; VHC: virus de la hepatitis C; Hb: hemoglobina.	

Los principales resultados de eficacia se muestran en la siguiente tabla (Tabla 4).

Tabla 4. Principales resultados de eficacia del ensayo C-EDGE *naïve*.

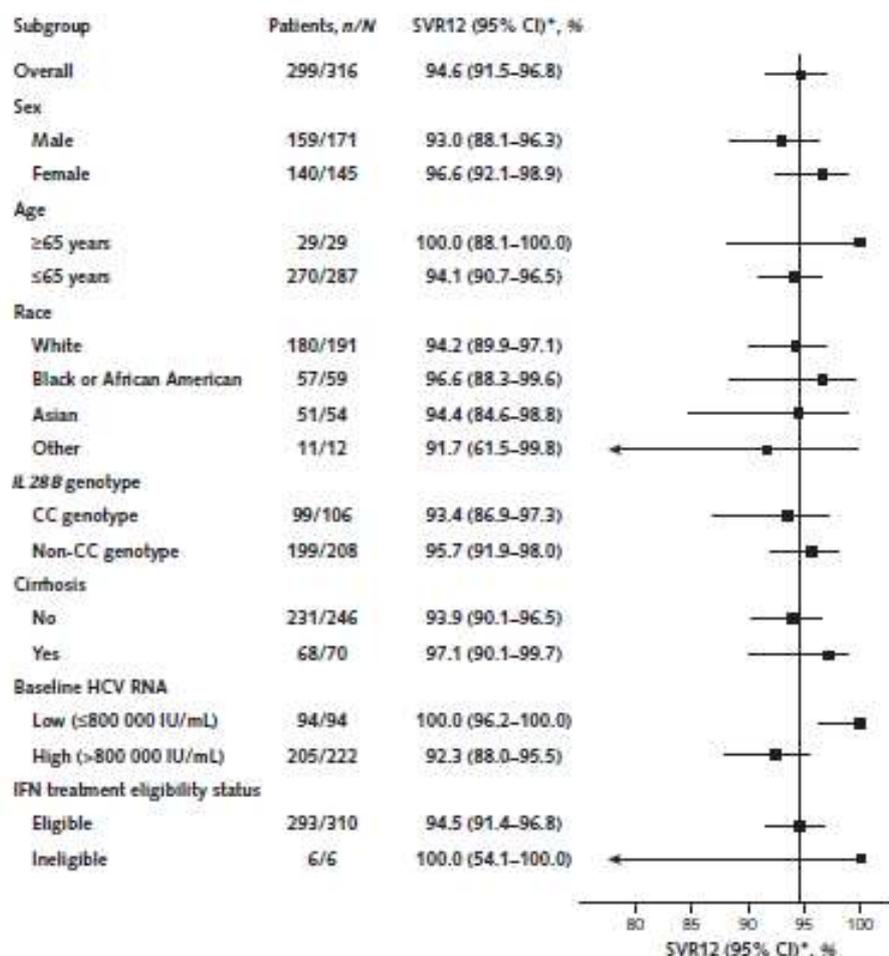
Variable	Todos los pacientes (N = 316)	Genotipo 1a (N = 157)	Genotipo 1b (N = 131)	Genotipo 4 (N = 18)	Genotipo 6 (N = 10)
RVS12, n (%) (IC 95 %)	299 (95) (92-97)	144 (92) (86-96)	129 (99) (95-100)	18 (100) (82-100)	8 (80) (44-98)

Rebote virológico, n	1	1	0	0	0
Recaída, n	12	9	1	0	2

La tasa de RVS12 se alcanzó en el 97 % de los pacientes cirróticos y en el 94 % de los pacientes no cirróticos. El análisis de subgrupos no identificó ninguna diferencia relevante en cuanto a la variable principal, salvando que el 100 % de los pacientes con carga basal de ARN VHC igual o inferior a 800 000 UI/ml alcanzó RVS12, comparado con el 92 % en pacientes con niveles basales de ARN VHC superiores a 800 000 UI/ml, sin solapamiento de los IC 95 %.

(Figura 1):

Figura 1. RVS12 según análisis de subgrupos



Fuente: Zeuzem S *et al.*

Se identificaron polimorfismos en NS5A en 19 de 154 (12 %) pacientes infectados con genotipo 1a. El 58 % de ellos alcanzó RVS12, comparado con el 99 % de pacientes sin polimorfismos en NS5A. La RVS12 alcanzada en pacientes con polimorfismos que causan reducción en la actividad de elbasvir de al menos 5 veces fue del 22 % frente al 90 % de pacientes con polimorfismos basales cuya reducción en la actividad de elbasvir fue inferior a 5 veces. La presencia de polimorfismos en NS5A en pacientes con genotipo 1a sólo mostró asociación a fracaso virológico en aquellos pacientes cuya carga basal de ARN VHC fue

superior a 800 000 UI/ml. En pacientes con genotipo 1b la tasa de RVS12 alcanzada fue del 94 y del 100 % en pacientes con y sin polimorfismos basales en NS5A. Todos los pacientes con genotipo 4 y polimorfismos en NS3 y/o NS5 alcanzaron RVS12.

Tabla 5. Principales resultados de seguridad del ensayo C-EDGE *naïve*.

Parámetro	Grupo de tratamiento inmediato (n = 316)		Placebo (n = 105)	
	n	%	n	%
EA relacionados con el tratamiento	114	36,1	41	39,0
Cualquier EA grave*	9	3	3	3
Discontinuaciones por EA	3	0,9	1	1
Muertes	2	0,6	0	0
Anormalidades hematológicas				
ALT				
- 1,1 – 2,5 veces la basal	9	3	58	55
- > 2,5 – 5,0 veces la basal	2	0,6	2	2
- > 5,0 veces la basal	3	0,9	0	0
AST				
- 1,1 – 2,5 veces la basal	9	4	49	47
- > 2,5 – 5,0 veces la basal	4	1	2	2
- > 5,0 veces la basal	1	0,3	0	0
Elevación tardía de AST o ALT				
- > 2,5 – 5,0 veces la basal	3	1	4	4
- > 5,0 veces la basal	4	1	0	0
Elevación de bilirrubina total				
- > 2,5 – 5,0 veces la basal	3	0,9	0	0
- > 5 veces la basal	1	0,3	0	0
- > 10 veces la basal	0	0	0	0
Hemoglobina				
- Grado 1 (100-109 g/l)	6	2	4	4
- Grado 2 (90-99 g/l)	3	0,9	0	0
- Grado 3 (79-89 g/l)	0	0	0	0
- Grado 4 (< 70 g/l)	0	0	0	0
Creatinina				
- Grado 1 (1,1 – 1,3 veces ULN)	2	0,6	1	1
- Grado 2 (1,4 – 1,8 veces ULN)	0	0	0	0
- Grado 3 (1,9 – 3,4 veces ULN)	0	0	0	0
- Grado 4 ($\geq 3,5$ veces ULN)	0	0	0	0
Neutrófilos				
- Grado 1 ($1,00 - 1,3 \times 10^9$ células/l)	12	4	4	4
- Grado 2 ($0,75 - 0,999 \times 10^9$ células/l)	3	1	0	0
- Grado 3 ($0,50 - 0,749 \times 10^9$ células/l)	0	0	1	1
- Grado 4 ($< 0,50 \times 10^9$ células/l)	1	0,3	0	0
*arritmia ventricular, enfermedad de Meniere, cólico renal, múltiples fracturas, úlcera piel, hernia hiato estrangulada, dolor superior abdominal, debilidad muscular, sobredosis accidental (grupo de tratamiento), hemorragia retiniana, infarto de miocardio y osteoartritis (grupo placebo).				
EA: eventos adversos; ULN: límite superior normal				

Los EA más frecuentes en el grupo de tratamiento activo fueron dolor de cabeza (17 %), fatiga (15 %) y náuseas (9 %), con una frecuencia similar entre ambos grupos. Las discontinuaciones debidas a EA en el grupo de tratamiento activo fueron debidas: en dos casos a elevación de transaminasas, y en el otro, a palpitaciones y ansiedad. En el grupo placebo, el único caso fue por *rash*. Ninguna de las muertes fue relacionada con el tratamiento.

Calidad del ensayo:

Para la evaluación de la seguridad, en general, el estudio presentó bajo riesgo de sesgo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. El mayor riesgo de sesgo vendría por la financiación del estudio por parte del laboratorio titular de la autorización de comercialización del medicamento, y por las relaciones económicas y/o laborales, de algunos autores de la publicación, con dicho laboratorio. Para la evaluación de la eficacia, el ensayo clínico cumplió la gran mayoría de los criterios establecidos en el cuestionario TREND. Ver Anexo I.

Ensayo C-SURFER²⁵

Tabla 6. Características del ensayo clínico C-SURFER.

Estudio	C-SURFER. Grazoprevir/elbasvir en pacientes con VHC genotipo 1 con insuficiencia renal crónica estadios 4-5.
Diseño	Fase 3, multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo de grupos paralelos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir grazoprevir/elbasvir (grupo de tratamiento inmediato) o placebo (grupo de tratamiento diferido). Tras 4 semanas de finalizar el tratamiento, los pacientes del grupo placebo recibieron grazoprevir/elbasvir de forma abierta. Los pacientes se estratificaron según diálisis (sí/no) y presencia de diabetes (sí/no), en bloques de 4. Una cohorte adicional recibió, de forma abierta, el tratamiento experimental para evaluación farmacocinética.
Duración	Reclutamiento de pacientes: marzo 2014- noviembre 2015.
Hipótesis	Superioridad del régimen sobre una tasa de control histórico con un valor de referencia de RVS12 de 45 % (PEG en pacientes con insuficiencia renal crónica estadios 3-5 y PEG+RBV en pacientes sin afectación renal).
Grupo población farmacocinética (n = 11)	Dosis fija de grazoprevir/elbasvir 100/50 mg una vez al día durante 12 semanas.
Grupo tratamiento inmediato (n = 111)	Dosis fija de grazoprevir/elbasvir 100/50 mg una vez al día durante 12 semanas.
Grupo tratamiento diferido (n = 113)	Placebo durante 12 semanas. Tras cuatro semanas de seguimiento, en la semana 16, recibieron grazoprevir/elbasvir 100/50 mg oral/24h, durante 12 semanas.
Variables evaluadas	Tasa de RVS12 (variable principal). Tasa de RVS24. Tasa de recaída. Tasa de EA (comparación entre el grupo de tratamiento inmediato vs. grupo de tratamiento diferido).
Descripción del análisis	Análisis completo modificado para el análisis de la eficacia (n = 116), incluyendo aquellos pacientes asignados al grupo de tratamiento inmediato o al grupo de tratamiento farmacocinético intensivo, excluyendo aquellos que no habían recibido alguna dosis, murieron o discontinuaron el estudio de forma temprana por alguna causa no relacionada con el tratamiento para la

	<p>hepatitis C. También se hizo un análisis secundario de todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco (análisis completo) (n = 122).</p> <p>Análisis completo (todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco) para evaluar los resultados de seguridad. Se compararon los EA del grupo de tratamiento inmediato vs. grupo de tratamiento diferido. Se recogieron aquellos EA que sucedieron hasta 14 días después de finalizar el tratamiento.</p> <p>Para la eficacia es un estudio observacional, ya que se realizó una comparación no aleatorizada de RVS12 del grupo de tratamiento inmediato y de la población del estudio farmacocinético vs. control histórico.</p>
Criterios de Inclusión	<p>Pacientes infectados por VHC genotipo 1.</p> <p>Insuficiencia renal crónica estadios 4 y 5, con o sin dependencia de hemodiálisis.</p> <p>Pacientes con o sin cirrosis.</p> <p>Pacientes <i>naïve</i> o pretratados/intolerantes con RBV y PEG.</p>
Criterios de Exclusión	<p>Enfermedad hepática descompensada.</p> <p>Diálisis peritoneal.</p> <p>Coinfección VHB o VIH.</p> <p>Neoplasia en los 5 años previos.</p> <p>Hipertensión no controlada.</p> <p>Enfermedad cardiovascular grave, insuficiencia cardiaca reciente o agravada, enfermedad vascular periférica grave, ictus, ataque isquémico transitorio o alteración neurológica recientes, o hepatitis crónica (salvo causada por VHC).</p> <p>Abuso de drogas, embarazo, lactancia, trasplantado (salvo renal), tratamiento crónico con corticoesteroides.</p>
Características basales población farmacocinética (n = 11) vs. grupo tratamiento inmediato (n = 111) vs. grupo tratamiento diferido (n = 113)	<p>Sexo masculino (%): 100 vs. 73 vs. 70,8</p> <p>Raza negra (%): 45,5 vs. 45 vs. 46,9</p> <p>Edad media (años): 58,2 vs. 56,5 vs. 55,2</p> <p>Grado de fibrosis (%):</p> <p>F0-F2: 100 vs. 68,5 vs. 67,3</p> <p>F3: 0 vs. 11,7 vs. 13,3</p> <p>F4: 0 vs. 6,3 vs. 6,2</p> <p>Genotipo IL28B no CC (%): 81,8 vs. 71,2 vs. 73,5</p> <p>VHC genotipo 1a (%): 90,9 vs. 47,7 vs. 52,2</p> <p>ARN VHC basal (%):</p> <p>≤ 800 000 UI/ml: 27,3 vs. 45,0 vs. 41,6</p> <p>> 800 000 UI/ml: 72,7 vs. 55,0 vs. 58,4</p> <p>Tratamiento previo (%):</p> <p><i>Naïve</i>: 90,9 vs. 82,0 vs. 77,9</p> <p>Pretratado: 9,1 vs. 18,0 vs. 22,1</p> <p>En diálisis (%): 54,5 vs. 77,5 vs. 77,0</p> <p>Presencia de diabetes (%):</p> <p>Diabetes: 54,5 vs. 34,2 vs. 31,9</p> <p>Sin diabetes: 45,5 vs. 65,8 vs. 68,1</p> <p>Estadio de la insuficiencia renal crónica (%):</p> <p>4: 36,4 vs. 16,2 vs. 19,5</p> <p>5: 63,6 vs. 83,8 vs. 80,5</p> <p>Trasplante renal previo (%): 18,2 vs. 13,5 vs. 24,8</p>
Seguimiento	<p>Los pacientes del grupo inmediato y del grupo intensivo de farmacocinética se siguieron 24 semanas tras finalizar el tratamiento.</p> <p>Los pacientes del grupo diferido se siguieron 4 semanas tras las 12 primeras de placebo y otras 24 semanas tras las 12 semanas de tratamiento activo.</p>

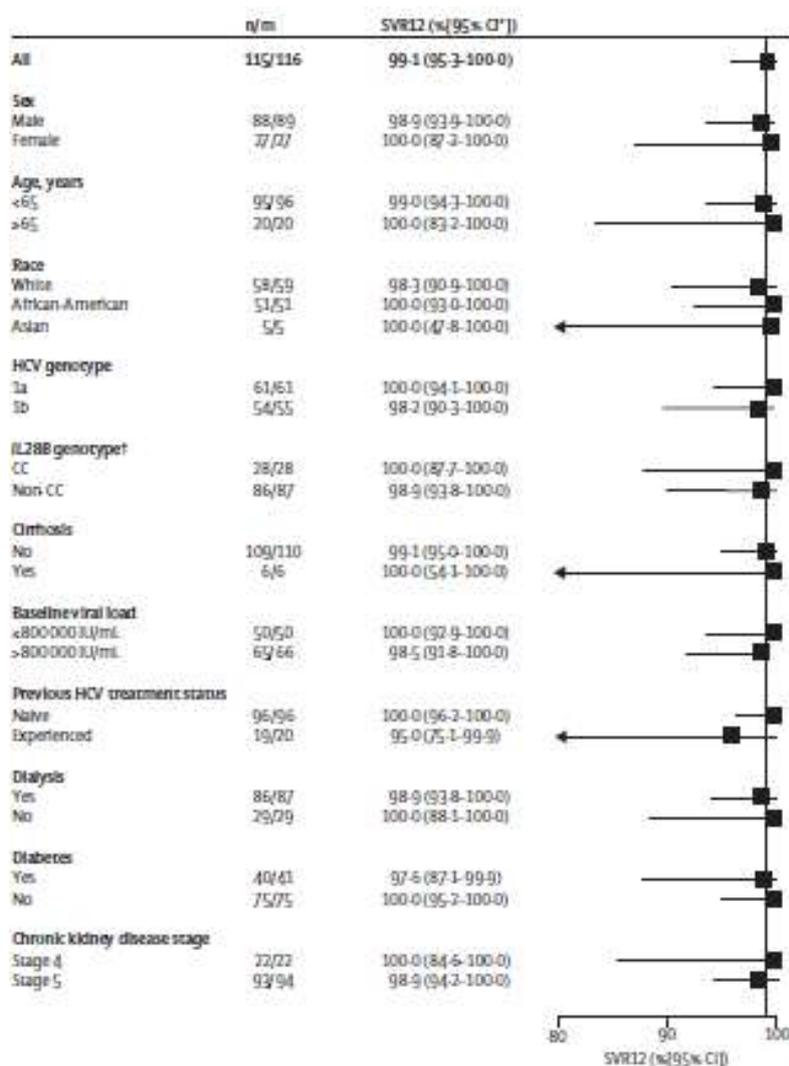
Tabla 7. Principales resultados de eficacia del ensayo C-SURFER.

Variable	Grazoprevir/elbasvir grupo de tratamiento inmediato + población farmacocinética (n=122)	Grazoprevir/elbasvir grupo de tratamiento diferido
RVS12 n/N [RVS % (IC 95 %)]		
Análisis completo modificado	115/116 [99,1 % (95,3 - 100,0)]	-
Análisis completo	115/122 [94,3 % (88,5 - 97,70)]	-

Los resultados del tratamiento experimental en el grupo de tratamiento diferido se están obteniendo actualmente. Los datos descritos en la publicación son observaciones del periodo inicial de tratamiento con placebo.

La comparación de RVS12 de la población del análisis completo modificado vs. la tasa del control histórico del 45 % mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). La única recaída fue la de un paciente no cirrótico, con VHC genotipo 1b y en estadio 5 de la insuficiencia renal, a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento. Se observaron elevadas tasas de RVS12 en todos los subgrupos (Figura 2):

Figura 2. RVS12 según análisis de subgrupos.



Fuente: Roth D *et al.*

Tabla 8. Principales resultados de seguridad del ensayo C-SURFER.

Parámetro	Grazoprevir/elbasvir tratamiento inmediato (n = 111)		Placebo (n = 113)	
	n	%	n	%
EA relacionado con el tratamiento	38	34,2	39	34,5
Cualquier EA grave	16	14,4	19	16,8
Discontinuación debida a EA	0		5	4,4
Muertes	1	0,8	3	2,7
Anormalidades hematológicas				
Hemoglobina 8,5-10,0 g/dl	27	24,3	19	16,8
Hemoglobina < 8,5 g/dl	5	4,5	5	4,4
Alanina aminotrasferasa				
1,1-2,5 x basal	2	1,8	36	31,9
>2,5 x basal	1	0,8	6	5,3
> 5 x basal	0		1	0,9
Aspartato aminotrasferasa				
1,1-2,5 x basal	4	3,6	38	33,6
> 2,5 x basal	0		4	4,6
> 5 x basal	0		0	
Bilirrubina				
> 2,5-5 x basal	1	0,9	3	2,7
5-10 x basal	0		0	
> 10 x basal	0		0	
Fosfatasa alcalina				
1,1-2,5 x basal	42	37,8	36	31,9
> 2,5 x basal	0		0	
> 5 x basal	0		0	
Creatinina > 2,5 x basal	1	1,2	0	
Cambio en nitrógeno ureico en sangre (mg/L) desde el valor basal a la semana 12	-1,5	3,6 D.S.	0,9	2,6 D.S.
D.S. desviación estándar.				

La frecuencia de EA fue comparable en ambos grupos (76 % vs. 84 %) y la mayoría fueron de intensidad leve o moderada. Los EA más frecuentes en el grupo de tratamiento activo fueron dolor de cabeza (19 %), náuseas (17 %), y fatiga (11 %), con una frecuencia parecida entre ambos grupos. No hubo EA graves relacionados con el tratamiento en el grupo de tratamiento inmediato. Las discontinuaciones debidas a EA en el grupo de tratamiento diferido fueron por dolor abdominal, elevación de alanina transaminasa y aspartato transaminasa, infarto agudo de miocardio, fibrilación atrial con infarto de miocardio y aumento de lipasas. Sucieron cuatro muertes, ninguna de ellas se relacionó con el tratamiento.

Calidad del ensayo:

Para la evaluación de la seguridad, en general, el estudio presentó bajo riesgo de sesgo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración

Cochrane. El mayor riesgo de sesgo vendría por la financiación del estudio por parte del laboratorio titular de la autorización de comercialización del medicamento, y por las relaciones económicas y/o laborales, de algunos autores de la publicación, con dicho laboratorio. Para la evaluación de la eficacia, el ensayo clínico cumplió la gran mayoría de los criterios establecidos en el cuestionario TREND. Ver Anexo I.

Ensayo C-EDGE CO-INFECTION²⁶

Tabla 9. Características del ensayo C-EDGE CO-INFECTION.

Estudio	C-EDGE CO-INFECTION. Grazoprevir/elbasvir en pacientes con hepatitis C y coinfección con VIH.
Diseño	Fase 3, multicéntrico, abierto, de un solo brazo.
Duración	Reclutamiento de pacientes: junio 2014 - agosto 2014.
Hipótesis	Superioridad con respecto a un control histórico de RVS12 del 70 % (sofosbuvir + RBV en pacientes coinfectados con VIH).
Grupo tratamiento (n = 218)	Dosis fija de grazoprevir/elbasvir 100/50mg una vez al día, durante 12 semanas.
VARIABLES EVALUADAS	Tasa de RVS12 (variable principal). Tasa de RVS24. Tasa de rebrotes virológicos. Tasa de recaídas. Tasa de EA.
Descripción del análisis	Análisis completo (todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco) para los análisis de eficacia y seguridad. Población por protocolo (excluyendo abandonos por razones diferentes al fracaso y desviaciones del protocolo) en análisis exploratorios.
Criterios de Inclusión	Pacientes infectados por VHC genotipos 1, 4 ó 6. Valor basal de ARN VHC superior a 10 ⁴ UI/ml. Coinfección con VIH-1. Naïve a todos los tratamientos para HCC. Naïve para terapia antirretroviral o estables en tratamiento con tenofovir o abacavir, junto con emtricitabina o lamivudina más raltegravir, dolutegravir o rilpivirina. Pacientes con o sin cirrosis.
Criterios de Exclusión	Enfermedad hepática descompensada. Coinfección con VHB. Neoplasia en los 5 años previos. Carcinoma hepatocelular. Cirrosis Child-Pugh clase B o C, o Child-Turcotte-Pugh > 6. Infección oportunista en los 6 meses previos. Historia de cirugía gástrica o alteraciones en la absorción. Abuso de drogas o alcohol, embarazo, lactancia, trasplantado, tratamiento crónico con corticoesteroides.
Características basales (n = 218)	Sexo masculino (%): 84 Raza negra o afroamericana (%): 17 Edad media (años): 48,7 Grado de fibrosis (%): F0-F2: 73 F3: 11 F4: 16 Genotipo IL28B no CC (%): 65 VHC genotipo: 1a (%): 66 1b (%): 20

	4 (%): 13 6 (%): 1 ARN VHC basal (%): ≤ 800 000 UI/ml: 42 > 800 000 UI/ml: 58 Status en relación al tratamiento antirretroviral (%): Naive: 3 Tratamiento (ARN VIH indetectable): 97
Seguimiento	24 semanas tras finalizar el tratamiento.

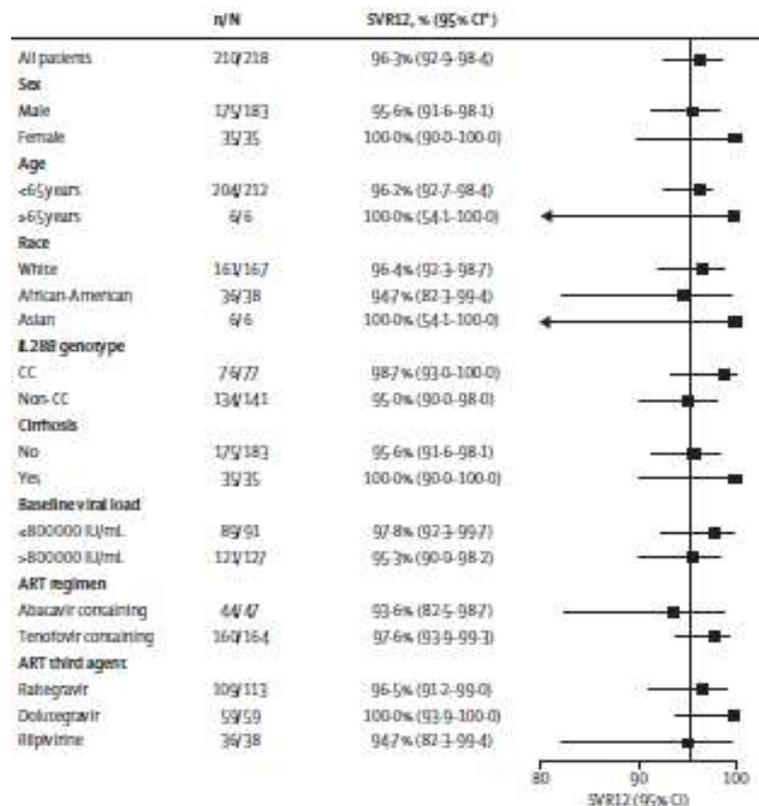
Tabla 10. Principales resultados de eficacia del ensayo C-EDGE COINFECTION.

Variable	Todos los pacientes tratados (N = 218*)	Pacientes genotipo 1a (N = 144)	Pacientes genotipo 1b (N = 44)	Pacientes genotipo 4 (N = 28)
RVS12, n (%) (IC 95 %)	210 (96,3) (92,9-98,4)	136 (94,4) (85,4-99,4)	42 (95,5) (84,5-99,4)	27 (96,4) (81,7-99,9)
Rebote virológico, n	0	0	0	0
Recaída, n	5	4	0	1
Reinfección, n	2	1	1	0

*se incluyeron 2 pacientes con genotipo 6, ambos alcanzaron RVS12

La RVS12 fue elevada en todos los subgrupos, incluidos aquellos generalmente asociados a mala respuesta (cirróticos, IL28B genotipo no CC, afroamericanos y niveles de ARN-VHC > 800 000 UI/ml) (Figura 3).

Figura 3. RVS12 según análisis de subgrupos.



Fuente: Rockstroh *et al.*

Tabla 11. Principales resultados de seguridad del ensayo C-EDGE CO-INFECTION.

Parámetro	Todos los pacientes (n = 218)	
	n	%
EA relacionados con el tratamiento en > 5 % pacientes	75	34
Cualquier EA grave*	2	1
Discontinuación debida a EA	0	-
Muertes	0	-
Anormalidades hematológicas		
Alanino aminotrasferasa		
5,1-10 x ULN	3	1
> 10 x ULN	2	1
Aspartato aminotrasferasa		
5,1-10 x ULN	0	-
> 10 x ULN	1	< 1
Bilirrubina total		
2,6-5 x ULN	1	< 1
> 5 x ULN	0	-
*Dos EA graves (convulsión y neumonía) ocurrieron durante el periodo de tratamiento y otros cuatro tuvieron lugar en la fase de seguimiento (erisipela, psicosis aguda y retención urinaria, fractura cubital y peritonitis bacteriana espontánea). ULN: límite superior normal		

El 74 % de los pacientes experimentó al menos un evento adverso, el 62 % de los mismos fue considerado leve. Los EA más frecuentes fueron fatiga (13 %), dolor de cabeza (12 %) y náuseas (9 %). De los EA relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron también fatiga (7 %), dolor de cabeza (7 %) y náuseas (5 %). Ninguno de los EA graves requirió discontinuación del tratamiento ni se relacionó con el tratamiento.

Calidad del ensayo:

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

Ensayo C-SALVAGE^{27,28}

Tabla 12. Características del ensayo C-SALVAGE.

Estudio	C-SALVAGE. Grazoprevir/elbasvir más RBV en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 tras fracaso al tratamiento con un régimen que contenga un AAD.
Diseño	Fase 2, abierto, multicéntrico. Un solo brazo.
Duración	Fecha de inicio-fin del estudio: mayo 2014-abril 2015.
Grupo de estudio (n = 79)	Grazoprevir/elbasvir 100/50 mg una vez al día más RBV 800-1 400 mg, según peso, repartido en dos veces al día, durante 12 semanas de tratamiento.

VARIABLES EVALUADAS	Tasa de RVS12 (variable principal). Tasa de RVS24. Tasa de RVS4. Tasa de EA.
DESCRIPCIÓN DEL TIPO DE ANÁLISIS	Análisis por protocolo para la evaluación de la variable principal de eficacia RVS12. Para la evaluación de variables secundarias de eficacia y para la seguridad se realizó análisis completo (pacientes que habían recibido al menos una dosis del fármaco). Se recogieron aquellos EA que sucedieron hasta 14 días después de finalizar el tratamiento.
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Pacientes adultos con VHC genotipo 1. ARN-VHC \geq 10 000 UI/ml. No haber alcanzado RVS tras \geq 4 semanas de tratamiento con PEG, RBV y boceprevir / telaprevir / simeprevir / sofosbuvir. Se estableció un máximo de 40 % de pacientes incluidos con cirrosis hepática. Para asegurar suficiente número de pacientes con variantes asociadas con resistencia (RAV), el 80 % de los pacientes incluidos tenían que haber experimentado fracaso virológico previo con triple terapia.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	Enfermedad hepática descompensada. Coinfección con VHB o VIH. Neoplasia en los 5 años previos. Carcinoma hepatocelular. Historia de cirugía gástrica o alteraciones en la absorción. Trombocitopenia o hipoalbuminemia. Abuso de drogas o alcohol, embarazo, lactancia, trasplantado, tratamiento crónico con corticoesteroides.
CARACTERÍSTICAS BASEALES DEL GRUPO DE ESTUDIO (n = 79)	Sexo masculino (%): 58,2 Raza (%): - blanca: 97,5 - negra: 2,5 Edad media (años): 54,4 VHC genotipo (%): - 1a: 38 - 1b: 62 IL28B no CC genotipo (%): 97,5 Valor medio de ARN VHC (log10 UI/ml): 6,1 Grado de fibrosis (%): - F0-2: 46,8 - F3: 10,1 - F4: 43 AAD previo (%): - Boceprevir: 35,4 - Telaprevir: 54,4 - Simeprevir: 10,1 - Sofosbuvir: 0 Historia de fracaso virológico (%): - No respondedor a triple terapia: 20,3 - Rebrote viral con triple terapia: 10,1 - Rebrote viral con PEG + RBV tras AAD: 20,2 - Recaída tras triple terapia: 32,9 Fracaso no virológico (eventos adversos/intolerancia a fármacos/tratamiento abreviado en el marco de ensayo clínico) (%): 16,5 Variantes basales NS3 asociadas con resistencia a boceprevir/telaprevir/simeprevir (%): 43,6
SEGUIMIENTO	24 semanas tras finalizar la terapia.

Tabla 13. Principales resultados de eficacia del ensayo C-SALVAGE (análisis completo).

Variable	Grazoprevir/elbasvir + RBV 12 semanas Todos los pacientes tratados (N = 79)
RVS12, n (%) (IC 95 %)	76 (96,2) (89,3-99,2)
RVS24, n (%) (IC 95 %)	76 (96,2) (89,3-99,2)
RVS4, n (%) (IC 95 %)	77 (97,5) (91,2-99,7)
Fracaso virológico, n (%)	3 (3,8)
Recaída, n (%)	3 (3,8)

La RVS12 fue 63/66 (95,5 %) para los pacientes con fracaso virológico previo, 33/36 (91,7 %) para pacientes con variantes asociadas a resistencias, 28/30 (93,3 %) para pacientes con infección por genotipo 1a y 32/34 (94,1 %) para pacientes cirróticos.

Tabla 14. Principales resultados de seguridad del ensayo C-SALVAGE.

Parámetro	Grazoprevir/elbasvir + RBV 12 semanas (N=79)	
	n	%
Cualquier EA	63	79,7
EA relacionados con el tratamiento	45	57,0
Cualquier EA grave	4	5,1
Discontinúaciones por EA	1	1,3
Muertes	0	
EA frecuentes sucedidos en > 5 % pacientes		
Fatiga	22	27,8
Dolor de cabeza	15	19,0
Astenia	12	15,2
Nausea	9	11,4
Insomnio	7	8,9
Anemia	6	7,6
Diarrea	6	7,6
Dolor superior abdominal	5	6,3
Estreñimiento	5	6,3
Vómitos	4	5,1
Disminución Hb	4	5,1
Alteraciones de laboratorio grado 3/4		
Bilirrubina total (> 2,5 x ULN)	5	6,3
Hemoglobina (< 9 g/dl)	2	2,5
Leucocitos (< 1,5 x10 ³ /μl)	1	1,3
Plaquetas (< 50 x10 ³ /μl)	1	1,3
ULN: límite normal superior		

Se describieron cinco eventos adversos graves (faringitis bacteriana, carcinoma

escamoso de laringe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección de tracto urinario y apendicitis) en cinco pacientes. En uno de los casos (apendicitis), el EA sucedió más allá de los 14 días posteriores a la finalización del tratamiento. Ninguno fue relacionado con la medicación de estudio.

Calidad del ensayo:

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

Ensayo C-WORTHY^{29,30}

Tabla 15. Características del ensayo C-WORTHY.

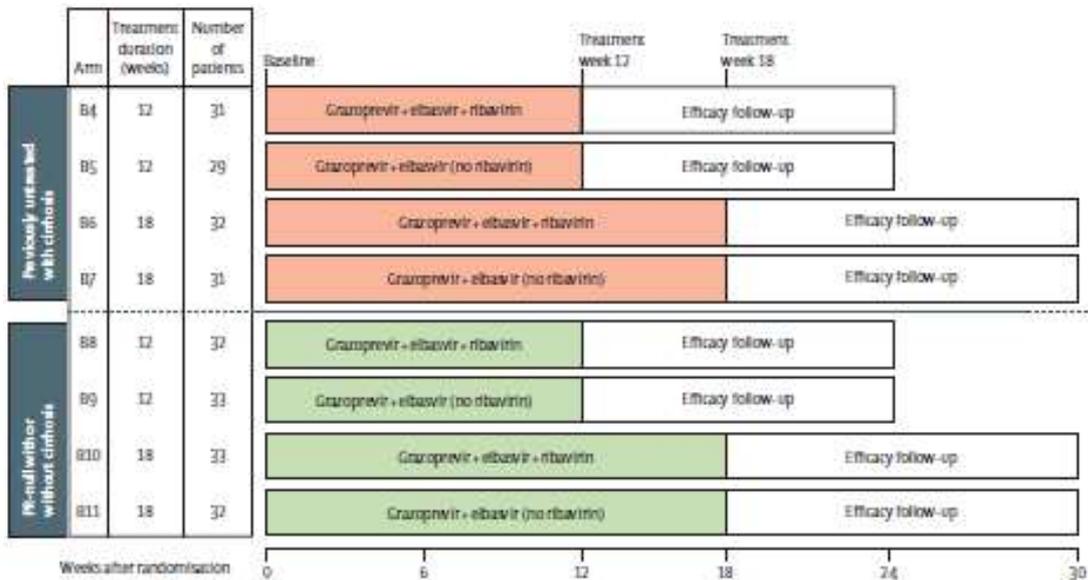
Estudio	C-WORTHY. Grazoprevir/elbasvir durante 8, 12 ó 18 semanas, con o sin RBV, en pacientes <i>naïve</i> o previamente tratados con VHC genotipo 1.
Diseño	Fase 2, abierto, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y múltiples brazos.
Duración	Duración del estudio: febrero 2013 - mayo 2015.
Grupo de estudio (n = 471)	<p>El ensayo fue dividido en 2 partes:</p> <p>Parte A: Pacientes monoinfectados con genotipo 1b se aleatorizaron (2: 2: 3) a recibir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grazoprevir/elbasvir 100/20 mg al día + RBV durante 12 semanas (grupo A1). - grazoprevir/elbasvir 100/50 mg al día + RBV (grupo A2). - grazoprevir/elbasvir 100/50 mg al día durante 12 semanas (grupo A3). <p>Los pacientes con genotipo 1a se aleatorizaron (1:1) a los grupos A1 y A2.</p> <p>Parte B: Pacientes monoinfectados con genotipo 1a se aleatorizaron (2: 1: 2) a recibir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grazoprevir/elbasvir 100/50 mg al día + RBV durante 8 semanas (grupo B1). - grazoprevir/elbasvir 100/50 mg al día + RBV durante 12 semanas (grupo B2). - grazoprevir/elbasvir 100/50mg al día durante 12 semanas (grupo B3). <p>Los pacientes con genotipo 1b no se aleatorizaron en esta cohorte y todos se asignaron al grupo B2.</p> <p>Pacientes coinfectados se aleatorizaron (1:1) a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grazoprevir/elbasvir 100/50 mg al día + RBV durante 12 semanas (grupo B12). - grazoprevir/elbasvir 100/50 mg al día durante 12 semanas (grupo B13). <p>Dentro de la parte B se diferenció:</p> <p>Cohorte 1 (n=123): Pacientes <i>naïve</i> con cirrosis compensada.</p> <p>Cohorte 2 (n=130): Pacientes previamente tratados con respuesta nula a terapia previa con PEG + RBV, con o sin cirrosis compensada.</p> <p>Estos pacientes fueron aleatorizados (1:1:1:1) para recibir 12 ó 18 semanas de tratamiento con Grazoprevir/elbasvir (100/50 mg al día) con o sin RBV</p>

	(según peso). Para cada cohorte hubo cuatro grupos de tratamiento (grupos B4-7 y B8-11). Estos grupos se estratificaron según subgenotipo (1a vs. no 1a) y los no respondedores fueron estratificados según cirrosis (sí/no).
VARIABLES EVALUADAS	Tasa de RVS12 (variable principal). Tasa de EA.
DESCRIPCIÓN DEL TIPO DE ANÁLISIS	Análisis de todos los pacientes aleatorizados y que habían recibido al menos una dosis del fármaco. Para analizar las variables se combinaron los pacientes de los brazos A1, A2 y B2 ya que esos pacientes recibieron el mismo esquema de tratamiento (grazoprevir/elbasvir + RBV, durante 12 semanas). Se realizaron análisis exploratorios de subgrupos.
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Todos los pacientes: VHC genotipo 1 (Partes A, B, y C) o genotipo 3 (Parte D) Parte A: ausencia de cirrosis. Partes B, C, y D: <ul style="list-style-type: none"> • <i>naïve</i> al tratamiento, con o sin cirrosis, o • pretratados con PEG+RBV, con o sin cirrosis, o • coinfección con VIH, con o sin cirrosis • ausencia de signos o síntomas de enfermedad hepática avanzada. • ARN VHC \geq 10 000 UI/ml.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	Todos los pacientes: carcinoma hepatocelular, diabético y/o hipertenso con signos oculares, depresión grave, abuso de sustancias, enfermedad inmunológica, ictus, ataque isquémico transitorio, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca grave, gota, hemoglobinopatías o síndromes mielodisplásicos, trasplantados, cirugía gástrica o malabsorción, enfermedad grave concurrente, neoplasia, embarazo o lactancia. Parte A: coinfección VIH, tratamiento con inhibidores o inductores del CYP3A4. Parte B, C y D: haber recibido tratamiento con AAD, administración de corticoides, diabetes mellitus (HbA1c >8,5%).
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS COHORTES 1 Y 2 (GRUPOS B4 - 11) (n = 253)	Los resultados se expresan en este orden: duración 12 semanas con RBV/ duración 12 semanas sin RBV/ duración 18 semanas con RBV, duración 18 semanas sin RBV. Sexo masculino (%): - Cohorte 1: 61 / 66/ 47 / 68 - Cohorte 2: 63 / 61 / 48 / 56 Raza blanca (%): - Cohorte 1: 97 / 97 / 84 / 87 - Cohorte 2: 94 / 97 / 91 / 91 Edad media (años): - Cohorte 1: 57 / 59 / 58,8 / 58,9 - Cohorte 2: 52,2 / 54,4 / 56,2 / 54,3 IMC medio (kg/m ²): Cohorte 1: 25,6 / 27,1 / 27,6 / 27,5 Cohorte 2: 27, / 25,7 / 27,1 / 25,7 VHC genotipo 1a (%): - Cohorte 1: 65 / 69 / 75 / 74

	<p>- Cohorte 2: 56 / 67 / 58 / 53</p> <p>Nivel de ARN VHC (%):</p> <p>- Cohorte 1, > 800 000 UI/ml: 87 / 86 / 75 / 87</p> <p>- Cohorte 2, > 800 000 UI/ml: 91 / 97 / 100 / 100</p> <p>Grado de fibrosis F0-2 (%):</p> <p>- Cohorte 1: 0 / 0 / 0 / 0</p> <p>- Cohorte 2: 56 / 48 / 39 / 50</p> <p>Grado de fibrosis F3 (%):</p> <p>- Cohorte 1: 0 / 0 / 0 / 3</p> <p>- Cohorte 2: 9 / 9 / 24 / 16</p> <p>Grado de fibrosis F4 (%):</p> <p>- Cohorte 1: 100 / 100 / 100 / 97</p> <p>- Cohorte 2: 34 / 42 / 36 / 34</p>
Características basales de los grupos de pacientes sin cirrosis (n = 218, 159 mono infectados y 59 coinfectados)	<p>Los resultados se expresan en este orden:</p> <p>- Mono infectados: con RBV 8 semanas (B1 n = 30) / con RBV 12 semanas (A1, A2, B2 n = 85) / sin RBV 12 semanas (A3, B3 n = 44).</p> <p>- Coinfectados VIH-VHC: con RBV 12 semanas (n = 29) / sin RBV 12 semanas (n = 30).</p> <p>Sexo masculino (%):</p> <p>- Mono infectados: 60 / 47 / 52</p> <p>- Coinfectados: 79 / 80</p> <p>Raza blanca (%):</p> <p>- Mono infectados: 90 / 95 / 82</p> <p>- Coinfectados: 83 / 80</p> <p>Edad media (años):</p> <p>- Mono infectados: 52 / 51 / 52</p> <p>- Coinfectados: 48 / 44,5</p> <p>VHC genotipo 1a (%):</p> <p>- Mono infectados: 100 / 61 / 68</p> <p>- Coinfectados: 83 / 73</p> <p>Nivel de ARN VHC (%):</p> <p>- Mono infectados, >800 000 UI/ml: 83 / 74 / 75</p> <p>- Coinfectados, >800 000 UI/ml: 76 / 83</p> <p>Grado de fibrosis F0-F2 (%):</p> <p>- Mono infectados: 90 / 95 / 89</p> <p>- Coinfectados: 93 / 90</p> <p>Grado de fibrosis F3 (%):</p> <p>- Mono infectados: 10 / 5 / 11</p> <p>- Coinfectados: 7 / 10</p>
Seguimiento	<p>24 semanas tras finalizar la terapia. Se recogieron aquellos EA que sucedieron hasta 14 días después de finalizar el tratamiento.</p>

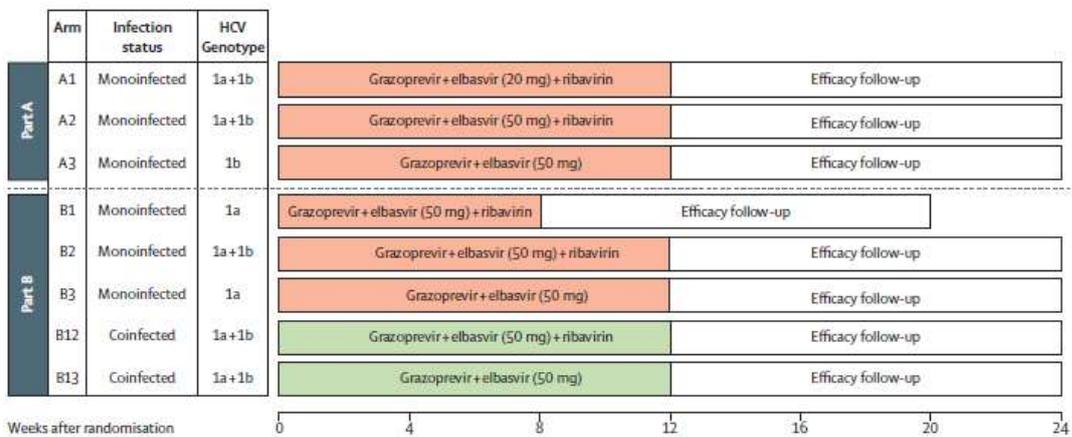
En las siguientes figuras se reflejan los distintos grupos de tratamiento, régimen recibido y periodo de seguimiento:

Figura 4. Grupos de tratamiento de las cohortes 1 y 2.



Fuente: Lawitz E *et al.*

Figura 5. Grupos de tratamiento de los pacientes mono infectados y coinfectados no cirróticos.



Fuente: Sulkowski M *et al.*

A continuación se exponen, de forma separada, los resultados de las cohortes 1 y 2, así como de los grupos mono infectados y coinfectados sin cirrosis.

Tabla 16. Principales resultados de eficacia del estudio C-WORTHY (cohortes 1 y 2).

Duración Tratamiento (semanas)	Naïve con cirrosis				No respondedores con/sin cirrosis				Todos
	12		18		12		18		
RBV	Sí (grupo B4)	No (grupo B5)	Sí (grupo B6)	No (grupo B7)	Sí (grupo B8)	No (grupo B9)	Sí (grupo B10)	No (grupo B11)	
RVS12 n/N (%) (IC 95 %)	28/31 90 (74-98)	28/29 97 (82-100)	31/32 97 (84-100)	29/31 94 (79-99)	30/32 94 (79-99)	30/33 91 (76-98)	33/33 100 (89-100)	31/32 97 (84-100)	240/253 95 (91-97)
Rebote virológico (n)	1	0	0	0	0	0	0	1	2
Recaída (n)	2	1	0	2	0	3	0	0	8

El análisis de subgrupos no mostró que la adición de RBV conllevara una mejora significativa en la tasa de RVS alcanzada, independientemente de las características basales de los pacientes (cirrosis, carga viral, subgenotipo...).

Tabla 17. Principales resultados de seguridad del ensayo C-WORTHY (cohortes 1 y 2).

Duración Tratamiento (semanas)	Naïve con cirrosis				No respondedores con/sin cirrosis				Todos
	12		18		12		18		
RBV	Sí (grupo B4)	No (grupo B5)	Sí (grupo B6)	No (grupo B7)	Sí (grupo B8)	No (grupo B9)	Sí (grupo B10)	No (grupo B11)	
EA graves, n (%)	0	2 (7)	1 (3)	0	2 (6)	1 (3)	0	1 (3)	7 (3)
-Dolor abdominal	-	1 (3)	0	-	0	0	-	1 (3)	2 (1)
-Carcinoma celular transicional	-	1 (3)	0	-	0	0	-	0	1 (< 1)
-Gastritis	-	0	1 (3)	-	0	0	-	0	1 (< 1)
-Fibrilación atrial	-	0	0	-	1 (3)	0	-	0	1 (< 1)
-Accidente vehículo motorizado	-	0	0	-	1 (3)	0	-	0	1 (< 1)
-Absceso escrotal	-	0	0	-	0	1 (3)	-	0	1 (< 1)
EA relacionados	20 (65)	11 (38)	24 (75)	17 (55)	20 (63)	18 (55)	27 (82)	22 (69)	159 (63)

con la medicación, n (%)									
Discontinuación por EA, n (%)	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	2 (1)
-Fibrilación atrial	-	-	-	-	1 (3)	-	-	-	1 (< 1)
-Sangrado uterino	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (< 1)
Muertes, n (%)	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (< 1)
EA que han ocurrido en $\geq 10\%$ de los pacientes									
-Al menos uno	24 (77)	17 (59)	28 (88)	25 (81)	25 (78)	25 (76)	31 (94)	26 (81)	201 (79)
-Fatiga	9 (29)	5 (17)	9 (28)	5 (16)	6 (19)	9 (27)	15 (45)	8 (25)	66 (26)
-Dolor de cabeza	2 (6)	5 (17)	11 (34)	10 (32)	9 (28)	6 (18)	6 (18)	10 (31)	58 (23)
-Astenia	2 (6)	1 (3)	5 (16)	2 (6)	7 (22)	5 (15)	5 (15)	7 (22)	35 (14)
Hb ≥ 85 a <100 g/l	5 (16)	0	2 (6)	0	1 (3)	0	3 (9)	0	11 (4)
Hb < 85 g/l	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (< 1)
ALT 1,1 a 2,5 x basal (UI/l)	0	0	1 (3)	3 (10)	0	0	1 (3)	2 (6)	7 (3)
ALT $> 2,5$ x basal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AST 1,1 a 2,5 x basal (UI/l)	0	1 (3)	0	3 (10)	0	0	0	2 (6)	6 (2)
AST $> 2,5$ x basal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilirrubina $> 2,5$ a 5 x basal (mg/dl)	5 (16)	0	9 (28)	1 (3)	2 (6)	0	9 (27)	3 (9)	29 (11)
Bilirrubina > 5 x basal (mg/dl)	1 (3)	0	1 (3)	0	1 (3)	0	0	0	3 (1)

Los EA más frecuentes fueron fatiga, dolor de cabeza y astenia y fueron de intensidad leve-moderada. La frecuencia de EA relacionados con la medicación y la discontinuación debida a EA fue superior para los grupos de tratamiento con RBV. La incidencia de aumento de bilirrubina o descenso de Hb también fue mayor para pacientes con RBV.

Tabla 18. Principales resultados de eficacia del ensayo C-WORTHY (mono infectados y coinfectados sin cirrosis).

	Mono infectados			Coinfectados	
	8	12	12	12	12
Duración del tratamiento (semanas)	8	12	12	12	12
RBV	Sí (grupo B1)	Sí (grupos A1, A2, B2)	No (grupos A3, B3)	Sí (grupo B12)	No (grupo B13)
RVS12, n/N (%) (IC 95 %)	24/30 (80) (61-92)	79/85 (93) (85-97)	43/44 (98) (88-100)	28/29 (97) (82-100)	26/30 (87) (69-96)
Rebote virológico (n)	0	1	0	0	2
Recaída (n)	5	2	1	1	0

El análisis de subgrupos (no previamente preespecificado) no mostró diferencias en la tasa de RVS12 alcanzada entre pacientes mono infectados o coinfectados, independientemente de las características basales de los pacientes (raza, carga viral, subgenotipo...).

Tabla 19. Principales resultados de seguridad del ensayo C-WORTHY (mono infectados y coinfectados sin cirrosis).

	Mono infectados			Coinfectados		Total
	RBV B1	RBV A1, A2, B2	No RBV A3, B3	RBV B12	No RBV B13	Con o sin RBV Todos
Grupo	B1	A1, A2, B2	A3, B3	B12	B13	Todos
Duración de tratamiento (semanas)	8	12	12	12	12	8 ó 12
N	30	86	43	29	30	218
EA graves, n (%)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	3 (1)
-Nausea	-	1 (1)	-	0 (0)	0 (0)	1 (< 1)
-Astenia	-	0 (0)	-	1 (3)	0 (0)	1 (< 1)
-Infección estafilocócica	-	0 (0)	-	0 (0)	1 (3)	1 (< 1)
EA relacionados con la medicación, n (%)	22 (73)	56 (65)	24 (56)	12 (41)	9 (30)	123 (56)
Discontinuación por EA, n (%)	0	0	0	0	0	0
Muertes, n (%)	0	0	0	0	0	0
EA que han ocurrido en ≥ 10 % de los pacientes						

-Al menos uno	26 (87)	65 (76)	38 (88)	19 (66)	15 (50)	163 (75)
-Fatiga	14 (47)	23 (27)	10 (23)	2 (7)	2 (7)	51 (23)
-Dolor de cabeza	7 (23)	12 (20)	15 (35)	4 (14)	1 (3)	44 (20)
-Nausea	8 (27)	16 (19)	7 (16)	0 (0)	1 (3)	32 (15)
-Diarrea	5 (17)	10 (12)	5 (12)	1 (3)	0 (0)	21 (10)
Hb \geq 85 a <100 g/l	1 (3)	8 (10)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	10 (5)
Hb < 85 g/l	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
ALT 1,1 a 2,5 x basal (UI/l)	1 (3)	11 (13)	2 (5)	0 (0)	2 (7)	16 (7)
ALT > 2,5 x basal (UI/l)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AST 1,1 a 2,5 x basal (UI/l)	0 (0)	9 (11)	1 (2)	0 (0)	3 (10)	13 (6)
AST > 2,5 x basal (UI/l)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bilirrubina > 2,5 a 5 x basal (mg/dl)	7 (23)	24 (28)	0 (0)	7 (24)	2 (7)	40 (18)
Bilirrubina > 5 x basal (mg/dl)	1 (3)	2 (2)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	5 (2)

Calidad del ensayo:

El estudio presentó bajo riesgo de sesgo para la mayoría de los dominios descritos en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, exceptuando los referidos al cegamiento y al dominio "otros", en el que el riesgo de sesgo vendría por la financiación del estudio por parte del laboratorio titular de la autorización de comercialización del medicamento, y por las relaciones económicas y/o laborales, de algunos autores de la publicación con dicho laboratorio. Ver Anexo I.

Ensayo Head2Head³¹

Tabla 20. Características del ensayo Head2Head.

Estudio	H2H. Grazoprevir/elbasvir vs. sofosbuvir + PEG + RBV: un ECA fase 3.
Diseño	Fase 3, aleatorizado (3:1), abierto, controlado con comparador activo. Los pacientes se estratificaron según presencia o ausencia de cirrosis y subgenotipo viral (1a vs. 1b).
Duración	Duración del estudio: marzo 2015- noviembre 2015.
Hipótesis	No inferioridad de grazoprevir/elbasvir a sofosbuvir + PEG + RBV.
Grupo grazoprevir/elbasvir (n = 129)	Dosis fija de grazoprevir 100 mg / elbasvir 50 mg una vez al día durante 12 semanas.
Grupo sofosbuvir + PEG + RBV (n = 128)	Sofosbuvir 400 mg una vez al día + PEG + RBV, durante 12 semanas.
Variables evaluadas	Tasa de RVS12 (variable principal).

	Tasa de rebrote virológico durante el tratamiento. Tasa de recaída. Tasa de EA.
Descripción del análisis	Se calculó que eran necesarios 244 pacientes para demostrar con una potencia del 90 % que grazoprevir/ elbasvir es no inferior a la triple terapia con sofosbuvir, estableciendo un margen de no inferioridad del 10 % y asumiendo una tasa de RVS12 del 90 % para grazoprevir/elbasvir y del 86 % para la triple terapia (test de una cola y error alfa del 2,5 %). En caso de demostrarse la no inferioridad, se llevaron análisis de superioridad en seguridad y eficacia. Análisis completo, incluyendo todos los pacientes aleatorizados que hubiesen recibido al menos una dosis del tratamiento en estudio.
Criterios de Inclusión	Edad > 18 años. Infección por VHC genotipo 1, 4 ó 6. ARN VHC > 10 000 UI/ml. Cirrosis o ausencia de cirrosis. Pacientes <i>naïve</i> a tratamiento o previamente tratados con PEG + RBV.
Criterios de Exclusión	Descompensación hepática. Carcinoma hepatocelular. Coinfección por VIH o hepatitis B. Historia de neoplasia en los últimos 5 años o de cirugía gástrica o malabsorción. Trasplantados, mal acceso venoso o toma de corticoesteroides.
Características basales (grupo grazoprevir/elbasvir vs. triple terapia)	Sexo masculino (%): 42,6 vs. 49,2 Raza blanca (%): 99,2 vs. 99,2 Edad media (años): 47,6 vs. 48,2 Genotipo IL28B no CC: 77,5 vs. 77,8 Nivel basal de ARN VHC >800.000 UI/ml: 69,8 vs. 64,3 Genotipo VHC (%): 1a: 14 vs. 13,5 1b: 81,4 vs. 82,5 4: 4,7 vs. 4 Cirrótico (%): 17,1 vs. 16,7 Tratamiento previo (%): - <i>Naïve</i> : 77,5 vs. 72,2 - Respuesta nula a PEG+ RBV: 8,5 vs. 11,1 - Respuesta parcial a PEG+ RBV: 4,7 vs. 6,3 - Recaedor tras PEG+ RBV: 9,3 vs. 10,3
Seguimiento del tratamiento	24 semanas en todos los pacientes.
HCC: hepatitis C crónica; RVS12: respuesta viral sostenida a las 12 semanas de finalizar el tratamiento; EA: eventos adversos; VHC: virus de la hepatitis C; Hb: hemoglobina.	

Tabla 22. Principales resultados de seguridad del ensayo Head2Head.

Parámetro	Grazoprevir/elbasvir (n = 129)		Sofosbuvir + PEG + RBV (n = 128)		Diferencia (IC 95 %)
	n	%	n	%	
EA graves relacionados con el tratamiento	0	0	3	2,4	-2,4 (-6,8 – 0,6) n.s.
- Discontinuaciones por EA graves relacionados con el tratamiento	0	0	1	0,8	-0,8 (-4,4 – 2,1) n.s
- Neutrófilos < 0,75 x 10 ⁹ células/l	0	0	16	12,7	-12,7 (-19,7 a -8,0) p < 0,001
-Hb < 10 g/dl	1	0,8	18	14,3	-13,5 (-20,8 a -7,9) p < 0,001
Cualquier EA	67	51,9	117	92,9	-40,9 (-50,4 a -30,9)
Cualquier EA relacionado con el tratamiento	32	24,8	114	90,5	-65,7 (-73,8 a -55,7)
EA graves	1	0,8	5	4,0	-3,2 (-8,3 – 0,7)
Anormalidades hematológicas					
- ALT o AST > 5 veces la basal	0	0	0	0	
- Bilirrubina > 2,5 – 5,0 veces la basal	1	0,8	17	13,5	
- Bilirrubina > 5 veces la basal	0	0	1	0,9	
- Creatinina > 2,5 veces la basal	1	0,8	1	0,8	

El dolor de cabeza fue el único EA presentado en más del 10 % de los pacientes del grupo de grazoprevir/elbasvir, mientras que en el grupo de la triple terapia fueron: pirexia, dolor de cabeza, fatiga, astenia, resfriado, síndrome pseudogripal, mialgia, disminución de apetito, anemia, náuseas y tos.

Calidad del ensayo:

El estudio presentó bajo riesgo de sesgo en todos los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. El mayor riesgo de sesgo vendría por la financiación del estudio por parte del laboratorio titular de la autorización de comercialización del medicamento, y por las relaciones económicas y/o laborales, de algunos autores de la publicación, con dicho laboratorio. Ver Anexo I.

Ensayos no publicados².

Los ensayos C-SCAPE (realizado en pacientes *naïve* con VHC genotipos 4, 6 y sin cirrosis, que compara grazoprevir/elbasvir 12 semanas con el mismo régimen y duración asociado a RBV), y C-EDGE TE (realizado en pacientes pretratados con VHC genotipos 1, 4, 6, con o sin cirrosis y con o sin coinfección por VIH-1 que compara grazoprevir/elbasvir durante 12 o 16 semanas con grazoprevir/elbasvir + RBV durante 12 o 16 semanas) no han sido publicados. A continuación se exponen los resultados a los que se ha podido acceder, extraídos a través del EPAR². Se presentan en combinación con el resto de estudios y en base a

genotipo viral:

Tabla 23. RVS12 en pacientes con genotipo 1b.

Características basales	RVS
	Grazoprevir / elbasvir 12 semanas (n = 312)
RVS global	96 % (301/312)
Resultados para pacientes sin RVS	
Fracaso virológico*	0 % (0/312)
Recaída	1 % (4/312)
Otros⁺	2 % (7/312)
RVS según <i>status</i> cirrótico	
No cirrótico	95 % (323/243)
Cirrótico	100 % (69/69)
* Incluye pacientes con rebrote viral + incluye discontinuación por eventos adversos, pérdida de seguimiento, o retirada del paciente.	

Tabla 24. RVS en pacientes con genotipo 1a.

Características basales	RVS	
	Grazoprevir/elbasvir 12 semanas N = 519	Grazoprevir/elbasvir + ribavirina 16 semanas N = 58
RVS global	93 % (483/519)	95 % (55/58)
Resultados para pacientes sin RVS		
Fracaso virológico*	1 % (3/519)	0 % (0/58)
Recaída	4 % (23/519)	0 % (0/58)
Otros⁺	2 % (10/519)	5 % (3/58)
RVS según <i>status</i> cirrótico		
No cirrótico	93 % (379/408)	92 % (33/36)
Cirrótico	94 % (104/111)	100 % (22/22)
RVS según la presencia basal de polimorfismos NS5A asociados a resistencia^Ç		
Ausente	97 % (464/476)	100 % (51/51)
Presente	53 % (16/30)	100 % (4/4)
RVS según ARN basal VHC		
≤ 800 000UI/mL	98 % (135/138)	100 % (9/9)
> 800 000UI/mL	91 % (348/381)	94 % (46/49)
* Incluye pacientes con rebrote viral. + incluye discontinuación por eventos adversos, pérdida de seguimiento, o retirada del paciente. Ç incluye pacientes con secuenciación basal que alcanzaron RVS12 o con fracaso virológico.		

Tabla 25. RVS12 en pacientes con genotipo 4.

Características basales	RVS	
	Grazoprevir /elbasvir 12 semanas	Grazoprevir/ elbasvir + ribavirina 16 semanas N = 8

	N = 65	
RVS global	94 % (61/65)	100 % (8/8)
Resultados para pacientes sin RVS		
Fracaso virológico*	0 % (0/65)	0 % (0/8)
Recaída	3 % (2/65)	0 % (0/8)
Otros⁺	3 % (2/65)	0 % (0/8)
RVS según <i>status</i> cirrótico		
No cirrótico	96 % (51/53)	100 % (4/4)
Cirrótico	83 % (10/12)	100 % (4/4)
RVS según ARN basal VHC		
≤ 800 000UI/mL^Ç	93 % (27/29)	100 % (3/3)
> 800 000UI/mL	94 % (34/36)	100 % (5/5)
* Incluye pacientes con rebrote viral. Los dos pacientes recaedores tenían ARN basal > 800 000UI/mL.		
+ incluye discontinuación por eventos adversos, pérdida de seguimiento, o retirada del paciente.		
Ç Los dos pacientes sin RVS por otros motivos distintos a fracaso virológico tenían ARN basal ≤ 800 000UI/mL.		

En estos ensayos no se ha podido valorar la calidad de la evidencia.

4.3 Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Hay un número elevado de ensayos clínicos que han evaluado la eficacia y seguridad de grazoprevir/elbasvir en pacientes con infección por VHC genotipo 1 y 4. Sin embargo, su principal limitación es que la mayoría de ellos han evaluado la eficacia mediante estudios de un solo brazo, o estudios aleatorizados que comparan distintas duraciones de tratamiento de la misma combinación de fármacos, o combinaciones con y sin RBV, exceptuando el ensayo Head2Head, que comparó dicho régimen frente a la triple terapia basada en sofosbuvir. Además, existen estudios (C-SCAPE, C-EDGE pacientes pretratados) que no han sido publicados, y a los que únicamente se ha podido acceder a los resultados agrupados con el resto de estudios.

De los estudios evaluados, los ensayos WORTHY y H2H fueron abiertos. Esto podría introducir un sesgo de cegamiento tanto para los pacientes como para los evaluadores, sin embargo, es poco probable que esto haya influido en el resultado final, debido al carácter analítico de las variables de eficacia y a la baja subjetividad que este tipo de variables permite en su interpretación por parte del evaluador. Aunque hay que tener en cuenta que los resultados en seguridad sí que podrían potencialmente estar sesgados por la falta de cegamiento. En el ensayo H2H, el carácter abierto posiblemente se deba a la dificultad para enmascarar la administración de PEG.

En todos los estudios, las variables de eficacia y seguridad son adecuadas. En relación a los subgrupos analizados, los resultados no deben generalizarse debido, entre otras causas, al pequeño número de pacientes analizados. El estudio C-WORTHY fase 2 que prueba diferentes duraciones y regímenes con o sin RBV, no tuvo el suficiente poder estadístico para dilucidar estas cuestiones. Sin embargo, según se dispone en el EPAR, en base al conjunto de todos los estudios, la diferencia en la tasa de RVS12 entre los pacientes que recibieron RBV y aquellos que no lo hicieron fue 3,3 % (IC 95 % -1,3 % a 8,2 %), lo que apoya la conclusión de que la adición de RBV no aumenta sustancialmente las tasas de RVS12. El agrupamiento de los regímenes con y sin RBV para una duración determinada, origina una diferencia en la tasa de RVS12 (12 semanas vs. 16 semanas) del 1,5 % (IC 95 % -3,2 % a 6,3 %), lo que apoya la conclusión de que las 16 semanas no aumenta sustancialmente la tasa de RVS12, aunque los que recibieron 16 semanas con RBV consiguieron tasas más altas de RVS12.

Los resultados disponibles de RVS12 en pacientes con VHC genotipo 4 con el régimen grazoprevir/elbasvir durante 12 semanas y grazoprevir/elbasvir + RBV durante 16 semanas proceden de diferentes ensayos (C-EDGE en *naïve*, C-EDGE en pretratados, C-EDGE coinfectados y C-SCAPE) y, a pesar de ello, el tamaño muestral no es elevado (N = 65 y N = 8, respectivamente), por lo que la evidencia de eficacia en estos pacientes, sobre todo, para el régimen de 16 semanas, es muy limitada.

En cuanto a otros aspectos de la validez interna de los resultados, las características basales de los pacientes estuvieron bien balanceadas entre los grupos en aquellos estudios que comportaron aleatorización y la mayoría de estos ha presentado los resultados en base a la población que había recibido al menos una dosis del tratamiento en estudio (análisis completo). De forma secundaria algunos también han realizado análisis por protocolo y análisis por intención de tratar modificado (C-SURFER).

Tabla 26. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	En general, la mayoría de características basales de los pacientes incluidos se corresponden con la de la población diana. Sin embargo, se han excluido pacientes con cirrosis descompensada y, en algunos ensayos (C-EDGE COINFECTION, C-SURFER), los criterios de exclusión han sido numerosos lo que limita la aplicabilidad sus resultados. En cuanto al grado de fibrosis, en la mayoría de estudios se ha incluido cierto porcentaje de pacientes cirróticos, aunque los pacientes con grado de fibrosis F0-2 han sido los mayoritarios. Los pacientes menos representados han sido, con diferencia, aquellos infectados con VHC genotipo 4.
Intervención	La duración del tratamiento de 16 semanas con grazoprevir/elbasvir + RBV en pacientes con VHC genotipo 4, indicada en ficha técnica, ha sido evaluada en un número muy bajo de pacientes.
Comparadores	La mayoría de trabajos no han comparado frente a un tratamiento activo, exceptuando el ensayo H2H (triple terapia con sofosbuvir). Se echa en falta la comparación con otros regímenes libres de PEG, ya instaurados como práctica habitual.
Resultados	Los resultados medidos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes, aunque no se disponen en algunos casos de resultados a largo plazo.
Entorno	El entorno geográfico y clínico de los estudios pivotaes refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

En la tabla 27 se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza). Para ello, en primer lugar se refleja la pregunta de investigación planteada, según el modelo PICO (D) (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*), para la evaluación de eficacia y seguridad de grazoprevir/elbasvir en la indicación evaluada. En segundo lugar, se refleja el número y el diseño de los estudios identificados que responden a dicha pregunta, según variable resultado (“estado actual de la evidencia disponible”). En último lugar, se describen los *gaps* de evidencia obtenidos al contrastar y analizar los resultados del informe frente a la pregunta de investigación inicialmente planteada. La ausencia de estudios o falta de evidencia en alguno de los elementos de la pregunta PICO (D) indican la existencia de lagunas de conocimiento.

Tabla 27. Gaps de evidencia.

Pregunta de investigación				
Justificación para el uso del fármaco.				
Grazoprevir/elbasvir es otra asociación de AAD autorizada para hepatitis C crónica (genotipo 1 y 4), que ha demostrado muy buen perfil de eficacia y seguridad, por lo que se plantea como otra opción disponible en esta población.				
Pacientes	Intervención		Comparador/es	
Adultos con hepatitis C crónica por VHC genotipo 1 y 4, incluyendo cirróticos compensados.	Grazoprevir/ elbasvir 100/50 mg una vez al día.		- Simeprevir + sofosbuvir ± RBV - Daclatasvir + sofosbuvir ± RBV - Sofosbuvir/ledipasvir ± RBV - Ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, combinado con dasabuvir (sin dasabuvir en genotipo 4) ± RBV - Sofosbuvir/velpatasvir	
Diseños de los estudios				
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis, ECA y ensayos de intervención no aleatorizados (EINA)				
Variable Resultado - 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5
Respuesta viral sostenida (RVS12 y RVS24)	Recaída virológica	Tasa de rebrote viral	Eventos adversos relacionados al tratamiento	Interrupciones debidas a eventos adversos
Estado actual de la evidencia disponible				
Resultados de la evaluación				
Variable Resultado - 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5
4 ECA 2 EINA	4 ECA 2 EINA	4 ECA 2 EINA	4 ECA 2 EINA	4 ECA 2 EINA
4 ECA: 2 ECA grazoprevir/elbasvir vs. control histórico para variables de eficacia y vs. placebo para variables de seguridad; 1 ECA que estudia distintos regímenes y 1 ECA grazoprevir/elbasvir vs. sofosbuvir+PEG+RBV.				
Lagunas de conocimiento. Gaps				
Población	Intervención	Comparador	Resultados	Diseño
Pacientes cirróticos descompensados. Pacientes coinfectados con VHB.	-----	Comparadores que contengan los regímenes más utilizados actualmente. Sofosbuvir/ledipasvir ± RBV Ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + dasabuvir ±	RVS24 en algunas poblaciones	ECA con comparador activo libre de interferón.

		RBV Sofosbuvir/simeprevir ± RBV Daclatasvir + sofosbuvir ± RBV		
--	--	--	--	--

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

- NCT02890719. *Pilot Study Evaluate Efficacy of Grazoprevir + Elbasvir for 12 or 16 Weeks in Liver Transplant Recipients (EGRADICATE)*³²: Ensayo clínico fase 3, unicéntrico, abierto, para evaluar la eficacia y seguridad de grazoprevir/elbasvir, con diferentes duraciones de tratamiento, en pacientes con HCC y que presentan recurrencia tras un trasplante hepático. Resultados esperados para mayo de 2018.

5. Puntos clave

Grazoprevir/elbasvir administrado durante 12 semanas en pacientes *naïve* con genotipo 1, cirróticos y no cirróticos, presenta tasas de RVS12 del orden del 92-99 %. En los pacientes con genotipo 1a y polimorfismos en NS5A que causan reducción en la actividad de elbasvir de al menos 5 veces, la tasa de RVS alcanzada es menor. Aunque la eficacia en pacientes con genotipo 4 es del orden del 100 % con este régimen, requiere interpretar dichos resultados con cautela ya que provienen de un número bajo de pacientes.

El mismo régimen en pacientes con insuficiencia renal crónica estadios 4 y 5, en hemodiálisis o no, *naïve* y pretratados, cirróticos y no cirróticos, e infectados con VHC genotipo 1 presenta una tasa de RVS12 del 94 %. La evidencia procedente del ensayo pivotal en estos pacientes incluyó un número muy bajo de pacientes cirróticos y pretratados, además de establecer múltiples criterios de exclusión, por lo que su aplicabilidad en ellos es limitada. En pacientes con VHC genotipo 1 ó 4 coinfectados con VIH también este régimen obtiene una tasa de RVS12 muy elevada (demostrado solo en pacientes *naïve*). En este caso también la posibilidad de extrapolar los resultados a población real queda limitada por los criterios de selección empleados y el bajo tamaño muestral.

Grazoprevir/elbasvir administrado durante 12 semanas junto con RBV consigue una tasa de RVS24 del 96 % en pacientes infectados con VHC genotipo 1 ya tratados previamente con triple terapia basada en boceprevir/telaprevir/simeprevir/sofosbuvir, con y sin cirrosis. Sin embargo este resultado procede de un número muy bajo de pacientes por lo que hay interpretarlo con cautela.

La adición de RBV o la prolongación de la duración del tratamiento no parece tener efectos en la eficacia en pacientes mono ni coinfectados, pero sí conllevar mayor número de eventos adversos.

Grazoprevir/elbasvir administrado durante 12 semanas en pacientes con genotipo 1 y 4 ha demostrado ser superior en eficacia y seguridad a la triple terapia con sofosbuvir administrada durante 12 semanas. Ambos regímenes no presentan diferencias estadísticamente significativas en eficacia en pacientes *naïve*, respondedores parciales o recaedores a PEG + RBV, genotipo 1a, genotipo 4, carga basal de ARN VHC inferior a 800 000 UI/m ni IL28B CC, lo que puede deberse al pequeño tamaño muestral de los subgrupos.

En cuanto a seguridad, grazoprevir/elbasvir presenta un perfil de eventos adversos bastante aceptable y similar al de placebo. Los principales eventos adversos descritos han sido fatiga, dolor de cabeza y astenia, de intensidad leve-moderada. Las discontinuaciones debidas a eventos adversos, así como los eventos adversos graves, han sido poco frecuentes.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Zepatier® (elbasvir/grazoprevir) [Internet]. Londres: EMA; may 2016. Procedure number: EMA/CHMP/342247/2016. [consultado 19.08.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion__Initial_authorisation/human/004126/WC500207278.pdf
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Zepatier®. Procedure number: EMEA/H/C/004126/0000. [Internet]. Londres: EMA; may 2016 [consultado 19.08.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/004126/WC500211237.pdf
3. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. Dig Liver Dis. 2014;46 Suppl 5:S158-64.
4. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013;57(4):1333–42.
5. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. BMC Public Health. 2009;9:34.
6. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect. 2011;17(2):107-15.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. J Hepatol. 2014;61(2):373-95.
8. Chueca N, Álvarez M, Parra J, Hernández J, García F. Actualización en la terapia de la hepatitis C. Nuevos fármacos, monitorización de la respuesta y resistencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31 Suppl 1:40-7.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014;60(2):392-420.
10. European Medicines Agency (EMA). Scientific discussion. Victrelis® (boceprevir) [Internet]. Londres: EMA; may 2011 [consultado 25.08.2016]. Procedure number: EMA/CHMP/314280/2011. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf
11. European Medicines Agency (EMA). Scientific discussion. Incivo® (telaprevir). [Internet]. Londres: EMA; may 2011 [consultado 25.08.2016]. Procedure number: EMA/CHMP/475470/2012-II/0002 URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf

12. III Documento de consenso para el tratamiento de la Hepatitis C. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C [Internet]. Madrid: AEEH, SEIMC; 2015 [consultado 30.06.2016]. URL: http://aeeh.es/wpcontent/uploads/2016/06/Gu%C3%ADas_AEEH_SEIMC_VersionFinal.pdf
13. Recomendaciones del Grupo de estudio de Hepatitis víricas de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Actualización de junio 2015. Paneles de expertos de los grupos GEHEP y GeSIDA [Internet]. Madrid: SEIMC; 2015. [consultado 03.10.2016]. URL: http://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2014-TratamientodelaHepatitisC_actualizacionJun2015.pdf
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol 2017;66(1):153-94.
15. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA). Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C [Internet]. [Virginia]: AASLD, IDSA; 2016. [consultado 03.10.2016]. URL: http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_October_2016_a.pdf
16. Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. Can J Gastroenterol. 2015;29(1):19-34.
17. Grupo de trabajo para la elaboración de criterios y recomendaciones de uso de los Agentes Antivirales Directos en pacientes con Hepatitis C crónica. Criterios de selección de Agentes Antivirales Directos para los pacientes con Hepatitis C Crónica en el SSPA. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2015.
18. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
19. Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados (TREND). Med Clin. 2005;125 Suppl 1:38-42.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elbasvir–grazoprevir for treating chronic hepatitis C. Technology appraisal guidance. [Internet]. Londres: NICE; oct 2016 [consultado 27.10.2016]. 22 p. NICE Technology appraisal guidance 413. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta413/resources/elbasvirgrazoprevir-for-treating-chronic-hepatitis-c-82604601546181>
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elbasvir-grazoprevir for treating chronic hepatitis C [ID842] [Internet]. Londres: NICE; sep 2016 [consultado 27.10.2016]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA413/documents/committee-papers>

22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Elbasvir/Grazoprevir [Internet]. Ottawa: CADTH; 2016 [consultado 10.10.2016]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0454_complete_Zepatier_May_25-16.pdf
23. Drugs for chronic hepatitis C infection: clinical review. Ottawa: CADTH; 2016 Jan. (CADTH therapeutic review; vol.3, no.1b).
24. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1-13.
25. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386(10003):1537-45.
26. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015;2(8):e319-27.
27. Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *J Hepatol*. 2015;63(3):564-72.
28. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clin Infect Dis*. 2016;62(1):32-6.
29. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015;385(9973):1075-86.
30. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015; 385(9973):1087-97.
31. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016;65(6):1112-9.
32. Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica. Pilot Study Evaluate Efficacy of Grazoprevir + Elbasvir for 12 or 16 Weeks in Liver Transplant Recipients.

(EGRADICATE). En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 30.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02890719>. NLM Identifier: NCT02890719.

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 Cochrane¹⁸

Dominios	Estudio C-EDGE <i>naïve</i> - Análisis de seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado 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 poco claro*
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo alto**
<p>* Los EA graves fueron monitorizados por un equipo médico no ciego.</p> <p>** El riesgo de sesgo alto es debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que 10 de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, han mantenido relaciones económicas con dicho laboratorio durante la realización del estudio.</p> <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 intervenciones¹⁸.</p>	

Dominios	Estudio C-SURFER- Análisis de seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado 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 alto*
<p>* El riesgo de sesgo alto es debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que varios de los autores de la publicación donde se muestran los resultados han mantenido relaciones económicas con dicho laboratorio, siendo 6 de ellos empleados del mismo.</p> <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 intervenciones¹⁸.</p>	

Dominios	Estudio C-WORTHY
Generación de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo poco claro*
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo poco claro*
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo alto**
<p>* La asignación de RBV fue abierta, por lo que hay un sesgo potencial en la recogida de resultados de efectos adversos. Los resultados virológicos sí fueron objetivos.</p> <p>** El riesgo de sesgo alto es debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que varios de los autores de la publicación donde se muestran los resultados han mantenido relaciones económicas con dicho laboratorio, siendo 8 de ellos empleados del mismo.</p> <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 intervenciones¹⁸.</p>	

Dominios	Estudio H2H
Generación de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo poco claro*
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo poco claro*
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo alto**
<p>* Sesgo potencial en la recogida de resultados de efectos adversos.</p> <p>** El riesgo de sesgo alto es debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que varios de los autores de la publicación donde se muestran los resultados han mantenido relaciones económicas con dicho laboratorio, siendo 8 de ellos empleados del mismo.</p> <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 intervenciones¹⁸.</p>	

Lista de comprobación TREND de los estudios de intervención no aleatorizados¹⁹

Lista de comprobación 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		Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento
Antecedentes	2	
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 se 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	<p>Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio</p> <p>Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio</p> <p>Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas</p> <p>Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento)</p> <p>Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada</p> <p>Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos.</p>

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 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 conjunto	en 22	Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general.