

AGENCIA DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
DE ANDALUCÍA (AETSA)

# Simeprevir en el tratamiento de la Hepatitis C Crónica. Evaluación comparada de eficacia y seguridad

*Informe de evaluación de medicamentos*

CONSEJERÍA DE SALUD



2015

CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

Informe de evaluación de medicamentos

## **Simeprevir en el tratamiento de la Hepatitis C Crónica. Evaluación comparada de eficacia y seguridad.**



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja  
CONSEJERÍA DE SALUD  
41020 Sevilla - España (Spain)  
Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327  
e-mail: [aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es)

2015



# **Simeprevir en el tratamiento de la Hepatitis C Crónica. Evaluación comparada de eficacia y seguridad.**

*Informe de evaluación de medicamentos*

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

CONSEJERÍA DE SALUD

**JUNTA DE ANDALUCÍA**

**Autores:** Ruth Ubago Pérez, Eva Rocío Alfaro Lara, Carmen Beltrán Calvo, María Piedad Rosario Lozano, Teresa Molina López.

**Fecha de finalización:** febrero de 2015

## Ubago Pérez, Ruth

Simeprevir en el tratamiento de la Hepatitis C Crónica: evaluación comparada de la eficacia y seguridad / Ruth Ubago Pérez, Eva Rocío Alfaro Lara, Carmen Beltrán Calvo, María Piedad Rosario Lozano, Teresa Molina López. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2015.

94 p.; 21 x 29,7 cm.. (Informe de evaluación de medicamentos)

I. Hepatitis C Crónica / farmacoterapia. I. Alfaro Lara, E II. Beltrán Calvo, Carmen III. Rosario Lozano, MP IV. Molina López, T V. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

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

[www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)

[aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es)

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

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-81-7

## Autoría y colaboraciones

### Grupo elaborador

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

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

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

**Carmen Beltrán Calvo.** Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**María Piedad Rosario Lozano.** Licenciada en Documentación. Servicio de Documentación e Información.

**Teresa Molina López.** Directora de la AETSA.

### Coordinación

**Carmen Beltrán Calvo.** Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

### Dirección

**Teresa Molina López.** Directora de la AETSA.

**Fecha de finalización:** febrero de 2015.

**Contribución de los autores:**

TML y CBC han intervenido en la planificación y supervisión del proyecto.

CBC ha realizado la coordinación del proyecto.

RUP ha llevado a cabo la búsqueda exploratoria y el establecimiento de los antecedentes.

RUP, ERAL y CBC han intervenido en el planteamiento de la pregunta de investigación.

MPRL ha realizado las búsquedas bibliográficas de la literatura.

RUP ha establecido la metodología de la evaluación de eficacia y seguridad y ha realizado la selección de artículos.

RUP y ERAL han realizado la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, extracción de datos, síntesis e interpretación de los resultados y establecimiento de las conclusiones del informe.

RUP y ERAL se han encargado de la preparación de la primera versión del documento así como de la incorporación de las modificaciones relacionadas con la eficacia y seguridad derivadas de la revisión crítica de todos los autores.

Todos los autores han revisado y aprobado el informe final.

## **Conflicto de interés**

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

## Índice

Abreviaturas .....	9
Resumen ejecutivo.....	10
Introducción.....	13
Objetivos .....	16
Metodología .....	17
Resultados .....	20
Conclusiones.....	70
Bibliografía .....	72
Anexos .....	77

## Abreviaturas

- AAD: agente antiviral directo
- AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
- APASL: *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*
- CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
- CDEC: *Canadian Drug Expert Committee*
- CIT: Comparaciones indirectas de tratamiento ajustadas
- CTAF: *California technology assessment forum*
- CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*
- EA: evento adverso
- ECA: ensayo clínico aleatorizado
- EMA: *European Medicines Agency*
- EPAR: *European Public Assessment Report*
- ETS: evaluación de tecnologías sanitarias
- FDA: *Food and Drug Administration*
- Hb: hemoglobina
- ICER: *Institute for clinical and economic review*
- HCC: hepatitis C crónica
- NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*
- NIH: *National Institutes of Health*
- NMA: Network Meta Analysis
- PEG: interferón pegilado
- PICO (D): *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, (Study Design)*
- RBV: ribavirina
- RVS: respuesta viral sostenida
- SCI: *Science Citation Index*
- SMV: simeprevir
- SOF: sofosbuvir
- TGR: terapia guiada por respuesta
- TVR: telaprevir
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- VHB: virus de la hepatitis B
- VHC: virus de la hepatitis C

## Resumen ejecutivo

### Objetivos

Objetivos principales:

- Evaluar la eficacia y seguridad comparada de simeprevir, boceprevir, telaprevir y sofosbuvir (asociados a interferón y ribavirina) en el tratamiento de pacientes adultos con Hepatitis C Crónica (HCC) mono infectados por virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la eficacia y seguridad de simeprevir asociado a interferón y ribavirina en el tratamiento de: pacientes adultos con HCC infectados por VHC genotipo 1 y coinfectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes adultos con HCC infectados por VHC genotipo 4.
- Evaluar la eficacia y seguridad de simeprevir asociado a sofosbuvir en el tratamiento de pacientes adultos con HCC crónica infectados por VHC genotipo 1.

### Metodología

Para responder a los objetivos se realizaron búsquedas exhaustivas de la literatura publicada en las principales bases de datos referenciales que abarcaron hasta octubre de 2014. Además, se completaron con otros sistemas de información y mediante la búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes. Desde octubre de 2014 y hasta febrero de 2015 (fecha de cierre de revisión del informe) se realizaron búsquedas manuales con periodicidad mensual en la base *MEDLINE* para localizar estudios primarios y en las páginas web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias.

Los criterios de selección de la revisión sistemática fueron estudios realizados en pacientes adultos con HCC infectados por VHC genotipos 1 ó 4, tratados con simeprevir asociado a interferón y ribavirina o, a sofosbuvir en los que se evaluó la calidad de vida, eficacia (respuesta viral sostenida) y la seguridad del tratamiento. Los diseños a incluir fueron informes de evaluación de tecnologías sanitarias, meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

La calidad de la evidencia se evaluó según la escala AMSTAR para revisiones sistemáticas y metanálisis. Para la evaluación del riesgo de sesgo de los ECA incluidos se empleó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane.

Tanto la selección, como la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios se realizó por dos metodólogos.

### Conclusiones

#### PACIENTES CON VHC GENOTIPO 1

Conclusiones extraídas a partir de **comparaciones indirectas** (informe de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*).

➤ **En pacientes *naïve*:**

En relación a la **eficacia [respuesta viral sostenida (RVS)]**:

- Comparaciones entre los distintos regímenes con agentes antivirales directos (AAD) en triple terapia indican que no hay diferencias estadísticamente significativas.
  - En el subgrupo de pacientes con fibrosis F0-F2, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los distintos regímenes de AAD (boceprevir, telaprevir, simeprevir y sofosbuvir).
  - En el subgrupo de pacientes con fibrosis F3-F4, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los distintos regímenes de AAD (boceprevir, telaprevir y simeprevir).
  - Según subtipo de genotipo, comparados con biterapia (PEG/RBV), boceprevir, telaprevir y simeprevir aumentan significativamente RVS excepto simeprevir terapia guiada por respuesta (TGR) en pacientes con genotipo 1a y mutación Q80K.

En relación a la **seguridad**:

- La incidencia de **anemia** es mayor, con diferencia estadísticamente significativa, para pacientes tratados con boceprevir o telaprevir TGR, comparados con simeprevir TGR.
- En relación al **rash**, no se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar boceprevir, telaprevir, simeprevir y sofosbuvir entre sí.
- En relación a la **depresión**, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre simeprevir, telaprevir y boceprevir. No se han localizado datos relativos a sofosbuvir.

➤ **En pacientes pretratados:**

En relación a la **eficacia (respuesta viral sostenida)**:

- Comparaciones entre los distintos regímenes con AAD en triple terapia indican que no hay diferencias estadísticamente significativas. No se localizaron estudios de sofosbuvir.
  - En los subgrupos de pacientes con fibrosis F0-F2 y fibrosis F3-F4, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los distintos regímenes de AAD (boceprevir, telaprevir y simeprevir).
  - Según subtipo de genotipo, comparados con biterapia, boceprevir, telaprevir y simeprevir aumentan significativamente RVS excepto simeprevir TGR en pacientes con genotipo 1a y mutación Q80K.
  - Según subtipo de paciente (recaedor, respondedor parcial y respondedor nulo) no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los distintos regímenes de AAD.

En relación a la **seguridad**:

- La incidencia de **anemia** es mayor para pacientes tratados con telaprevir o boceprevir que para pacientes tratados con simeprevir, aunque sólo con diferencias estadísticamente significativas para los regímenes boceprevir 44 semanas PEG/RBV 48 semanas y telaprevir 12 semanas PEG/RBV 24 semanas.
- La incidencia de **rash** es superior en pacientes tratados con boceprevir o telaprevir que en aquellos tratados con simeprevir TGR aunque solo con diferencias

estadísticamente significativas para los regímenes boceprevir TGR y telaprevir 12 semanas +PEG/RBV 24 semanas.

- En relación a la **depresión**, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre simeprevir, telaprevir y boceprevir.

#### Conclusiones obtenidas de los **estudios individuales de simeprevir**.

- Se ha evaluado de forma directa la eficacia y seguridad de **simeprevir vs. telaprevir** (ambos en triple terapia) en pacientes no respondedores a un tratamiento previo de biterapia en un ensayo clínico fase III, doble ciego, aleatorizado.
  - En relación a la eficacia, no se observan diferencias estadísticamente significativas en RVS12 para ambos fármacos.
  - Simeprevir muestra un perfil de seguridad más favorable, con diferencias estadísticamente significativas, en relación a eventos adversos graves, eventos adversos que conllevan discontinuación de alguno de los dos fármacos y eventos adversos frecuentes (prurito y anemia).
- Se ha evaluado el tratamiento de **simeprevir asociado a biterapia en pacientes coinfectados con VIH, naïve** y que han fracasado a un tratamiento previo de biterapia en un estudio fase III, abierto, no aleatorizado, de un solo grupo de tratamiento.
  - Los resultados de eficacia y seguridad son similares a los observados en pacientes mono infectados.
- Se ha evaluado la combinación **simeprevir más sofosbuvir asociado o no a ribavirina** en pacientes *naïve* y respondedores nulos en un ensayo clínico fase IIa, abierto, aleatorizado sin grupo control.
  - Los resultados muestran tasas de RVS muy elevadas, que parecen ser independientes de la duración del tratamiento, de la combinación con ribavirina y de factores de mal pronóstico de respuesta
  - Se observa un aumento de *rash*, prurito, hiperbilirrubinemia y anemia en los pacientes tratados con ribavirina

#### **PACIENTES CON VHC GENOTIPO 4**

- Se ha evaluado el tratamiento de **simeprevir asociado a biterapia** en pacientes *naïve* y que han fracasado a un tratamiento previo de biterapia en un estudio fase III, abierto, no aleatorizado, de un solo grupo de tratamiento.
  - Los resultados de eficacia y seguridad son similares a los observados para pacientes con genotipo 1.

## Introducción

### Epidemiología

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

Entre el 60 - 80 % de los pacientes infectados con VHC se convierten en portadores crónicos. En el 20 - 30 % de los pacientes con hepatitis C crónica (HCC), la enfermedad progresa a cirrosis transcurridos 20 años desde el inicio de la infección; entre el 5 - 10% de los pacientes desarrolla enfermedad hepática terminal y el 4 - 8 % fallece por causas relacionadas con la enfermedad hepática. En pacientes con cirrosis, el riesgo de descompensación hepática es aproximadamente del 15-20% y el riesgo de carcinoma hepatocelular es del 10 %<sup>2</sup>.

La capacidad para predecir los resultados del tratamiento es importante en el manejo de la hepatitis crónica. El genotipo del VHC está bien establecido como predictor de la respuesta al tratamiento. Otros factores del huésped y virales que han sido identificados como factores predictivos de una pobre respuesta a la terapia son: los altos niveles de ARN del VHC, la fibrosis hepática avanzada, la edad, la obesidad y la raza negra<sup>3</sup>.

### Tratamiento de referencia de la hepatitis C crónica

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

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

Recientemente se han aprobado otros nuevos fármacos para esta patología. Sofosbuvir es un inhibidor nucleotídico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, autorizado en febrero de 2014. Está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC en adultos con genotipos 1-6<sup>5</sup>. Simeprevir es un inhibidor específico de la serín proteasa NS3/4a del VHC autorizado en mayo de 2014. Está

aprobado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC en adultos con genotipos 1 o 4.

Actualmente están desarrollándose nuevas generaciones de AAD para tratamiento del VHC. Este nuevo panorama terapéutico pretende, por un lado, mejorar las tasas de RVS en aquellos pacientes con un perfil desfavorable, como son los no respondedores a tratamiento previo y pacientes cirróticos, y por otro lado, el desarrollo de regímenes menos complejos, libres de interferón, y con una tasa inferior de eventos adversos.

## Simeprevir

### Mecanismo de acción

La proteína NS3 del VHC es multifuncional ya que presenta en el primer tercio de su estructura una actividad de serina-proteasa y en el resto función de ARN helicasa DexH/D que revierte el enrollamiento de cadenas dobles de ARN formadas durante la replicación viral. El extremo NS4A es una proteína que se asocia con las cadenas de NS3 y provoca una reorganización en su estructura, optimizando así la actividad de proteasa de NS3; además NS4A promueve la localización del complejo NS3/4A sobre la membrana del retículo endoplásmico donde es procesada la poliproteína viral.

Simeprevir actúa inhibiendo específicamente el complejo de serina proteasa NS3/4A, lo que impide la replicación viral.

El fármaco es especialmente activo frente a los genotipos 1a y 1b (es tres veces más potente bloqueando la proteasa NS3 del 1a que del 1b), aunque también tiene efectos significativos sobre los genotipos 2a, 4a y 6a; por el contrario, la proteasa de los genotipos 3a y 5a es menos susceptible.

### Indicación aprobada por la EMA

Simeprevir está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC en pacientes adultos.

Simeprevir asociado a PEG y RBV ha sido aprobado tanto en pacientes *naïve* y recidivantes con VHC genotipo 1 ó 4 (durante 24 semanas), como en pacientes sin respuesta previa (incluidos los pacientes que hayan tenido una respuesta parcial o nula) con VHC genotipo 1 ó 4 (durante 48 semanas). Simeprevir asociado a sofosbuvir, con o sin RBV, también ha sido aprobado en pacientes con VHC genotipo 1 ó 4 (durante 12 semanas), independientemente del historial de tratamiento.

Según establece la ficha técnica, los pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1, tengan o no antecedentes de tratamiento para el VHC, se tratan del mismo modo que los mono infectados, a excepción de los pacientes coinfectados con cirrosis que, después de completar 12 semanas de tratamiento con simeprevir + PEG + RBV, deben recibir 36 semanas de tratamiento con PEG y RBV (duración total del tratamiento de 48 semanas).

Cuando se valore iniciar un tratamiento combinado de simeprevir con PEG y RBV en los pacientes con VHC genotipo 1a, antes de iniciar el tratamiento se debe hacer a los pacientes un test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en NS3 y considerar una

terapia alternativa en aquellos con VHC genotipo 1a y polimorfismo Q80K o en los casos donde el test no esté accesible, ya que en ellos, este régimen presenta eficacia reducida<sup>6</sup>.

<b>Tabla 1. Presentación y posología de simeprevir</b>	
<b>Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.</b>	Simeprevir. Olysio <sup>®</sup> . J05AE14
<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibidor específico de la serina proteasa NS3/4A del VHC, esencial para la replicación del virus.
<b>Indicación aprobada</b> (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos, en combinación con otros medicamentos. <i>European Medicines Agency</i> (EMA), 14/05/14.
<b>Posología recomendada</b>	Una cápsula de 150 mg una vez al día durante 12 semanas tomada con alimentos
<b>Vía de administración</b>	Vía oral.
<b>Presentación</b>	150 mg cápsula dura
<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	Janssen-Cilag, S.A.

## Objetivos

### Objetivos principales:

- Evaluar la eficacia comparada de simeprevir, boceprevir, telaprevir y sofosbuvir (asociados a interferón y ribavirina) en el tratamiento de pacientes adultos con Hepatitis C Crónica monoinfectados por VHC genotipo 1.
- Evaluar la seguridad comparada de simeprevir, boceprevir, telaprevir y sofosbuvir (asociados a interferón y ribavirina) en el tratamiento de pacientes adultos con Hepatitis C Crónica monoinfectados por VHC genotipo 1.

### Objetivos secundarios:

- Evaluar la eficacia y seguridad de simeprevir asociado a interferón y ribavirina en el tratamiento de pacientes adultos con Hepatitis C crónica infectados por:
  - VHC genotipo 1 y coinfectados con VIH.
  - VHC genotipo 4.
- Evaluar la eficacia y seguridad de simeprevir asociado a sofosbuvir en el tratamiento de pacientes adultos con Hepatitis C crónica infectados por VHC genotipo 1.

## Metodología

### Búsqueda bibliográfica

#### Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad se llevaron a cabo dos búsquedas bibliográficas en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *EMBASE*, *MEDLINE* (a través de Ovid) y *Science Citation Index (SCI)*. Adicionalmente, se revisó Pubmed con el objeto de detectar artículos aún no disponibles en *MEDLINE* (Ovid).

Una primera búsqueda estuvo orientada hacia fuentes secundarias: informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas y metanálisis que evaluaran los AAD en el tratamiento de la HCC.

Otra búsqueda se orientó específicamente sobre estudios primarios de simeprevir.

Las estrategias de búsqueda se detallan en el Anexo I.

#### Búsqueda en otras fuentes

Además, se realizó una búsqueda manual (septiembre de 2014) en las páginas web de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* y en la página web de la EMA, para localización del *European Public Assessment Report (EPAR)*.

Desde octubre de 2014 y hasta febrero de 2015 (fecha de cierre de revisión del informe) se realizaron búsquedas manuales con periodicidad mensual en la base *MEDLINE* para localizar estudios primarios y en las páginas web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias.

### Criterios de selección

En la siguiente tabla 2 se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar.

<b>Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)</b> ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design</i> ).	
<b>Población</b>	Pacientes adultos con hepatitis C crónica infectados por VHC genotipos 1 o 4: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Naïve al tratamiento.</li> <li>- Pretratados: no respondedores, respondedores parciales o recaídas.</li> <li>- Coinfectados con VIH.</li> <li>- Trasplantados.</li> </ul>

<b>Intervención</b>	- Simeprevir asociado a peginterferón alfa y ribavirina (genotipo 1 ó 4). - Simeprevir asociado a sofosbuvir (genotipo 1).
<b>Comparador(es) apropiado(s)</b> más	- Telaprevir asociado a peginterferón alfa y ribavirina (genotipo 1). - Boceprevir asociado a peginterferón alfa y ribavirina (genotipo 1). - Sofosbuvir asociado a peginterferón alfa y ribavirina (genotipo 1). - Peginterferón alfa con ribavirina (genotipo 1 y 4).
<b>Resultados de eficacia y seguridad</b>	- Mortalidad. - Respuesta viral sostenida. - Eventos adversos del tratamiento. - Calidad de vida.
<b>Diseño</b>	Informes de ETS, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos pivotaes. Se incluirán abstracts de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen de forma directa dos AAD.

## Selección y lectura crítica de los estudios

- Para la realización de la revisión sistemática, en primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión. La selección de los estudios se realizó por un metodólogo.
- Posteriormente, la lectura crítica se realizó por dos metodólogos.

## Evaluación de la calidad

La calidad de la evidencia se evaluó según la escala AMSTAR para revisiones sistemáticas y metanálisis.

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los ECA incluidos se empleó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (Ver Anexo II).

## Extracción y síntesis de los datos

Una vez identificados los documentos y seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, se obtuvieron aquellos datos que se consideraron relevantes para la síntesis.

Todos los datos extraídos se revisaron por dos investigadores de manera independiente. Se realizó una síntesis cualitativa de los datos.

## **Metodología para evaluar la eficacia y seguridad comparada**

En ausencia de ensayos de comparación directa entre las alternativas o si la calidad metodológica de los mismos no es adecuada, para realizar estimaciones de la eficacia y seguridad comparadas, se consideran los análisis de comparaciones indirectas de tratamiento ajustadas (CIT).

Para que el empleo de esta metodología sea apropiado es necesario la existencia de similitud entre los estudios de un fármaco y los del otro fármaco en términos de características basales de los pacientes incluidos en los diferentes estudios, diseño metodológico de los mismos, terapia de grupo de control y protocolos de tratamiento.

Con objeto de determinar la similitud se realiza una valoración cualitativa de los factores anteriormente indicados.

## Resultados

### Resultados de las búsquedas bibliográficas

En la búsqueda estructurada de fuentes secundarias (informes de ETS, revisiones sistemáticas y metanálisis) (octubre de 2014) se localizaron un total de 479 artículos: 109 en la *Cochrane Library*, 47 en el *CRD*, 228 en *EMBASE*, 60 en *MEDLINE*, 25 en el *SCI* y 10 en *Pubmed*). Uno de ellos cumplió con los criterios de selección establecidos: Informe del *Institute for clinical and economic review* (ICER)<sup>7</sup>. El diagrama de flujo para la selección de artículos así como los motivos de exclusión de los mismos se detallan en el Anexo III.

En la búsqueda estructurada de fuentes primarias (ECA de simeprevir) (octubre de 2014) se localizaron un total de 338 artículos: 12 en la *Cochrane Library*, 9 en el *CRD*, 140 en *EMBASE*, 103 en *MEDLINE*, 21 en el *SCI* y 52 en *Pubmed*. Dos de ellos cumplieron con los criterios de selección establecidos (ECA COSMOS; Lawitz E, *et al.*<sup>8</sup> y ECA C212; Dieterich D, *et al.*<sup>9</sup>). El diagrama de flujo para la selección de artículos así como los motivos de exclusión de los mismos se detallan en el Anexo III.

En la página web de la CADTH se localizó un documento: una revisión sistemática con metanálisis “*Direct Acting Antiviral Agents for chronic hepatitis C genotype 1. CADTH therapeutic review*”<sup>10</sup>, publicado en Junio 2014. El informe definitivo se ha publicado en octubre de 2014. También se localizó la *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC) *final recommendation* de Simeprevir<sup>11</sup>.

También se localizó un proyecto en desarrollo del NICE “*Simeprevir for treating genotype 1 or 4 chronic hepatitis C*” cuya publicación del informe final se prevía para enero de 2015. El NICE publicó el borrador del documento “*Simeprevir for treating genotype 1 and 4 chronic hepatitis C*”, el 18 de septiembre, abierto para consulta pública hasta el 8 de octubre de 2014.

También se incluyó un *abstract*<sup>12</sup> del primer ECA (ATTAIN) que evaluaba de forma directa simeprevir vs. telaprevir.

En febrero de 2015 se localizaron los ECA ATTAIN (Reddy K, *et al.*)<sup>13</sup> y RESTORE (Moreno C, *et al.*)<sup>14</sup> publicados en revistas biomédicas y el documento del NICE definitivo “*Simeprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin for treating genotype 1 and 4 chronic hepatitis C*”<sup>15</sup>.

### Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

A continuación se presentan los resultados de los documentos localizados, incorporándose en primer lugar los concernientes a la **evaluación comparada del tratamiento de pacientes con HCC genotipo 1**, para lo cual se localizaron dos informes de evaluación de tecnologías sanitarias: Informe de la CADTH: “*Direct Acting Antiviral Agents for Chronic Hepatitis C Genotype 1*”<sup>10</sup> y el Informe del *Institute for clinical and economic review*: “*The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis c infection*”<sup>7</sup>. Ambos constan de una revisión sistemática con

metanálisis y comparaciones indirectas.

En segundo lugar se presenta un breve resumen de las principales recomendaciones postuladas por el NICE<sup>15</sup> y el CDEC en relación a simeprevir<sup>11</sup>.

Posteriormente se presentan los resultados de otros **estudios individuales que evalúan simeprevir en el tratamiento de pacientes con HCC genotipo 1 y genotipo 4**<sup>8,9,13,14</sup>.

## Resultados de eficacia y seguridad

### Informe de la CADTH: “Direct Acting Antiviral Agents for Chronic Hepatitis C Genotype 1”<sup>10</sup>.

El documento definitivo se ha publicado en octubre de 2014. Consiste en una revisión sistemática cuyo objetivo es evaluar los beneficios, riesgos y la relación coste-eficacia de los diferentes regímenes de AAD aprobados en Canadá para pacientes con HCC infectados por VHC genotipo 1.

La **calidad** del informe de evaluación se consideró alta, según la escala AMSTAR, debido a que la pregunta principal de investigación estuvo adecuadamente formulada y la metodología empleada en la búsqueda bibliográfica, extracción de datos y combinación de los mismos fueron adecuadas (Anexo II).

## METODOLOGÍA

### Búsqueda realizada y criterios de selección de los estudios incluidos

La búsqueda bibliográfica se realizó en diferentes bases de datos (*The Cochrane Library, CRD, EMBASE, MEDLINE, Pubmed*), mediante términos MeSH y palabras clave. También se realizó una búsqueda manual en diferentes páginas web relevantes, entre ellas, páginas web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica y agencias reguladoras. La fecha de la búsqueda fue enero de 2014.

**Los criterios de selección** de los estudios fueron:

- Población: pacientes adultos con HCC infectados por VHC genotipo 1,
- Intervención: boceprevir, telaprevir, simeprevir o sofosbuvir en combinación con PEG y RBV,
- Comparación: entre biterapia (PEG + RBV) vs. triple terapia (PEG + RBV + AAD) y comparación entre triple terapia con distintos agentes antivirales directos (AAD).
- Resultados: RVS, finalización de tratamiento, cambios histológicos, recaída, calidad de vida, insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático, mortalidad, eventos adversos (EA), EA graves y abandonos por EA, *rash*, fatiga, anemia, prurito, molestia anorectal, neutropenia, depresión, idea de suicidio, síntomas *influenza-like*.
- Diseño: Se incluyeron únicamente estudios experimentales prospectivos publicados. Se excluyeron revisiones narrativas editoriales y estudios observacionales. También se excluyeron estudios de seguimiento y de extensión.

Únicamente se incluyeron *abstracts* si contenían información complementaria de ECA

publicados a texto completo. Se incluyeron las publicaciones en inglés. Se extrajeron los datos revisados por parte de un segundo investigador.

#### **Valoración crítica de los estudios incluidos**

Se evaluó el riesgo de sesgo de los ECA incluidos según la metodología empleada por la Cochrane.

#### **Metodología del metanálisis de comparaciones directas y de comparaciones indirectas**

Se describió y valoró de forma narrativa la heterogeneidad entre ECA en relación a las características de los pacientes, metodología del estudio y protocolo de tratamiento.

Los estudios suficientemente similares en relación al tipo de paciente, intervención y diseño del estudio se agregaron empleando comparaciones indirectas de tratamientos y metanálisis por pares. No se agregaron los resultados de estudios no controlados.

Se analizaron de forma independiente pacientes: *naïve*, pretratados, trasplantados hepáticos, coinfectados con VIH y no respondedores a AAD.

#### **Comparaciones directas por pares. Metanálisis:**

Los datos que eran suficientemente homogéneos en relación al estudio y características de los pacientes se agregaron empleando método estándar de metanálisis con *Review manager software*. Se empleó el modelo de efectos aleatorios si  $I^2$  era superior al 50% o si existía heterogeneidad estadística.

#### **Metanálisis en red bayesianos (NMA):**

También se realizaron comparaciones indirectas para obtener evidencia sobre la eficacia y seguridad comparada de AAD. Se emplearon metanálisis en red bayesianos para pacientes *naïve* y pretratados para las variables RVS y eventos adversos (*rash*, anemia y depresión). Los pacientes previamente tratados también se evaluaron según fueran recaedores, pacientes con respuesta parcial o respuesta nula. Se realizaron metanálisis para distintos subgrupos. El caso base para el análisis fue todos los AAD combinados con interferón/ribavirina comparado con terapia de interferón/ribavirina durante 48 semanas y asumiendo que peginterferon  $\alpha$ -2a y  $\alpha$ -2b tenían eficacia comparable. Se empleó el *software Win BUGS* versión 1.4.3 para NMA bayesianos empleando un modelo binomial que permite el uso de estudios con múltiples brazos. Se emplearon NMA de efectos fijos y aleatorios.

#### **Heterogeneidad:**

Se evaluó la heterogeneidad de los estudios en términos de características de pacientes, metodología de los estudios y protocolos de tratamiento. También se consideraron análisis de subgrupos y análisis de meta regresión, aunque los datos limitados impidieron que se consideraran algunos de los análisis. Se realizaron análisis de sensibilidad.

Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar RVS según grado de fibrosis, subtipo de genotipo (1a o 1b) y polimorfismo Q80K.

En todos los análisis se analizaron separadamente los regímenes de AAD con diferente duración total del tratamiento [terapia guiada por la respuesta (TGR), 24 ó 48 semanas]. Se agregaron los datos de telaprevir que incluían cuatro semanas de interferón/ribavirina antes de las 12 semanas de la triple terapia con el régimen estándar de telaprevir 12 semanas

combinado con PEG/RBV 48 semanas del estudio REALIZE.

Se consideró la variable RVS12 como subrogada de RVS24. Si se incluían ambos resultados, se consideraba RVS24. Se incluyeron los resultados de los EA independientemente de si se recogían de las primeras 12 semanas o del periodo completo del estudio.

Se estudió la consistencia entre la evidencia directa y la indirecta generada.

#### **Comparaciones indirectas mediante método Bucher:**

Se empleó el método de Bucher para comparar AAD en pacientes coinfectados con VIH. Se eligió este método por la limitación de los datos disponibles, ya que era un método menos complejo y con un método analítico adecuado.

## RESULTADOS

### 1. Estudios incluidos

Se seleccionaron 26 estudios (15 estudios de tratamiento de pacientes *naïve*, nueve estudios de tratamiento de pacientes pretratados y dos estudios de tratamiento de pacientes coinfectados con VIH), de los cuales se incluyeron 18 estudios en el NMA: 12 estudios de pacientes *naïve* y seis estudios de pacientes pretratados con interferón/ribavirina. También se complementó la información de los artículos publicados con resultados obtenidos de la *Food and Drug Administration* (FDA) y EMA, *clinical trials.gov* y *abstracts*.

Ningún estudio de pacientes con trasplante hepático o con inadecuada respuesta a terapia previa con AAD cumplió los criterios de inclusión.

#### **Características de los estudios y las poblaciones incluidas**

##### A) Estudios de pacientes *naïve* a tratamiento

De los 15 estudios incluidos en la revisión sistemática, se incluyeron 12 en el NMA. Diez evaluaron PEG/RBV asociado a boceprevir, telaprevir, simeprevir o sofosbuvir en comparación con PEG/RBV (48 semanas) y dos estudios evaluaron telaprevir 750 mg/8 h asociado a PEG/RBV vs. telaprevir 1.125 mg/8 h asociado a PEG/RBV. Ver tabla 3.

Tabla 3. Regímenes evaluados en los ECA de pacientes <i>naïve</i> a tratamiento incluidos													
Estudio/ Tratamiento	PR48	B24 PR28/48 RGT	*B24 PR28	T12 PR24/48 RGT q8	T12 PR24/48 RGT q12	T12 PR24 RGT eRVR q8	*T12 PR48 RGT eRVR q8	T12 PR48 RGT no eRVR q8	*T12 PR24 q8	*T12 PR48 q8	Si12 PR24/48 RGT	So12 PR12	*So12 PR24/48 RGT
<b>Incluidos en el NMA</b>													
SPRINT2 <sup>28</sup>	x	x											
SPRINT1 <sup>29</sup>	x		x										
ADVANCE <sup>24</sup>	x			x									
OPTIMIZE <sup>30</sup>				x	x								
Marcellin <sup>21</sup>				x	x								
PROVE2 <sup>22</sup>	x								x				
PROVE1 <sup>19</sup>	x								x	x			
Kumada <sup>20</sup>	x								x				



Tabla 4. Regímenes evaluados en los ECA de pacientes pretratados incluidos													
Estudio	PR tratamiento previo				Tratamiento								
	Tratamiento <i>naïve</i>	Recaída	Respuesta parcial	Respuesta nula	PR48	B32 PR36/48 RGT	B44 PR48	T12 PR12/48 RGT q8	T12 PR48 q8	T12 PR48 LI q8	T12 PR24 q8	Si12 PR24/48 RGT	Si12 PR48
<b>Incluidos en el NMA</b>													
RESPOND2 <sup>1</sup>		X	X		X	X	X						
P05685 <sup>32</sup>		X	X		X		X						
REALIZE <sup>31</sup>		X	X	X	X				X	X			
PROVE3 <sup>33</sup>		X	X	X	X						X		
PROMISE		X			X							X	
ASPIRE <sup>34</sup>		X	X	X	X								X
<b>No incluidos en el NMA</b>													
PROVIDE <sup>35</sup>		X	X	X			X						
Colombo <sup>36</sup>	X	X	X	X				X	X				
Muir <sup>37</sup>		X	X	X				X	X		X		
<b>B32 PR36/48</b> =boceprevir durante 32 semanas y PR según RGT durante 36 ó 48 semanas; <b>B44 PR48</b> =boceprevir durante 44 semanas y PR durante 48 semanas; <b>NMA</b> =network meta-análisis; <b>PR48</b> = interferon pegilado 2a o 2b más ribavirina durante 48 semanas; <b>q8</b> =cada 8 horas; <b>RGT</b> =terapia guiada por respuesta; <b>Si12 PR24/48 RGT</b> = simeprevir durante 12 semanas y PR según RGT durante 24 ó 48 semanas; <b>Si12 PR48</b> = simeprevir durante 12 semanas y PR durante 12 semanas; <b>T12 PR24/48 RGT</b> =telaprevir durante 12 semanas y PR según RGT durante 24 ó 48 semanas; <b>T12 PR24</b> =telaprevir durante 12 semanas y PR durante 24 semanas; <b>T12 PR48</b> =telaprevir durante 12 semanas y PR durante 48 semanas; <b>T12 PR48 LI</b> =telaprevir durante 12 semanas y PR durante 48 semanas (fase de <i>lead-in</i> de 4 semanas de <i>PR</i> )													

Todos los estudios incluían pacientes que habían recaído tras la terapia con PEG/RBV. Ocho estudios incluían pacientes con respuesta parcial<sup>1,31-37</sup> y cinco estudios<sup>31,33-37</sup>, pacientes con respuesta nula a la terapia previa. En el estudio de Colombo M, *et al.*<sup>36</sup> se incluyeron pacientes con fibrosis en puente o cirrosis, incluyendo pacientes *naïve* o pretratados.

De los seis estudios incluidos en el NMA, dos evaluaron boceprevir<sup>1,32</sup>, dos, telaprevir<sup>31,33</sup> y dos, simeprevir<sup>34,38</sup>, todos combinados con PEG/RBV vs. PEG/RBV 48 semanas. No se localizaron estudios de sofosbuvir ni estudios que evaluaran directamente AAD.

Todos los estudios eran internacionales con un seguimiento entre 16 y 72 semanas. El tamaño de muestra se encontraba entre 117 y 1587 pacientes. La edad media se situó entre 48 y 53,5 años, entre el 59 - 72 % eran hombres y, entre 9 - 53 % tenían cirrosis. Todos los estudios excluyeron pacientes con enfermedad hepática descompensada, coinfección con VIH y otras causas de enfermedad hepática.

Los estudios emplearon criterios similares para definir pacientes recaedores, con respuesta parcial o respuesta nula a PEG/RBV, excepto el estudio PROVE-3<sup>33</sup>.

Para el manejo de la anemia, se permitió emplear eritropoyetina en tres estudios<sup>1,32,37</sup> no se comentó en un estudio<sup>35</sup> y no se permitió su uso en el resto de estudios.

Las variables incluidas fueron RVS12 o RVS24, recaída virológica, finalización del tratamiento, mortalidad y eventos adversos. No se recogió la calidad de vida relacionada con la salud, cambios histológicos, fallo hepático, carcinoma hepatocelular o incidencia de trasplante hepático.

C) Estudios de tratamiento de pacientes coinfectados con VIH

Los estudios que se localizaron eran: uno de boceprevir<sup>39</sup> y otro de telaprevir<sup>40</sup>.

**Valoración crítica de los estudios incluidos**

A) Estudios de tratamiento de pacientes *naïve*

Todos los estudios, excepto uno, tenían uno o más dominios con alto o poco claro riesgo de sesgo. El riesgo de sesgo de los 12 ECA incluidos en NMA se presenta en la siguiente tabla:

<b>Tabla 5. Riesgo de sesgo en los estudios de pacientes <i>naïve</i> a tratamiento</b>	
<b>Dominios</b>	<b>Riesgo de sesgo (número de ECA)</b>
<b>Generación de la secuencia</b>	Riesgo de sesgo: bajo (6) Riesgo de sesgo: poco claro (6)
<b>Ocultamiento de la asignación</b>	Riesgo de sesgo: bajo (6) Riesgo de sesgo: poco claro (6)
<b>Cegamiento de los participantes y del personal</b>	Riesgo de sesgo: bajo (4) Riesgo de sesgo: poco claro (4) Riesgo de sesgo: alto (4)
<b>Datos de resultado incompletos</b>	Riesgo de sesgo: bajo (9) Riesgo de sesgo: poco claro (3)
<b>Notificación selectiva de los resultados</b>	Riesgo de sesgo: bajo (2) Riesgo de sesgo: poco claro (9) Riesgo de sesgo: alto (1)
<b>Otras fuentes de sesgo</b>	Riesgo de sesgo: bajo (11) Riesgo de sesgo: poco claro (1)

B) Estudios de tratamiento de pacientes pretratados

Todos los estudios tenían uno o más dominios con alto o poco claro riesgo de sesgo.

El riesgo de sesgo de los seis ECA incluidos en NMA se presenta en la siguiente tabla:

<b>Tabla 6. Riesgo de sesgo en los estudios de pacientes pretratados</b>	
<b>Dominios</b>	<b>Riesgo de sesgo (número de ECA)</b>
<b>Generación de la secuencia</b>	Riesgo de sesgo: bajo (3) Riesgo de sesgo: poco claro (3)
<b>Ocultamiento de la asignación</b>	Riesgo de sesgo: bajo (5) Riesgo de sesgo: poco claro (1)
<b>Cegamiento de los participantes y del personal</b>	Riesgo de sesgo: bajo (1) Riesgo de sesgo: poco claro (5)
<b>Datos de resultado incompletos</b>	Riesgo de sesgo: bajo (6)
<b>Notificación selectiva de los resultados</b>	Riesgo de sesgo: bajo (1) Riesgo de sesgo: poco claro (4) Riesgo de sesgo: alto (1)
<b>Otras fuentes de sesgo</b>	Riesgo de sesgo: bajo (6)

## **2. Resultados de eficacia y seguridad.**

### **A) Estudios de pacientes naïve a tratamiento**

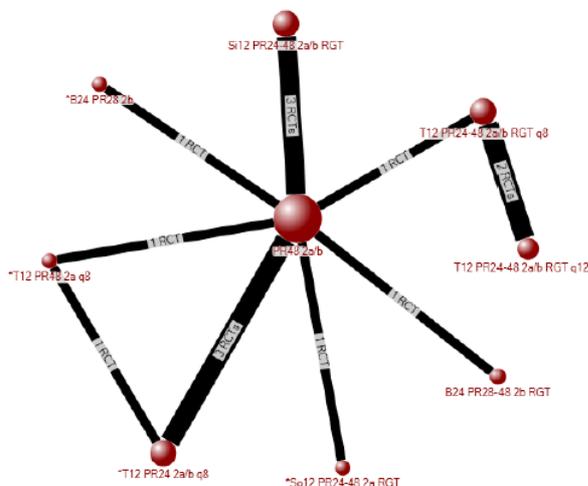
#### *Respuesta viral sostenida (RVS)*

La RVS24 se indicó en cuatro estudios<sup>20,21,28,29</sup>, la RVS12, en tres estudios<sup>16,26,27</sup> y ambas variables, en ocho estudios<sup>17-19,22,23-25,30</sup>.

Se realizaron comparaciones directas por pares (metanálisis) para los AAD vs. PEG/RBV. Basadas en estas comparaciones, boceprevir (diferencia -dif.- de riesgos: 19 % y 26 %), telaprevir (dif. de riesgos: 22 % a 31 %), simeprevir (dif. de riesgos: 27 %) y sofosbuvir (dif. de riesgos: 32 %) eran más eficaces que PEG/RBV.

En el NMA se incluyeron 12 estudios (4160 pacientes). Globalmente se consideraron nueve estrategias de tratamiento diferentes, proporcionando 14 comparaciones. Todos los estudios eran de dos brazos, excepto uno que tenía tres brazos de tratamiento. La red de evidencia se presenta en la siguiente figura, con el número indicado de ECA disponible para cada comparación directa.

Figura 1. Pacientes *naïve*. Resultados del NMA para RVS



Fuente: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C genotype 1 [Internet].

Los resultados de los NMA se presentan en la tabla 7. Previamente se indica cómo interpretar las tablas con los resultados de los NMA:

Figura 2. Diagrama leyenda para la interpretación de los valores de riesgo relativo y diferencia de riesgos obtenidos en los NMA.

Tratamiento 1	RA Diferencia del tratamiento 2 comparado con el 1	RA Diferencia del tratamiento 3 comparado con el 1	RA Diferencia del tratamiento 4 comparado con el 1
RR del tratamiento 2 comparado con el 1	Tratamiento 2	RA Diferencia del tratamiento 3 comparado con el 2	RA Diferencia del tratamiento 4 comparado con el 2
RR del tratamiento 3 comparado con el 1	RR del tratamiento 3 comparado con el 2	Tratamiento 3	RA Diferencia del tratamiento 3 comparado con el 3
RR del tratamiento 4 comparado con el 1	RR del tratamiento 4 comparado con el 2	RR del tratamiento 4 comparado con el 3	Tratamiento 4

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

Tabla 7. Resultados del NMA para RVS en pacientes <i>naïve</i> a tratamiento								
PR48 2a/b	29,48 (21,75, 35,71)	29,85 (20,15, 37,24)	31,24 (17,93, 39,92)	24,54 (13,95, 33,20)	37,76 (15,04, 49,64)	22,28 (12,59, 30,83)	26,36 (11,46, 39,14)	18,75 (3,02, 32,06)
1,62 (1,44, 1,81)	Si12 PR24/48 2a/b RGT	0,39 (-10,59, 10,67)	1,73 (-12,51, 13,08)	-4,98 (-16,74, 6,39)	8,31 (-14,38, 22,04)	-7,17 (-18,05, 3,90)	-3,15 (-19,77, 11,36)	-10,64 (-27,50, 4,45)
1,63 (1,42, 1,81)	1,01 (0,87, 1,15)	T12 PR24/48 2a/b RGT q8	1,31 (-6,71, 7,56)	-5,32 (-18,02, 7,36)	7,78 (-15,28, 22,88)	-5,57 (-19,30, 4,91)	-3,54 (-19,77, 11,36)	-11,08 (-29,10, 5,01)
1,65 (1,37, 1,86)	1,02 (0,84, 1,18)	1,02 (0,91, 1,10)	T12 PR24/48 2a/b RGT q12	-6,60 (-20,17, 8,83)	6,45 (-17,08, 24,08)	-8,90 (-21,53, 6,27)	-4,82 (-21,58, 12,35)	-12,34 (-30,19, 6,16)
1,51 (1,31, 2,09)	0,94 (0,79, 1,09)	0,93 (0,78, 1,11)	0,92 (0,76, 1,13)	B24 PR28/48 2b RGT	13,12 (-10,29, 28,87)	-2,25 (-15,00, 11,03)	1,83 (-15,02, 17,41)	-5,66 (-23,39, 10, 82)
1,79 (1,31, 2,09)	1,11 (0,82, 1,31)	1,10 (0,81, 1,33)	1,08 (0,79, 1,36)	1,18 (0,96, 1,45)	So12 PR24/48 2a RGT	-15,29 (-30,27, 7,98)	-11,05 (-30,02, 13,10)	-18,68 (-39,57, 6,45)
1,47 (1,26, 1,67)	0,91 (0,78, 1,05)	0,90 (0,77, 1,07)	0,89 (0,75, 1,09)	0,97 (0,81, 1,17)	0,82 (0,68, 1,12)	T12 PR24 2a/b q8	4,08 (-10,18, 16,50)	-3,48 (-21,28, 12,57)
1,55 (1,24, 1,83)	0,96 (0,76, 1,15)	0,95 (0,75, 1,16)	0,94 (0,74, 1,18)	1,03 (0,80, 1,27)	0,87 (0,67, 1,20)	1,06 (0,86, 1,25)	T12 PR48 2a q8	-7,52 (-27,00, 12,13)
1,39 (1,06, 1,69)	0,86 (0,65, 1,08)	0,86 (0,65, 1,07)	0,84 (0,63, 1,09)	0,92 (0,69, 1,16)	0,78 (0,58, 1,10)	0,95 (0,71, 1,20)	0,90 (0,66, 1,19)	B24 PR28 2b

Comparados con la terapia dual PEG/RBV durante 48 semanas, las ocho estrategias de triple terapia (AAD combinado con PEG/RBV) aumentaron significativamente la RVS para pacientes *naïve*, con RR desde 1,39 hasta 1,79 y diferencias de riesgos entre 19 % y 38 %.

No se observó diferencia estadísticamente significativa entre las distintas estrategias de triple terapia cuando se compararon entre sí.

- *Análisis según grado de fibrosis:*

Para el análisis, se emplearon resultados de cinco ECA<sup>24,26,27,29,30</sup>. Los análisis se realizaron separadamente para pacientes con puntuación de fibrosis METAVIR F0-F2 y METAVIR F3-F4. Pacientes con menor grado de fibrosis generalmente tenían mayor tasa de RVS que aquellos con mayor fibrosis.

Según comparaciones directas de pares, boceprevir (dif. de riesgos: 29 %), telaprevir (dif. de riesgos: 31 %), y simeprevir (dif. de riesgos: 28 %), eran más eficaces que PEG/RBV en pacientes con fibrosis F0-F2, como también sucedía para simeprevir (dif. de riesgos: 32 %), y telaprevir (dif. de riesgos: 29 %), en pacientes con F3 o F4.

En el NMA cinco ECA proporcionaron datos para las comparaciones de tratamientos, 2324 pacientes con METAVIR F0-F2 y 616 pacientes con METAVIR F3 o F4. No había datos disponibles para sofosbuvir.

Pacientes con **menor grado de fibrosis (F0-F2)** que recibieron simeprevir, telaprevir o boceprevir alcanzaron RVS superior, con diferencias estadísticamente significativas vs. PEG/RBV. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos regímenes de AAD.

PR48 2a/b	31,26 (18,85, 40,59)	30,75 (14,27, 41,37)	31,08 (6,55, 44,41)	27,39 (10,09, 39,09)
1,64 (1,37, 1,88)	Si12 PR24/48 2a/b RGT	-0,42 (-18,56, 14,75)	-0,11 (-25,60, 17,08)	-3,80 (-22,72, 12,37)
1,63 (1,29, 1,88)	0,99 (0,78, 1,21)	T12 PR24/48 2a RGT q8	0,34 (-15,74, 11,17)	-3,28 (-22,83, 15,97)
1,64 (1,13, 1,94)	1,00 (0,69, 1,24)	1,00 (0,78, 1,15)	T12 PR24/48 2a RGT q12	-3,61 (-24,48, 22,13)
1,56 (1,21, 1,83)	0,95 (0,73, 1,17)	0,96 (0,73, 1,24)	0,96 (0,72, 1,39)	B24 PR28/48 2b RGT

Se realizó un análisis secundario incluyendo resultados de sofosbuvir del estudio PROTON<sup>17</sup> en la red de evidencia. Aunque el estudio no proporcionó resultados según grado de fibrosis, el 95 % de los pacientes incluidos tenían fibrosis F0-F2. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sofosbuvir y los otros regímenes de AAD.

Pacientes con **mayor grado de fibrosis (F3-F4)** que recibieron simeprevir o telaprevir TGR alcanzaron RVS superior, con diferencias estadísticamente significativas vs. PEG/RBV. Las diferencias entre boceprevir TGR vs. PEG/RBV no fueron estadísticamente significativas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos regímenes de AAD.

PR48 2a/b	32,50 (11,42, 49,34)	29,07 (1,81, 49,85)	31,21 (-5,70, 55,43)	3,58 (-23,35, 37,31)
1,91 (1,29, 2,62)	Si12 PR24/48 2a/b RGT	-3,35 (-34,83, 25,43)	-1,20 (-40,91, 30,11)	-28,52 (-59,51, 10,63)
1,81 (1,05, 2,55)	0,95 (0,53, 1,48)	T12 PR24/48 2a RGT q8	1,95 (-21,08, 20,51)	-25,03 (-59,01, 17,20)
1,87 (0,84, 2,72)	0,98 (0,43, 1,56)	1,03 (0,62, 1,39)	T12 PR24/48 2a RGT q12	-26,71 (-63,55, 21,49)
1,10 (0,39, 2,17)	0,58 (0,21, 1,19)	0,61 (0,2, 1,39)	0,60 (0,21, 1,61)	B24 PR28/48 2b RGT

- *Análisis según subtipo de genotipo:*

Los resultados se estratificaron según subtipo de genotipo 1a o 1b. Adicionalmente los pacientes que recibieron simeprevir se estratificaron según la presencia de la mutación Q80K.

Según comparaciones directas de pares, boceprevir (dif. de riesgos: 19 % a 26 %), telaprevir (dif. de riesgos: 30 % y 31 %) y simeprevir (dif. de riesgos: 28 % y 33 %) eran más eficaces que PEG/RBV en pacientes con genotipos 1a y 1b. La tasa de respuesta para pacientes tratados con simeprevir con genotipo 1a y mutación Q80K no fue estadísticamente significativa vs. la obtenida con PEG/RBV (dif. de riesgos: 15 %; IC95 %: -11 a 41%). Ninguno de los estudios con telaprevir, sofosbuvir o boceprevir proporcionó resultados para pacientes con la mutación Q80K.

El NMA incluyó seis ECA con 3038 pacientes agrupados en 13 combinaciones de genotipo y tratamiento. No se localizaron resultados disponibles para sofosbuvir.

Boceprevir, telaprevir y simeprevir eran, de forma estadísticamente significativa, más eficaces que PEG/RBV, excepto para simeprevir TGR en pacientes con genotipo 1a y mutación Q80K.

Para pacientes tratados con simeprevir con **genotipo 1a y mutación Q80K** era estadísticamente significativo menos probable alcanzar RVS que para pacientes con genotipo **1b o con genotipo 1a sin mutación Q80K**.

#### *Mortalidad*

El evento “muerte” no fue frecuente durante los estudios (< 0,3 %), con un total de 14 muertes entre los 4890 pacientes tratados. No se observaron muertes durante los estudios de sofosbuvir, pero se ha de indicar que el seguimiento en dos de los ECA era de 24 a 36 semanas, comparado con las 48 a 72 semanas de seguimiento de los otros ECA con otros AAD.

	Boceprevir	Telaprevir	Simeprevir	Sofosbuvir	PR
Muertes	3	4	2	0	5
N total tratados	471	2043	598	426	1352
% mortalidad	0,6 %	0,2 %	0,3 %	0 %	0,4 %

#### *Eventos adversos graves y discontinuación por eventos adversos*

En general, la proporción de pacientes que experimentó un EA grave o que discontinuó el tratamiento por un EA fue similar entre los grupos de tratamiento con un AAD y PEG/RBV, según comparaciones directas.

Se indicaron EA graves entre el 2 y el 13 % de pacientes que recibieron PEG/RBV, del 8 al 11 % de pacientes que recibieron boceprevir, del 2 al 22 % de pacientes con telaprevir, del 2 al 5 % de pacientes con simeprevir y del 1 al 4 % de pacientes con sofosbuvir.

La discontinuación debida a EA se indicó del 5 al 22 % de pacientes con PEG/RBV, del 12 al 15 % con boceprevir, 8 al 23 % con telaprevir, 2 al 5 % con simeprevir y del 2 al 6 % con sofosbuvir.

#### *Anemia*

La anemia se observó del 11 al 73 % de los pacientes tratados con PEG/RBV, 49 al 53 % de los tratados con boceprevir, 27 al 91 % de los tratados con telaprevir, 14 al 22 % de los tratados con simeprevir y del 14 al 21 % de los tratados con sofosbuvir. En comparaciones directas por pares, boceprevir y telaprevir se asociaron a riesgo aumentado de anemia vs. PEG/RBV.

El resultado del NMA incluyó 12 ECA, 4160 pacientes y nueve tratamientos. Los pacientes que recibieron telaprevir o boceprevir eran, con diferencia estadísticamente significativa, más probable que desarrollaran anemia que aquellos que recibían PEG/RBV. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre simeprevir o sofosbuvir TGR vs. PEG/RBV. La incidencia de anemia fue mayor, con diferencia estadísticamente significativa, para pacientes tratados con boceprevir TGR (dif. de riesgos: 16 %) o telaprevir TGR (dif. de riesgos: 18 %), comparados con simeprevir TGR.

**Tabla 11. Resultados del NMA para anemia en pacientes *naïve* a tratamiento**

PR48 2a/b	2,22 (-5,91, 12,11)	<b>19,93</b> <b>(6,68, 34,19)</b>	<b>24,19</b> <b>(7,67, 42,01)</b>	<b>18,65</b> <b>(5,98, 32,74)</b>	-2,66 (-18,67, 28,08)	<b>16,88</b> <b>(5,37, 29,20)</b>	5,89 (-8,08, 23,91)	<b>17,79</b> <b>(1,75, 35,57)</b>
1,09 (0,77,1,52)	<b>Si12 PR24/48 2a/b RGT</b>	17,63 (1,00, 34,14)	21,84 (2,47, 41,56)	16,37 (0,18, 32,71)	-4,81 (-24,01, 26,79)	14,59 (-0,76, 29,61)	3,72 (-13,56, 23,46)	15,49 (-3,65, 35,18)
<b>1,81</b> <b>(1,27, 2,42)</b>	<b>1,66</b> <b>(1,03, 2,59)</b>	<b>T12 PR24/48 2a/b RGT q8</b>	4,18 (-5,90, 15,19)	-1,27 (-20,24, 18,05)	-22,16 (-44,39, 10,94)	-3,00 (-21,32, 15,06)	-13,78 (-34,27, 23,46)	-2,10 (-23,66, 20,17)
<b>1,76</b> <b>(1,31, 2,75)</b>	<b>1,82</b> <b>(1,08, 2,90)</b>	1,09 (0,86, 1,37)	<b>T12 PR24/48 2a/b RGT q12</b>	-5,45 (-27,34, 16,01)	-26,23 (-51,16, 7,89)	-7,19 (28,60, 13,41)	-17,94 (-41,16, 5,80)	-6,38 (-30,35, 17,93)
<b>1,76</b> <b>(1,24, 2,35)</b>	<b>1,61</b> <b>(1,01, 2,52)</b>	0,97 (0,62, 1,53)	0,89 (0,56, 1,46)	<b>B24 PR28/48 2b RGT</b>	-20,87 (-43,08, 11,67)	-1,83 (-19,84, 15,95)	-12,68 (-32,64, 9,06)	-0,88 (-22,09, 20,98)
0,89 (0,28, 2,22)	0,82 (0,25, 2,17)	0,49 (0,15, 1,29)	0,45 (0,14, 1,20)	0,51 (0,16,1,32)	<b>So12 PR24/48 2a RGT</b>	19,17 (-13,49, 40,63)	8,25 (-25,50, 33,21)	19,93 (-14,42, 45,07)
<b>1,69</b> <b>(1,21, 2,25)</b>	1,55 (0,98, 2,42)	0,93 (0,61, 1,45)	0,85 (0,54, 1,39)	0,96 (0,63, 1,49)	1,88 (0,73, 6,20)	<b>T12 PR24 2a/b q8</b>	-10,73 (-26,32, 6,25)	0,91 (-19,75, 22,32)
1,24 (0,68, 2,01)	1,14 (0,57, 2,06)	0,69 (0,36, 1,23)	0,63 (0,32, 1,16)	0,70 (0,37, 1,26)	1,38 (0,46, 4,89)	0,74 (0,42, 1,17)	<b>T12 PR48 2a q8</b>	11,67 (-12,52, 34,88)
<b>1,72</b> <b>(1,07, 2,49)</b>	1,58 (0,88, 2,59)	0,95 (0,55, 1,58)	0,87 (0,49, 1,50)	0,98 (0,57, 1,62)	1,92 (0,69, 6,36)	1,02 (0,59, 1,65)	1,39 (0,71, 2,81)	<b>B24 PR28 2b</b>

**Rash**

El rash se observó del 6 al 41 % de los pacientes tratados con PEG/RBV, del 6 al 25 % de los pacientes tratados con boceprevir, del 33 al 73% tratados con telaprevir, del 21 al 27 % tratados con simeprevir y del 14 al 26 % tratados con sofosbuvir. En comparaciones directas por pares, telaprevir fue el único AAD asociado a riesgo aumentado de rash vs. PEG/RBV.

El NMA para “rash” incluyó 12 ECA, 4160 pacientes y nueve tratamientos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para las comparaciones realizadas excepto para telaprevir 12 semanas asociado a PEG/RBV 24 semanas vs. PEG/RBV (dif. de riesgos: 11,3 % IC 95 %: 2 - 22,3).

**Tabla 12. Resultados del NMA para rash en pacientes *naïve* a tratamiento**

PR48 2a/b	<b>5,74</b> <b>(-2,23, 15,14)</b>	11,38 (-0,45,26,20)	9,54 (-4,80,27,50)	2,26 (-7,10,15,10)	13,58 (-9,13,48,62)	<b>11,32</b> <b>(2,01,22,29)</b>	14,14 (-0,53,32,32)	0,42 (-14,81, 28,38)
1,28 (0,90, 1,75)	<b>Si12 PR24/48 2a/b RGT</b>	5,60 (-9,54,22,76)	3,76 (-13,34,23,39)	-3,46 (-16,66,11,70)	7,86 (-17,16, 44,01)	5,57 (-7,87,19,37)	8,34 (-9,09,28,51)	-5,28 (-23,63, 23,75)
1,54 (0,98, 2,26)	1,21 (0,70, 2,03)	<b>T12 PR24/48 2a/b RGT q8</b>	-1,80 (-11,53,8,39)	-8,98 (-26,46,8,22)	2,20 (-25,49,39,47)	-0,04 (-17,60,16,17)	2,75 (-17,91, 24,42)	-10,76 (-32,37, 19,23)
1,46 (0,77, 2,32)	1,14 (0,56, 2,03)	0,94 (0,64,1,26)	<b>T12 PR24/48 2a/b RGT q12</b>	-7,18 (-27,15,11,87)	4,04 (-25,42, 41,88)	1,80 (-18,36,19,83)	4,54 (-18,39, 27,98)	-8,83 (-32,79,21,96)
1,11 (0,66, 1,73)	0,87 (0,48, 1,53)	0,72 (0,38,1,36)	0,76 (0,38,1,64)	<b>B24 PR28/48 2b RGT</b>	11,21 (-14,86,47,08)	8,98 (-6,81,23,31)	11,72 (-7,67,32,22)	-1,87 (-21,93,27,31)
1,65 (0,59, 3,52)	1,30 (0,45, 1,53)	1,07 (0,36,2,58)	1,13 (0,37,3,01)	1,49 (0,49,3,70)	<b>So12 PR24/48 2a RGT</b>	-2,13 (-39,15,23,68)	0,51 (-37,40,30,59)	-12,76 (-51,04,23,05)

1,54 (1,09, 2,59)	1,21 (0,76, 1,92)	1,00 (0,60,1,73)	1,06 (0,60,2,14)	1,39 (0,80,2,52)	0,94 (0,41,2,71)	<b>*T12 PR24 2a/b q8</b>	2,78 (-12,64,20,56)	-10,81 (-30,07,18,87)
1,68 (0,98, 2,59)	1,31 (0,71,2,29)	1,09 (0,57,2,03)	1,15 (0,57,2,47)	1,51 (0,75,2,96)	1,02 (0,41,3,08)	1,09 (0,64,1,72)	<b>*T12 PR48 2a q8</b>	-13,24 (-38,12, 17,63)
1,02 (0,32, 2,43)	0,80 (0,24,2,03)	0,66 (0,20,1,74)	0,71 (0,20,2,02)	0,92 (0,27,2,52)	0,62 (0,16,2,36)	0,66 (0,20,1,68)	0,61 (0,18,1,67)	<b>B24 PR28 2b</b>

**Depresión**

El evento “depresión” se recogió en diez de 15 estudios. Entre los estudios, del 17 al 23 % de los pacientes tratados con PEG/RBV, del 19 al 23 %, con boceprevir, 10 al 24 %, con telaprevir, 12 %, con simeprevir y 8 al 9 %, con sofosbuvir indicaron depresión. Según comparaciones indirectas por pares la incidencia de depresión fue similar para boceprevir, telaprevir y simeprevir vs. PEG/RBV. No se localizaron datos disponibles para sofosbuvir vs. PEG/RBV.

La NMA incluyó siete ECA, 2373 pacientes y ocho tratamientos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre PEG/RBV, simeprevir, telaprevir y boceprevir en relación a este EA. No se localizaron datos relativos a sofosbuvir.

**Tabla 13. Resultados del NMA para depresión en pacientes naïve a tratamiento**

<b>PR48 2a/b</b>	-7,36 (-16,70,10,88)	-3,48 (-12,03,10,30)	-6,22 (-16,43,17,58)	0,79 (-9,56,16,24)	0,24 (-9,62,14,31)	-0,44 (-12,39,19,43)	-1,72 (-12,70,16,63)
0,64 (0,22,1,56)	<b>Si12 PR24/48 2a RGT</b>	3,80 (-15,35,19,94)	1,10 (-18,94,25,88)	7,95 (-12,23,25,75)	7,47 (-12,54,23,95)	6,67 (-14,23,28,27)	5,50 (-15,04,25,80)
0,83 (0,42,1,51)	1,30 (0,43,4,36)	<b>T12 PR24/48 2a/b RGT q8</b>	-2,58 (-13,24,15,36)	4,21 (-12,54,21,40)	3,66 (-12,68,19,57)	2,98 (-14,76,23,91)	1,79 (-15,54,21,29)
0,69 (0,21,1,87)	1,09 (0,24,4,62)	0,84 (0,32,1,88)	<b>T12 PR24/48 2a/b RGT q12</b>	6,83 (-18,11,24,86)	6,30 (-18,84,23,29)	5,54 (-20,20,27,39)	4,40 (-21,20,24,72)
1,04 (0,53,1,81)	1,63 (0,54,5,31)	1,25 (0,51,2,99)	1,50 (0,46,5,55)	<b>B24 PR28/48 2b RGT</b>	-0,54 (-18,50,16,54)	-1,21 (-20,27,20,61)	-2,42 (-21,09,18,08)
1,01 (0,55,1,74)	1,59 (0,54,5,23)	1,22 (0,53,2,94)	1,46 (0,46,5,52)	0,97 (0,44,2,29)	<b>*T12 PR24 2a q8</b>	-0,63 (-14,98,16,99)	-1,86 (-19,41,18,49)
0,98 (0,42,2,00)	1,53 (0,45,5,55)	1,18 (0,42,3,17)	1,41 (0,39,5,72)	0,94 (0,35,2,48)	0,97 (0,43,2,00)	<b>*T12 PR48 2a q8</b>	-1,18 (-23,66,20,36)
0,92 (0,40,1,85)	1,44 (0,42,5,13)	1,11 (0,40,2,91)	1,33 (0,36,5,27)	0,88 (0,33,2,30)	0,91 (0,34,2,25)	0,94 (0,31,2,82)	<b>*B24 PR28 2b</b>

**B) Estudios de pacientes pretratados**

Los datos se analizaron para el total de pacientes tratados así como por subgrupos según la respuesta al tratamiento previo (pacientes con recaída, respuesta parcial o respuesta nula).

**RVS**

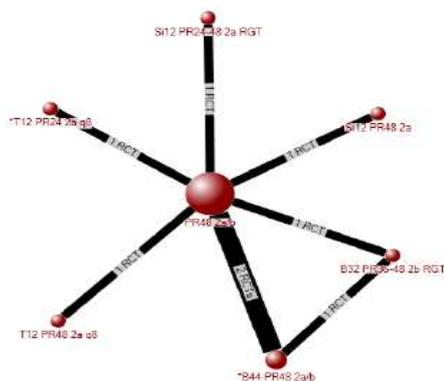
La RVS24 se indicó en cinco estudios<sup>1,32,33,35,37</sup>, la RVS12, en un estudio<sup>38</sup> y ambas variables, en dos estudios<sup>31,34</sup>.

En todos ellos la proporción de pacientes que alcanzó RVS con un AAD asociado a PEG/RBV era superior en pacientes recaedores, seguidos de aquellos con respuesta parcial y después, respondedores nulos. Dos estudios<sup>35,37</sup> no pudieron conectarse en la NMA.

Según comparaciones directas de pares, pacientes que recibieron boceprevir (dif. de riesgos: 37 % y 44 %), telaprevir (dif. de riesgos: 37 % y 49 %) o simeprevir (dif. de riesgos: 42% y 44%) alcanzaron RVS, con diferencias estadísticamente significativas vs. PEG/RBV.

El NMA de RVS para todos los pacientes pretratados incluyó seis ECA, 2020 pacientes y siete tratamientos.

**Figura 3. Pacientes pretratados. Resultados del NMA para RVS**



Fuente: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C genotype 1 [Internet].

Comparaciones entre simeprevir, telaprevir o boceprevir y PEG/RBV fueron estadísticamente significativas a favor de los regímenes con AAD (dif. de riesgos: entre 37% y 51%). Comparaciones entre distintos AAD indicaron que no había diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Ver Tabla 14

Tabla 14. Resultados del NMA para RVS en pacientes pretratados						
PR48 2a/b	42,62 (23,79,58,27)	44,05 (20,34,62,55)	50,73 (32,93,63,98)	37,08 (18,27,54,43)	44,65 (30,30,57,56)	42,70 (21,16,60,50)
3,02 (2,11,3,93)	Si12 PR24/48 2a RGT	1,40 (-26,90,27,84)	7,97 (-15,47,31,21)	-5,48 (-30,12,20,27)	1,96 (-19,34,25,03)	0,10 (-26,53,25,88)
3,09 (1,93,4,24)	1,02 (0,62,1,57)	Si12 PR48 2a	6,63 (-18,98,33,86)	-6,92 (-33,41,22,62)	0,55 (-23,21,27,84)	-1,34 (-29,88,28,45)
3,40 (2,50,4,31)	1,13 (0,79,1,66)	1,10 (0,75,1,77)	T12 PR48 2a q8	-13,55 (-36,51,11,16)	-6,09 (-25,51,15,88)	-7,96 (-33,19,16,86)
2,76 (1,83,3,79)	0,91 (0,59,1,42)	0,89 (0,56,1,51)	0,81 (0,54,1,19)	B32 PR36/48 2b RGT	7,49 (-8,73,24,36)	5,60 (-22,36,31,60)
3,12 (2,34,4,02)	1,03 (0,74,1,54)	1,01 (0,71,1,64)	0,92 (0,68,1,28)	1,13 (0,87,1,57)	B44 PR48 2a/b	-1,87 (-27,47,21,15)
3,02 (1,97,4,11)	1,00 (0,63,1,53)	0,98 (0,61,1,63)	0,89 (0,57,1,29)	1,10 (0,67,1,74)	0,97 (0,62,1,38)	T12 PR24 2a q8

- *Análisis según grado de fibrosis*

Todos los estudios proporcionaron resultados según puntuación METAVIR, excepto el estudio ASPIRE<sup>34</sup>. Pacientes con puntuación en la escala METAVIR F0-F2 generalmente conseguían mayor tasa de RVS que pacientes con fibrosis más avanzada (F3-F4).

Según comparaciones directas de pares, boceprevir, telaprevir y simeprevir eran más eficaces que PEG/RBV en todos los pacientes pretratados con menor grado de fibrosis (F0-F2, dif. de riesgos: 40 % al 53 %) y fibrosis más grave (F3-F4, dif. de riesgos: 30 % al 50 %).

Para el NMA, cinco ECA proporcionaron resultados para seis comparaciones de tratamientos incluyendo 1189 pacientes con METAVIR F0-F2 y 647 pacientes con METAVIR F3-F4.

Los pacientes con **METAVIR F0-F2** que recibieron simeprevir, telaprevir o boceprevir alcanzaron mayor RVS con diferencias estadísticamente significativas vs. aquellos tratados con PEG/RBV. No se observaron diferencias entre los distintos regímenes con AAD.

**Tabla 15. Resultados del NMA para RVS en pacientes (F0-F2) pretratados**

<b>PR48 2a/b</b>	<b>43,66</b> (23,17,59,60)	<b>53,79</b> (35,70,66,68)	<b>44,95</b> (24,54,60,85)	<b>47,90</b> (32,46,60,53)	<b>44,53</b> (20,43,63,02)
<b>2,86</b> (1,96,3,81)	<b>Si12 PR24/48 2a RGT</b>	9,97 (-13,83,34,40)	1,33 (-24,70,27,29)	4,13 (-17,78,28,45)	0,92 (-27,94,28,63)
<b>3,29</b> (2,42,4,28)	1,15 (0,82,1,71)	<b>T12 PR48 2a q8</b>	-8,79 (-32,61,15,09)	-5,89 (-25,73,16,30)	-9,09 (-36,58,16,97)
<b>2,92</b> (1,98,3,96)	1,02 (0,68,1,56)	0,89 (0,61,1,24)	<b>B32 PR36/48 2b RGT</b>	2,84 (-12,62,20,72)	-0,49 (-29,36,27,53)
<b>3,05</b> (2,26,4,01)	1,06 (0,77,1,59)	0,92 (0,70,1,27)	1,04 (0,84,1,40)	<b>B44 PR48 2a/b</b>	-3,30 (-30,86,20,95)
<b>2,90</b> (1,82,4,06)	1,01 (0,63,1,58)	0,88 (0,56,1,27)	0,99 (0,61,1,53)	0,95 (0,60,1,35)	<b>T12 PR24 2a q8</b>

Los pacientes con **METAVIR F3-F4** que recibieron simeprevir, telaprevir o boceprevir, excepto pacientes tratados con boceprevir 32 semanas TGR, alcanzaron mayor RVS con diferencia estadísticamente significativa vs. aquellos tratados con PEG/RBV. No se observaron diferencias entre los distintos regímenes con AAD.

Tabla 16. Resultados del NMA para RVS en pacientes (F3-F4) pretratados					
PR48 2a/b	44,53 (16,50,69,10)	50,68 (23,31,72,67)	25,61 (-0,21,61,77)	48,15 (21,27,73,99)	36,36 (8,17,67,23)
4,45 (2,24,7,99)	Si12 PR24/48 2a RGT	6,01 (-31,47,42,93)	-18,40 (-57,27,31,27)	3,56 (-35,33,46,96)	-7,74 (-47,23,34,60)
4,91 (2,71,8,78)	1,10 (0,56,2,36)	T12 PR48 2a q8	-24,71 (-60,73,23,76)	-2,75 (-39,01,39,06)	-13,86 (-51,55,28,39)
2,99 (0,99,8,14)	0,68 (0,23,1,98)	0,61 (0,21,1,59)	B32 PR36/48 2b RGT	21,59 (-7,10,47,20)	10,83 (-38,56,53,67)
4,74 (2,27,10,36)	1,06 (0,53,2,58)	0,96 (0,50,2,04)	1,56 (0,88,3,63)	B44 PR48 2a/b	-11,31 (-54,26,31,77)
3,81 (1,62,7,81)	0,86 (0,33,2,02)	0,78 (0,31,1,68)	1,28 (0,38,4,05)	0,81 (0,29,1,77)	T12 PR24 2a q8

- *Análisis según subtipo de genotipo*

Los resultados fueron estratificados según subtipo de genotipo VHC 1a o 1b. Adicionalmente, pacientes que recibieron simeprevir también se estratificaron según la presencia de la mutación Q80K. Se encontraron resultados de RVS según subtipo de genotipo en tres ECA<sup>1,31,38</sup> y en dos estudios no controlados<sup>35,37</sup>.

Según comparaciones directas de pares, boceprevir (dif. de riesgos: 26 a 51 %), telaprevir (dif. de riesgos: 36 y 61 %), y simeprevir (dif. de riesgos: 42 y 43 %), eran más eficaces que PEG/RBV en pacientes con genotipo 1a o 1b. La tasa de respuesta para pacientes tratados con simeprevir genotipo 1a y mutación Q80K no fue estadísticamente diferente a la alcanzada con PEG/RBV (dif. de riesgos: 19%: IC95 %: -3 % a 40 %). Ninguno de los estudios con telaprevir o boceprevir proporcionaron datos de pacientes con mutación Q80K basal.

El NMA incluyó tres ECA con 1350 pacientes divididos en 11 combinaciones de genotipo y tratamiento. Boceprevir, telaprevir y simeprevir fueron más eficaces de forma estadísticamente significativa que PEG/RBV, excepto para el régimen simeprevir TGR en pacientes con genotipo 1a y mutación Q80K.

Entre los pacientes tratados con simeprevir con **genotipo 1a y mutación Q80K** se alcanzó menor RVS, con diferencia estadísticamente significativa, que los pacientes tratados con **genotipo 1b** (dif. de riesgos: 43 %: IC95 %: 13 % a 65 %) o con **genotipo 1a sin la mutación Q80K** (dif. de riesgos: 33 %: IC95 %: 2 % a 58 %). Dentro de la comparación de tratamientos entre genotipo 1a y 1b no hubo diferencias estadísticamente significativas para PEG/RBV, boceprevir y telaprevir.

### **B.1) Pacientes recaedores**

Había datos disponibles de seis ECA y dos estudios no controlados<sup>1,31-35,37,38</sup>.

Para las comparaciones directas de pares, pacientes que recibieron boceprevir, telaprevir o simeprevir conseguían mayor RVS con diferencias estadísticamente significativas que aquellos que recibían PEG/RBV.

El NMA incluyó datos de 1287 pacientes de seis ECA y siete tratamientos. Todos los

regímenes con AAD eran más eficaces que PEG/RBV para la variable RVS, con diferencias de riesgo entre 38 y 60 %. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los regímenes con AAD, excepto para telaprevir 12 semanas asociado a PEG/RBV 48 semanas, que fue más eficaz que boceprevir 32 semanas asociado a PEG/RBV TGR (dif. de riesgos: 21,6 %: IC95 %: 1,2 a 43,8).

**Tabla 17. Resultados del NMA para RVS en pacientes recaedores**

<b>PR48 2a/b</b>	<b>43,77</b> (25,58,57,34)	<b>38,40</b> (17,40,55,22)	<b>41,98</b> (10,46,63,80)	<b>51,04</b> (25,97,66,40)	<b>60,29</b> (47,15,68,71)	<b>44,47</b> (28,84,56,93)
<b>2,55</b> (1,88,3,23)	<b>Si12 PR24/48 2a RGT</b>	-5,43 (-30,11,19,53)	-1,71 (-35,46,26,62)	7,11 (-21,09,30,80)	16,30 (-1,81,36,09)	0,57 (-19,62,22,68)
<b>2,36</b> (1,58,3,18)	0,93 (0,62,1,34)	<b>B32 PR36/48 2b RGT</b>	3,49 (-31,76,34,56)	12,43 (-17,14,38,18)	<b>21,64</b> (1,20,43,84)	5,91 (-10,67,24,71)
<b>2,48</b> (1,35,3,54)	0,98 (0,54,1,46)	1,05 (0,57,1,70)	<b>Si12 PR48 2a</b>	8,64 (-23,62,43,43)	18,05 (-6,52,49,68)	2,37 (-24,52,36,26)
<b>2,80</b> (1,86,3,73)	1,10 (0,73,1,55)	1,19 (0,77,1,79)	1,12 (0,72,2,05)	<b>T12 PR24 2a q8</b>	8,97 (-9,58,34,49)	-6,59 (-28,08,21,31)
<b>3,13</b> (2,51,3,88)	1,23 (0,98,1,67)	<b>1,32</b> (1,02,1,94)	1,26 (0,93,2,24)	1,11 (0,89,1,62)	<b>T12 PR48 2a q8</b>	-15,67 (-32,52,1,38)
<b>2,58</b> (1,94,3,30)	1,01 (0,76,1,41)	1,09 (0,86,1,51)	1,03 (0,72,1,88)	0,92 (0,68,1,38)	0,82 (0,64,1,02)	<b>B44 PR48 2a/b</b>

- *Análisis según grado de fibrosis*

Había datos disponibles de tres ECA<sup>1,31,38</sup> y dos estudios no controlados<sup>35,37</sup>.

Según comparaciones directas de pares, pacientes recaedores tratados con boceprevir, telaprevir o simeprevir conseguían mayores RVS con diferencias estadísticamente significativas que PEG/RBV para pacientes con fibrosis menor (F0-F2) y más avanzada (F3-F4), excepto para un régimen. En pacientes con fibrosis más avanzada, boceprevir 32 semanas TGR no conseguía diferencias estadísticamente significativas vs. PEG/RBV (dif. de riesgos 30 %: IC95 %: -2 a 62 %).

Para NMA se emplearon los resultados de los tres ECA (cinco tratamientos). Un total de 664 pacientes con fibrosis F0-F2 y 316 pacientes con F3-F4 se incluyeron en el análisis. Boceprevir, telaprevir y simeprevir conseguían diferencias estadísticamente significativas vs. PEG/RBV para pacientes con fibrosis **F0-F2** (dif. de riesgos: 43 % a 53 %).

Para pacientes **F3-F4** se encontraron resultados similares, excepto para boceprevir 32 semanas TGR vs. PEG/RBV donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas (dif. de riesgos: 31,3 %: IC95 %: -6,5 a 73,3 %). Las comparaciones entre regímenes de AAD no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas excepto para boceprevir 44 semanas combinado con PEG/RBV 48 semanas que fue significativamente mejor que boceprevir 32 semanas TGR (dif. de riesgos: 31,0 %: IC95 %: 0,4 a 63,9 %) para el grupo F3-F4.

- *Análisis según subtipo de genotipo*

Había resultados estratificados para telaprevir y simeprevir en dos ECA<sup>31,38</sup> y para

boceprevir y telaprevir en dos estudios no controlados<sup>35,37</sup>.

Según comparaciones directas de pares, telaprevir y simeprevir eran más eficaces que PEG/RBV en pacientes con genotipo 1a y 1b. La tasa de respuesta para simeprevir para pacientes con genotipo 1a y mutación Q80K no fue estadísticamente diferente a PEG/RBV (dif de riesgos: 19 %, IC95 %: -3 a 40 %). Los estudios de telaprevir y boceprevir no proporcionaron resultados para pacientes con mutación Q80K basal.

El NMA incluyó los dos ECA de 752 pacientes recaedores divididos en siete combinaciones de genotipo y tratamiento. No había datos disponibles para boceprevir. Todos los regímenes de simeprevir y telaprevir eran superiores con diferencias estadísticamente significativas, excepto simeprevir TGR en pacientes con genotipo 1a Q80K. Los pacientes con **genotipo 1a y mutación Q80K** que recibían simeprevir conseguían menores valores de RVS, con diferencias estadísticamente significativas, que pacientes con **genotipo 1b** (dif. de riesgos: 42 %) o **genotipo 1a sin mutación Q80K** (dif. de riesgos: 33 %). Pacientes con **genotipo 1a y mutación Q80K** que recibían simeprevir conseguían menores RVS, con diferencias estadísticamente significativas, que pacientes que recibían telaprevir (dif. de riesgos: 47 y 50 %).

### **B.2) Pacientes respondedores parciales**

Cuatro ECA<sup>1,31,32,34</sup> y dos estudios no controlados<sup>35,37</sup> proporcionaron resultados de RVS para respondedores parciales.

Según comparaciones directas de pares, pacientes que recibieron boceprevir, telaprevir o simeprevir consiguieron valores de RVS estadísticamente superiores que PEG/RBV.

El NMA incluyó datos de cuatro ECA, 370 pacientes y cinco tratamientos. Pacientes que recibieron boceprevir, telaprevir o simeprevir conseguían mayores RVS con diferencias estadísticamente significativas en relación a aquellos tratados con PEG/RBV. Ninguna de las comparaciones entre AAD fue estadísticamente diferente.

**Tabla 18. Resultados del NMA para RVS en pacientes respondedores parciales**

PR48 2a/b	57,14 (17,61,87,00)	31,12 (6,91,65,00)	38,91 (11,94,70,16)	50,57 (25,07,75,06)
8,67 (3,11,23,50)	Si12 PR48 2a	-24,16 (-69,73,28,99)	-17,58 (-64,62,39,29)	-6,32 (-52,75,47,29)
5,33 (1,94,13,40)	0,62 (0,18,1,97)	T12 PR48 2a q8	7,41 (-40,42,52,09)	18,97 (-27,86,59,01)
6,35 (2,25,18,74)	0,73 (0,25,2,44)	1,19 (0,38,4,37)	B32 PR36/48 2b RGT	11,11 (-12,58,34,29)
7,97 (3,41,21,80)	0,90 (0,40,2,83)	1,49 (0,58,5,08)	1,24 (0,79,2,35)	B44 PR48 2a/b

- *Análisis según grado de fibrosis*

Había datos disponibles para boceprevir y telaprevir. No hubo datos disponibles para simeprevir estratificados según grado de fibrosis.

- *Análisis según subtipo de genotipo*

Sólo había datos disponibles de un ECA de telaprevir.

### B.3) Pacientes respondedores nulos

Dos ECA<sup>31,34</sup> y dos estudios no controlados<sup>35,37</sup> proporcionaron resultados para este subgrupo de pacientes. Ninguno de los ECA de boceprevir incluyó este subgrupo de pacientes.

Según comparaciones directas de pares, pacientes que recibieron telaprevir o simeprevir consiguieron mayores tasas de RVS con diferencias estadísticamente significativas que aquellos que recibieron PEG/RBV. La comparación con simeprevir estaba basada en un número limitado de pacientes (n = 33) y alcanzó significación estadística para el análisis basado en diferencias de riesgos, pero no para el análisis basado en el riesgo relativo.

El NMA incluyó 217 pacientes de dos estudios y tres tratamientos (PEG/RBV, simeprevir y telaprevir). Pacientes que recibieron telaprevir 12 semanas combinado con PEG/RBV 48 semanas consiguieron mayor RVS, con diferencias estadísticamente significativas, vs. aquellos que recibieron PEG/RBV. Las otras comparaciones no fueron estadísticamente significativas. El análisis se basó en un número limitado de estudios y de pacientes, lo que conllevó intervalos de confianza muy amplios.

- *Análisis según grado de fibrosis o subtipo de genotipo*

Sólo había datos disponibles de un ECA de telaprevir (REALIZE<sup>31</sup>)

#### *Mortalidad*

Se evaluó el evento “muerte” en cinco estudios. Hubo un total de 12 muertes (0,5 %) entre los 2479 pacientes seguidos de 16 a 72 semanas.

	Boceprevir	Telaprevir	Simeprevir	PR
Muertes	2	7	2	1
N total tratados	300	1587	326	266
% mortalidad	0,7	0,4	0,6	0,4

#### *Eventos adversos graves y discontinuación por eventos adversos*

Se indicaron EA graves entre el 5 y 10 % de los pacientes que recibieron PEG/RBV, 10 y 14 % de los tratados con boceprevir, 5 y 17 % de los tratados con telaprevir y 5 y 11 % tratados con simeprevir.

Entre los pacientes que recibieron PEG/RBV, entre un 0 y 5 % discontinuaron el tratamiento debido a EA, en relación al 8 al 17 % de pacientes que recibieron boceprevir, 4 al 14% que recibió telaprevir y 0,4 al 5 % que recibió simeprevir.

En general, la proporción de pacientes que experimentó un EA grave o que discontinuó el tratamiento por un EA fue similar entre los grupos de tratamiento con AAD y PEG/RBV, según comparaciones directas.

#### *Anemia*

La anemia se describió del 8 al 33 % de los pacientes tratados con PEG/RBV, del 43 al 50 % de los tratados con boceprevir, del 25 al 62 % tratados con telaprevir y del 15 al 17 % de los tratados con simeprevir. En comparaciones directas por pares, boceprevir y telaprevir, pero no simeprevir, se asociaron con riesgo aumentado de anemia vs. PEG/RBV.

El NMA incluyó 2020 pacientes de seis ECA y siete tratamientos. La incidencia de anemia fue superior, con diferencias estadísticamente significativas, para pacientes que

recibieron boceprevir (dif. de riesgos: 18 a 19 %) y telaprevir (dif. de riesgos: 20 a 30 %) en comparación con PEG/RBV. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre simeprevir y PEG/RBV. La incidencia de anemia fue superior en pacientes tratados con telaprevir o boceprevir que en pacientes tratados con simeprevir (dif. de riesgos: 21 a 34 %), aunque sólo con diferencias estadísticamente significativas para los regímenes boceprevir 44 semanas más PEG/RBV 48 semanas y telaprevir 12 semanas más PEG/RBV 24 semanas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre telaprevir y boceprevir.

**Tabla 20. Resultados del NMA para anemia en pacientes pretratados**

<b>PR48 2a/b</b>	-2,90 (-11,61,11,94)	-4,13 (-14,01,15,54)	<b>19,56</b> <b>(1,99,41,50)</b>	<b>17,96</b> <b>(1,75,39,28)</b>	<b>18,68</b> <b>(5,12,34,78)</b>	<b>30,35</b> <b>(6,69,55,70)</b>
0,84 (0,37,1,69)	<b>Si12 PR24/48 2a RGT</b>	-1,23 (-18,55,19,48)	22,15 (-0,45,45,39)	20,59 (-0,98,43,38)	<b>21,35</b> <b>(1,54,39,53)</b>	<b>32,82</b> <b>(5,17,59,38)</b>
0,77 (0,26,1,91)	0,91 (0,25,3,07)	<b>Si12 PR48 2a</b>	23,25 (-2,26,47,02)	21,70 (-3,07,45,26)	22,54 (-1,14,41,50)	<b>33,80</b> <b>(3,72,61,33)</b>
<b>2,10</b> <b>(1,11,3,43)</b>	2,50 (0,98,6,43)	2,73 (0,92,8,90)	<b>T12 PR48 2a q8</b>	-1,57 (-28,52,25,96)	-0,86 (-26,48,23,22)	10,63 (-21,87,41,84)
<b>2,01</b> <b>(1,10,3,31)</b>	2,39 (0,96,6,14)	2,62 (0,89,8,59)	0,96 (0,45,2,10)	<b>B32 PR36/48 2b RGT</b>	0,70 (-18,13,17,06)	12,22 (-19,75,43,00)
<b>2,05</b> <b>(1,27,3,07)</b>	<b>2,45</b> <b>(1,06,6,01)</b>	2,68 (0,96,8,48)	0,98 (0,51,2,04)	1,02 (0,63,1,72)	<b>B44 PR48 2a/b</b>	11,53 (-17,66,40,95)
<b>2,70</b> <b>(1,36,4,40)</b>	<b>3,20</b> <b>(1,23,8,18)</b>	<b>3,50</b> <b>(1,14,11,33)</b>	1,28 (0,57,2,78)	1,34 (0,59,2,83)	1,32 (0,61,2,52)	<b>T12 PR24 2a q8</b>

### Rash

El *rash* se indicó del 5 al 23 % de los pacientes tratados con PEG/RBV, del 14 al 22 % de los tratados con boceprevir, 12 al 50 % de los tratados con telaprevir y 23 al 26 % de los tratados con simeprevir. En comparaciones directas por pares, boceprevir y telaprevir, pero no simeprevir, se asociaron a riesgo aumentado de *rash* vs. PEG/RBV.

El NMA incluyó 2020 pacientes de seis ECA y siete tratamientos. La incidencia de *rash* fue superior, con diferencias estadísticamente significativas, para pacientes que recibieron boceprevir (dif. de riesgos: 21 y 26 %) y telaprevir (dif. de riesgos: 14 y 25 %) en comparación con PEG/RBV. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre simeprevir y PEG/RBV. La incidencia de *rash* fue superior en pacientes tratados con boceprevir (dif. de riesgos: 20 y 26 %) o telaprevir (dif. de riesgos: 14 y 24 %) que en aquellos tratados con simeprevir TGR aunque sólo con diferencias estadísticamente significativas para los regímenes boceprevir TGR y telaprevir 12 semanas más PEG/RBV 24 semanas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre simeprevir 12 semanas más PEG/RBV 48 semanas vs. boceprevir o telaprevir ni entre boceprevir vs. telaprevir.

**Tabla 21. Resultados del NMA para rash en pacientes pretratados**

<b>PR48 2a/b</b>	0,43 (-7,30,14,30)	6,11 (-6,08,28,41)	<b>14,36</b> <b>(0,80,34,12)</b>	<b>26,34</b> <b>(5,38,52,06)</b>	<b>21,15</b> <b>(5,35,41,76)</b>	<b>25,21</b> <b>(6,78,47,67)</b>
1,03 (0,47,2,11)	<b>Si12 PR24/48 2a RGT</b>	5,58 (-12,59,28,75)	13,75 (-5,30,34,64)	<b>25,61</b> <b>(0,73,52,29)</b>	20,45 (-0,26,42,23)	<b>24,45</b> <b>(1,73,47,93)</b>
1,46 (0,57,3,25)	1,41 (0,44,4,30)	<b>Si12 PR48 2a</b>	8,08 (-17,64,31,25)	19,87 (-11,04,49,14)	14,86 (-12,98,39,41)	18,66 (-10,06,44,62)
<b>2,08</b> <b>(1,06,3,63)</b>	2,02 (0,76,5,20)	1,42 (0,51,4,17)	<b>T12 PR48 2a q8</b>	11,76 (-17,95,41,36)	6,67 (-19,65,32,01)	10,61 (-16,36,36,73)
<b>2,96</b> <b>(1,36,5,60)</b>	<b>2,86</b> <b>(1,03,7,64)</b>	2,03 (0,68,6,18)	1,43 (0,56,3,46)	<b>B32 PR36/48 2b RGT</b>	-5,07 (-25,62,14,48)	-1,09 (-33,84,30,46)
<b>2,58</b> <b>(1,35,4,76)</b>	2,49 (0,99,6,59)	1,77 (0,65,5,35)	1,24 (0,54,2,98)	0,87 (0,52,1,59)	<b>B44 PR48 2a/b</b>	4,00 (-24,80,32,50)
<b>2,89</b> <b>(1,50,4,77)</b>	<b>2,79</b> <b>(1,08,6,91)</b>	1,97 (0,71,5,63)	1,38 (0,59,3,13)	0,97 (0,41,2,32)	1,12 (0,48,2,39)	<b>T12 PR24 2a q8</b>

### Depresión

La depresión se indicó del 9 al 17 % de pacientes tratados con PEG/RBV, del 12 al 17 % de los tratados con boceprevir, 9 al 13 % de los tratados con telaprevir y en el 15 % de los tratados con simeprevir. En comparaciones directas por pares, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para depresión entre boceprevir, telaprevir o simeprevir y PEG/RBV.

El NMA para depresión en pacientes pretratados incluyó 1627 pacientes de cinco ECA y seis tratamientos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre PEG/RBV, boceprevir, simeprevir y telaprevir.

**Tabla 22. Resultados del NMA para depresión en pacientes pretratados**

<b>PR48 2a/b</b>	7,94 (-6,24,35,41)	-2,79 (-8,62,8,11)	-1,19 (-8,39,11,77)	3,68 (-4,45,16,24)	-4,17 (-9,99,7,18)
1,65 (0,53,4,26)	<b>Si12 PR48 2a</b>	-10,49 (-38,12,7,05)	-8,96 (-37,15,10,31)	-4,19 (-33,08,15,24)	-11,84 (-39,35,5,85)
0,77 (0,34,1,70)	0,47 (0,13,1,84)	<b>T12 PR48 2a q8</b>	1,56 (-11,02,15,18)	6,35 (-6,86,19,81)	-1,37 (-13,17,10,89)
0,90 (0,37,2,06)	0,55 (0,15,2,20)	1,17 (0,36,3,73)	<b>B32 PR36/48 2b RGT</b>	4,71 (-5,92,15,14)	-2,95 (-16,64,10,11)
1,30 (0,67,2,49)	0,79 (0,25,2,91)	1,69 (0,61,4,86)	1,44 (0,69,3,26)	<b>B44 PR48 2a/b</b>	-7,73 (-21,25,5,86)
0,66 (0,24,1,61)	0,40 (0,10,1,68)	0,85 (0,24,2,87)	0,72 (0,20,2,55)	0,50 (0,15,1,54)	<b>T12 PR24 2a q8</b>

## Informe de ICER: “The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis c infection”

Este informe ha sido realizado por ICER para CTAF (*California technology assessment forum*).

El informe elaborado da respuesta a las siguientes preguntas:

- Para pacientes con genotipo 1, ¿son los regímenes que incorporan simeprevir y sofosbuvir equivalentes o superiores a la terapia con interferón y ribavirina y a los inhibidores de proteasa de primera generación telaprevir o boceprevir?
- Para pacientes con genotipo 2 y 3, ¿la combinación de sofosbuvir y ribavirina es equivalente o superior a la terapia con interferón y ribavirina?
- Para pacientes no candidatos o que no toleran interferón, ¿la combinación de sofosbuvir y ribavirina o sofosbuvir y simeprevir es equivalente o superior a no tratamiento?

Las dos últimas preguntas escapan al objetivo de este informe de evaluación, por lo que no se va a incluir la información relativa a las mismas. En este informe se van a incluir únicamente los resultados concernientes a simeprevir y las comparaciones con el resto de fármacos AAD.

La **calidad** del informe de evaluación se consideró media-baja, según la escala AMSTAR (Anexo II). No se explicitó la pregunta PICO. No se indicó la metodología para seleccionar los estudios ni para extraer los datos. No se aportó la lista de estudios excluidos. Tampoco se realizó una búsqueda estructurada para los estudios de boceprevir y telaprevir, sino que se incluyeron los estudios fase III de boceprevir y telaprevir, identificados a través de revisiones sistemáticas publicadas. Las características de los estudios y las características basales de los pacientes incluidos en los estudios se describieron someramente. No se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. La metodología para las comparaciones indirectas asumía, para sofosbuvir, grupos control para poder incluir los estudios de un solo brazo. En relación a la evaluación de la seguridad, no se metanalizaron los resultados de seguridad de los distintos estudios. Además, para sofosbuvir, la comparación entre grupos de tratamiento y grupos control se establecía con distintos estudios, por lo que las comparaciones no eran aleatorizadas y podían corresponderse con pacientes de poblaciones diferentes.

## METODOLOGÍA

### Búsqueda realizada

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE, *Cochrane clinical trials database*, *Cochrane reviews database*, DARE, *Web of Science* y Biosis. La búsqueda se realizó hasta enero de 2014.

### Criterios de selección de los estudios incluidos

Se emplearon los términos “simeprevir” o “sofosbuvir”. Los diseños seleccionados fueron ECA y revisiones sistemáticas y metanálisis. Se incluyeron *abstracts* debido a la escasez de resultados. Se incluyeron estudios de simeprevir y sofosbuvir para los genotipos 1, 2 y 3, que incluyeran resultados de las variables RVS12 y RVS24. Para incluir los resultados en

el metanálisis en red, al menos uno de los grupos del estudio debía haber recibido un régimen de tratamiento con dosificación similar a la indicación aprobada en la FDA.

### Metodología del metanálisis de comparaciones indirectas

No se localizaron estudios que evaluaran directamente terapias basadas en simeprevir frente a aquellas basadas en sofosbuvir o en boceprevir y telaprevir. Por lo tanto, se realizaron metanálisis en red para obtener evidencia indirecta de la eficacia relativa de los fármacos que había disponibles en la FDA. Se empleó un procedimiento de estimación frecuentista implementado en *Stata* versión 13.1. Se empleó una aproximación de efectos aleatorios para valorar la inconsistencia en RVS en los distintos estudios.

## RESULTADOS

### 1. Estudios incluidos

Se incluyeron los estudios fase III de boceprevir y telaprevir para el metanálisis en red. Para boceprevir: RESPOND<sup>1</sup> (pacientes pretratados), SPRINT-1<sup>29</sup> y SPRINT-2<sup>28</sup> (pacientes no tratados) y para pacientes VIH el estudio de Sulkowski M, *et al.*<sup>39</sup>. Para telaprevir se incluyeron los estudios: PROVE-2<sup>22</sup>, ADVANCE<sup>24</sup> y PROVE-1<sup>19</sup> (pacientes no tratados) y PROVE-3<sup>33</sup> (pacientes tratados).

Había datos disponibles de 11 estudios de simeprevir. Ver tabla 23. Los estudios fase II PILLAR<sup>23</sup> y ASPIRE<sup>34</sup> estaban publicados. Los ECA fase III QUEST-1<sup>41,42</sup>, QUEST-2<sup>43,44</sup> y PROMISE<sup>45</sup> no estaban publicados, el estudio fase II DRAGON japonés<sup>46</sup>, publicado y cuatro ECA japoneses, no publicados CONCERTO1-4. El estudio COSMOS se presentó en forma de *abstract* de conferencias<sup>47</sup>.

Los 11 estudios incluían pacientes con genotipo 1, susceptibles de ser tratados con interferón. Seis de los estudios incluían pacientes *naïve* y cinco, pacientes previamente tratados. El ECA de pacientes coinfectados con VIH, C212, estaba en desarrollo.

Tabla 23. Estudios identificados con simeprevir						
Estudio	Tratamiento	Control	Genotipos	Población	Candidato a interferón	Prevalencia de cirrosis %
<b>Fase 2</b>						
PILLAR <sup>23</sup>	SMV + PR	PR	1	<i>Naïve</i>	Sí	0
ASPIRE <sup>34</sup>	SMV + PR	PR	1	Pretratados	Sí	18
<b>Fase 3</b>						
QUEST 1 <sup>41,42</sup>	SMV + PR	PR	1	<i>Naïve</i>	Sí	12
QUEST 2 <sup>43,44</sup>	SMV + PR	PR	1	<i>Naïve</i>	Sí	9
PROMISE <sup>45</sup>	SMV + PR	PR	1	Pretratados	Sí	15
<b>Japón</b>						
CONCERTO-1	SMV + PR	PR	1	<i>Naïve</i>	Sí	
CONCERTO-2	SMV + PR		1	Pretratados	Sí	
CONCERTO-3	SMV + PR		1	Pretratados	Sí	
CONCERTO-4	SMV + PR		1	<i>Naïve</i> / pretratados	Sí	
DRAGON <sup>46</sup>	SMV + PR	PR	1	<i>Naïve</i>	Sí	0
<b>Otros</b>						
COSMOS <sup>47</sup>	SOF + SMV ± R	Ninguno	1	Pretratados	Sí	0
<b>Coinfectados</b>						

VIH						
C212	SMV + PR	Ninguno	1	Naïve/pretratados	Sí	12

Los datos correspondientes a los ECA de sofosbuvir son más complejos. Ver tabla 24. Había datos disponibles de 12 estudios de sofosbuvir y de un ECA en desarrollo en pacientes coinfectados con VIH y un estudio de pacientes en espera de trasplante hepático. Había tres estudios fase II publicados (PROTON<sup>17</sup>, ELECTRON<sup>48</sup> y ATOMIC<sup>18</sup>), dos fase II no publicados (P7977-0221, QUANTUM), cuatro estudios publicados fase III (POSITRON y FUSION<sup>49</sup> FISSION y NEUTRINO<sup>16</sup>), un fase III no publicado (VALENCE<sup>50</sup>) y un estudio de *National Institutes of Health* (NIH) publicado (SPARE<sup>51</sup>). También se incluyó el ECA COSMOS<sup>47</sup>.

Los estudios de sofosbuvir incluían a pacientes con genotipos 1-6, pacientes *naïve* y pretratados. El estudio POSITRON<sup>49</sup> evaluó pacientes con genotipos 2 y 3 intolerantes a interferón o no susceptibles de tratamiento con interferón. Los estudios P-7977-0221, PROTON<sup>17</sup> y FISSION<sup>16</sup> tenían como grupo control interferón y ribavirina. El ECA POSITRON<sup>49</sup> tenía como grupo control placebo. Los ocho estudios restantes no tenían grupo control.

**Tabla 24. Estudios identificados con sofosbuvir.**

Estudio	Tratamiento	Control	Genotipos	Población	Candidato a interferón	Prevalencia de cirrosis %
<b>Fase 2</b>						
P7977-0221	SOF + PR	PR	1	Naïve	Sí	0
PROTON <sup>17</sup>	SOF + PR	PR	1, 2, 3	Naïve	Sí	0
ELECTRON <sup>48</sup>	SOF + PR	Ninguno	1, 2, 3	Naïve/ Pretratados	Sí	0
ATOMIC <sup>18</sup>	SOF + PR	Ninguno	1, 4, 5, 6	Naïve	Sí	0
QUANTUM	SOF + R	Ninguno	1, 2, 3, 4, 5, 6	Naïve	Sí	6
<b>Fase 3</b>						
FISSION <sup>16</sup>	SOF + R	PR	2, 3	Naïve	Sí	20
POSITRON <sup>49</sup>	SOF + R	Placebo	2, 3	Naïve/ Pretratados	Intolerantes, no desean o no candidatos a interferón	16
FUSION <sup>49</sup>	SOF + R	Ninguno	2, 3	Pretratados	Sí	34
NEUTRINO <sup>16</sup>	SOF + PR	Ninguno	1, 4, 5, 6	Naïve	Sí	17
VALENCE <sup>50</sup>	SOF + R	Ninguno	2, 3	Naïve/ Pretratados	Sí	
<b>Otros</b>						
SPARE <sup>51</sup>	SOF + PR	Ninguno	1	Naïve	Sí	23
COSMOS <sup>47</sup>	SOF + SMV ± R	Ninguno	1	Pretratados	Sí	
<b>Coinfectados VIH</b>						
PHOTON-1	SOF + R	Ninguno	1, 2, 3	Naïve GT 1 Pretratados GT 2/3	Sin especificar	Hasta el 20
<b>Pretrasplante</b>						
P7977- 2025	SOF + R	Ninguno	Cualquiera	Naïve/ Pretratados	Sí	100 hepatocarcinoma

### **Características diferenciales de los estudios**

Había diferencias clave entre los estudios de simeprevir y sofosbuvir. Simeprevir se ha evaluado únicamente en pacientes infectados con el VHC con genotipo 1, mientras que sofosbuvir se ha evaluado en pacientes con todos los genotipos. Los tres estudios fase III de simeprevir tienen como grupo control interferón asociado a ribavirina. Sólo uno de los estudios fase III de sofosbuvir era aleatorizado, con grupo control interferón asociado a ribavirina (ECA FISSION<sup>16</sup>). El ECA POSITRON<sup>49</sup> tenía como grupo control placebo. Ambos estudios evaluaban pacientes infectados con el virus con genotipo 2 ó 3.

Siete de los estudios de sofosbuvir incluían regímenes libres de interferón. El único estudio de simeprevir que no incluía ribavirina era el régimen simeprevir combinado con sofosbuvir (COSMOS<sup>47</sup>).

Finalmente, ninguno de los estudios en pacientes infectados con genotipo 1 eran estudios aleatorizados que evaluaran simeprevir o sofosbuvir vs. boceprevir o telaprevir asociados a PEG/RBV.

## **2. Resultados de eficacia.**

### **A) Pacientes naïve a tratamiento**

#### *RVS*

En la siguiente tabla 25 se incluyen los resultados de los estudios de los nuevos AAD para el tratamiento de pacientes *naïve*, genotipo viral 1. Todos los estudios excluyeron pacientes con VIH, hepatitis B y cirrosis descompensada. La variable principal de la mayoría de los estudios fue RVS12. No se han incluido resultados de variables a largo plazo.

- Pacientes susceptibles de tratamiento con interferón.

En relación a **simeprevir**, el estudio PILLAR<sup>23</sup> fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para búsqueda de dosis. Se evaluaron cuatro regímenes de simeprevir vs. terapia con PEG/RBV. La variable principal fue RVS24. El estudio DRAGON<sup>46</sup> se realizó en Japón. Se empleó un diseño análogo con dosis inferiores de simeprevir (100 y 50 mg) y los resultados obtenidos fueron similares.

Los dos ECA fase III, QUEST-1<sup>41,42</sup> y QUEST-2<sup>43,44</sup> aleatorizaron aproximadamente 400 pacientes (2:1) para tratamiento de 12 semanas de simeprevir 150 mg diario asociado a PEG/RBV vs. placebo asociado a PEG/RBV. Los estudios obtuvieron resultados muy similares. La RVS12 fue 80 % para simeprevir vs. 50 % para PEG/RBV. Los análisis de subgrupos de los resultados agregados de ambos ECA indicaron las diferencias esperadas según los factores de riesgo de pobre respuesta a PEG/RBV. Para el subgrupo de IL28B CC, la RVS12 era 95 % para simeprevir vs. 80 % para el grupo control. En el grupo menos favorable con IL28B TT, la RVS12 era 61 % para simeprevir vs. 21 % para el grupo control. Los resultados eran similares en los subgrupos clasificados según la escala de fibrosis METAVIR y según genotipo 1a y 1b. Los resultados eran menos favorables para los subgrupos de pronóstico pobre. La RVS12 era superior para el grupo de tratamiento con simeprevir vs. placebo en todos los casos, excepto para los pacientes con el polimorfismo Q80K. La prevalencia del polimorfismo fue del 16 % (exclusivamente en el genotipo viral 1a). Entre los 128 pacientes con el polimorfismo Q80K, la RVS12 fue 58 % para simeprevir vs. 52 % para el grupo placebo, sin diferencia estadísticamente significativa. Entre los pacientes sin el polimorfismo Q80K, RVS12 fue 85 % vs. 49 % para el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa).

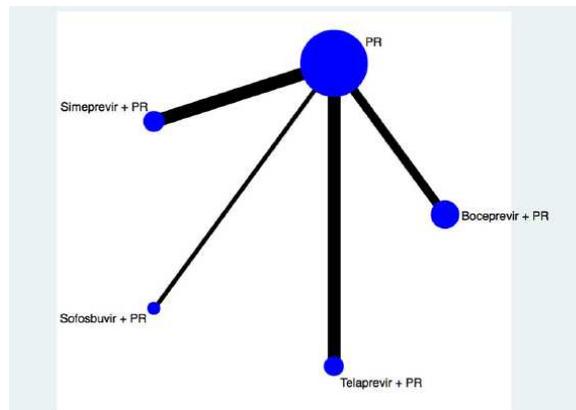
Los estudios de **sofosbuvir** en pacientes *naïve* infectados con genotipo 1 eran principalmente estudios de búsqueda de dosis. El estudio de mayor número de pacientes era el ATOMIC<sup>18</sup> (estudio fase II) que comparó 12, 34 y 36 semanas de sofosbuvir asociado a PEG/RBV, sin grupo control. La RVS12 se encontró entre 90 – 93 %. El estudio NEUTRINO<sup>16</sup> era abierto, de un único grupo de tratamiento, de sofosbuvir asociado a PEG/RBV durante 12 semanas. La RVS12 fue del 89 %. Al igual que sucedía con simeprevir, la RVS12 de sofosbuvir variaba según los factores predictivos de respuesta a interferón. En el estudio NEUTRINO<sup>16</sup>, la RVS12 para el subgrupo con genotipo IL28BCC fue 98 %. No había grupo control para su comparación.

<b>Tabla 25. Estudios en pacientes <i>naïve</i> a tratamiento con VHC genotipo 1</b>				
<b>Estudio</b>	<b>Grupo de tratamiento</b>	<b>N</b>	<b>RVS12 %</b>	<b>RVS24 %</b>
<i>Candidatos a interferón</i>				
PILLAR	SMV 75 mg 12 semanas + PR	78	83	82
	SMV 75 mg 24 semanas + PR	75	76	75
	SMV 150 mg 12 semanas + PR	77	80	80
	SMV 150 mg 24 semanas + PR	79	86	86
	PBO + PR	77	66	65
QUEST 1	SMV 150 mg 12 semanas + PR PBO + PR	264 130	80 50	
QUEST 2	SMV 150 mg 12 semanas + PR PBO + PR	257 134	81 50	
DRAGON	SMV 50 mg 12 semanas + PR	27	78	
	SMV 50 mg 24 semanas + PR	13	77	
	SMV 100 mg 12 semanas + PR	26	77	
	SMV 100 mg 24 semanas + PR	13	92	
	PR	13	46	
CONCERTO-1	SMV 100 mg 12 semanas + PR	123	89	
	PBO + PR	60	62	
CONCERTO-4	SMV 100 mg 12 semanas + PR	24	92	
P7977-0221	SOF 100 mg 4 semanas + PR	16		56
	SOF 200 mg 4 semanas + PR	18		83
	SOF 400 mg 4 semanas + PR	15		80
	PBO + PR	14		21
PROTON	SOF 200 mg 12 semanas + PR	48	90	85
	SOF 400 mg 12 semanas + PR	47	91	89
	PBO + PR	26	58	58
ELECTRON	SOF 400 mg + R 12 semanas	25	84	84
ATOMIC	SOF 400 mg 12 semanas + PR	52	90	89
	SOF 400 mg 24 semanas + PR	109	93	89
	SOF 400 mg 36 semanas + PR	155	91	87
QUANTUM	SOF 400 mg + R 12 semanas	19	53	
	SOF 400 mg + R 24 semanas	19	47	
NEUTRINO	SOF 400 mg 12 semanas + PR	292	89	
SPARE	SOF 400 mg 12 semanas + R	10	90	
	SOF 400 mg 12 semanas + R	25	68	
	SOF 400 mg 12 semanas + R	25	48	
<i>No candidatos a interferón</i>				
-				

Para valorar la eficacia relativa de las cinco opciones de tratamiento (boceprevir, telaprevir, sofosbuvir, simeprevir, todos combinados con PEG/RBV, y PEG/RBV) se realizó un

metanálisis en red. Se incluyeron los estudios fase III de boceprevir y telaprevir. Ver figura 4.

Figura 4. Metanálisis en red de los estudios en pacientes *naïve* con VHC genotipo 1



Fuente: Tice JA, Ollendorf DA, Pearson SD. The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis C infection: a technology assessment. Final report [Internet].

El tamaño de cada nodo representa el número de pacientes que recibían cada tratamiento. El grosor de la línea que conecta los nodos, el número de pacientes en la comparación.

En los estudios de simeprevir se excluyeron los pacientes con polimorfismo Q80K. Tres de los cuatro estudios incluidos de sofosbuvir en pacientes *naïve* no tenían grupo control. Debido a que estos estudios (ELECTRON<sup>48</sup>, ATOMIC<sup>18</sup>, NEUTRINO<sup>16</sup>) representaban el 93% de los pacientes tratados con sofosbuvir, se consideró relevante que se incluyeran en el metanálisis. Para cada uno de estos estudios se asumió que había grupo control con el mismo número de pacientes que el grupo de tratamiento con sofosbuvir. Se asumió que la tasa de RVS12 para el grupo control era similar a la observada en el estudio PROTON<sup>17</sup> (57,7 %). Los resultados del metanálisis en red se presentan en la tabla 26:

Tabla 26. Resultados de RVS tras el metanálisis en red en pacientes <i>naïve</i> a tratamiento con VHC genotipo 1			
Tratamiento	RVS12 %	IC 95 %	p versus PR
PR	47	41 a 52	-
Boceprevir + PR	73	68 a 77	< 0,001
Telaprevir + PR	74	69 a 79	< 0,001
Simeprevir + PR*	84	78 a 88	< 0,001
Sofosbuvir + PR	83	79 a 87	< 0,001

\* Se excluyeron los pacientes con polimorfismo Q80K

Los resultados sugerían que simeprevir y sofosbuvir tenían valores similares de RVS12 y que ambos eran superiores a la triple terapia empleando boceprevir o telaprevir.

Se ha de indicar que la estimación de sofosbuvir se basaba en extrapolaciones de estudios no aleatorizados y se ha de valorar una incertidumbre mayor que la que sugiere el intervalo de confianza. También se ha de resaltar que, para simeprevir, se habían excluido los pacientes con polimorfismo Q80K.

**B) Pacientes pretratados**

## RVS

En la siguiente tabla se incluyen los resultados de estudios de simeprevir y sofosbuvir para pacientes pretratados con genotipo 1. Todos los estudios excluyeron pacientes con VIH, hepatitis B, cirrosis descompensada y otras patologías significativas. La variable principal de los estudios fue RVS12. Algunos de los estudios que se desarrollaron en primer lugar se diseñaron para evaluar RVS24. Ningún estudio recogía variables a largo tiempo de seguimiento.

<b>Tabla 27. Estudios en pacientes pretratados con VHC genotipo 1</b>				
<b>Estudio</b>	<b>Grupo de tratamiento</b>	<b>N</b>	<b>RVS12 %</b>	<b>RVS24 %</b>
<i>Candidatos a interferón</i>				
ASPIRE	SMV 100 mg 12 semanas + PR	66		70
	SMV 100 mg 24 semanas + PR	65		66
	SMV 100 mg 48 semanas + PR	66		61
	SMV 150 mg 12 semanas + PR	66		67
	SMV 150 mg 24 semanas + PR	68		72
	SMV 150 mg 48 semanas + PR	65		80
	PBO + PR	66		23
PROMISE	SMV 150 mg 12 semanas + PR	260	79	
	PBO + PR	133	37	
CONCERTO-2	SMV 100 mg 12 semanas + PR	53	53	
	SMV 100 mg 24 semanas + PR	53	36	
CONCERTO-3	SMV 100 mg 12 semanas + PR	49	96	
CONCERTO-4	SMV 100 mg 12 semanas + PR	55	71	
ELECTRON	SOF 400 mg + R 12 semanas	10	10	10
COSMOS	SOF + SMV 12 semanas	14	93	
	SOF + SMV + R 12 semanas	27	96	
	SOF + SMV 24 semanas	15	93	
	SOF + SMV + R 24 semanas	24	79	
<i>No candidatos a interferón</i>				
-				

Se incluyeron los estudios fase III de boceprevir y telaprevir para el metanálisis en red.

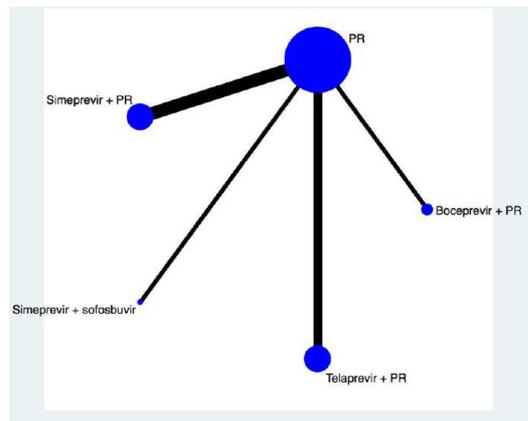
- Pacientes susceptibles de tratamiento con interferón.

El estudio ASPIRE<sup>34</sup> fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de búsqueda de dosis, comparando seis regímenes de dosificación para simeprevir combinado con PEG/RBV en relación al tratamiento estándar PEG/RBV. La variable principal fue RVS24 la cual osciló entre 61 – 80 % vs. 23 % para el grupo control. La RVS24 para la dosis aprobada por la FDA de simeprevir fue del 67 %. En el estudio fase III PROMISE<sup>45</sup> se aleatorizaron 400 pacientes (2:1) para recibir durante 12 semanas simeprevir o placebo, combinados con PEG/RBV. Todos los pacientes eran recaedores y no se incluyeron respondedores parciales ni respondedores nulos. La RVS12 fue del 79 % para el grupo de tratamiento con simeprevir y 37 % para el grupo control. Los análisis de subgrupos mostraron las diferencias esperadas, según factores de riesgo de pobre respuesta a PEG/RBV. Por ejemplo, en el subgrupo menos favorable con genotipo 1a, la RVS12 fue 70 % en el grupo de tratamiento vs. 28 % en el grupo control. En el subgrupo de genotipo 1b, la RVS12 fue 86 % para grupo tratamiento vs. 43 % grupo control. Para los 341 pacientes sin polimorfismo Q80K, la RVS12 fue 83 % vs. 38 % grupo control.

En relación a sofosbuvir, únicamente se localizó un estudio no controlado (ELECTRON<sup>48</sup>), de un solo brazo con 10 participantes. Los pacientes fueron tratados con 400 mg de sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas. Únicamente un participante alcanzó respuesta virológica sostenida (RVS12 10 %).

También se han excluido del metanálisis los pacientes con el polimorfismo Q80K de los estudios de simeprevir. No se han incluido regímenes de sofosbuvir combinado con PEG/RBV debido a la ausencia de datos. Sin embargo, sí se han incluido resultados de sofosbuvir asociado a simeprevir (estudio COSMOS)<sup>47</sup>. Se han agregado los resultados de los cuatro brazos porque los resultados eran similares y se quería aumentar la potencia para evaluar la terapia de combinación (72/80 = 90 % RVS12). Se asumió que había un grupo control con el mismo número de participantes que el grupo de tratamiento y se asumió que la RVS12 del grupo control era similar a la estimada para el grupo control de los otros estudios (22 %). Bajo esas asunciones se indican los resultados obtenidos para el metanálisis en red (tabla 28 y figura 5).

Figura 5. Metanálisis en red de los estudios en pacientes pretratados con VHC genotipo 1



Fuente: Tice JA, Ollendorf DA, Pearson SD. The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis C infection: a technology assessment. Final report [Internet].

Tabla 28. Resultados de RVS tras el metanálisis en red en pacientes pretratados con VHC genotipo 1			
Tratamiento	RVS12 %	IC 95 %	p versus PR
PR	22	15 a 29	-
Boceprevir + PR	64	49 a 76	< 0,001
Telaprevir + PR	70	61 a 77	< 0,001
Simeprevir + PR*	70	58 a 79	< 0,001
Sofosbuvir + PR	-	-	-
Simeprevir+sofosbuvir	90	78 a 96	< 0,001

\* Se excluyeron los pacientes con polimorfismo Q80K

Los valores estimados sugieren que la RVS12 para la terapia basada en simeprevir es similar a la triple terapia con boceprevir y telaprevir. Los intervalos de confianza de los fármacos se solapan. No hay datos para evaluar sofosbuvir asociado a PEG/RBV.

### 3. Resultados de seguridad

#### **Simeprevir**

Se presentan los eventos adversos de simeprevir, para los ECA fase III QUEST-1<sup>41,42</sup>, QUEST-2<sup>43,44</sup> y PROMISE<sup>45</sup>, tras las primeras 12 semanas de tratamiento.

<b>Tabla 29. Resumen de los EA en los estudios de simeprevir.</b>		
<b>Eventos adversos</b>	<b>Simeprevir + PR (12 semanas) (N=781) %</b>	<b>Placebo + PR (12 semanas) (N=397) %</b>
Cualquier evento adverso	95	95
EA graves	2	2,5
EA grado 3 ó 4	23	25
Interrupciones debido a EA	2,6	4,5
<i>EA frecuentes</i>		
Fatiga	36	40
Dolor de cabeza	33	36
Síndrome gripal	26	21
Insomnio	17	17
Anemia (Hb < 10 g/dl)	12	10
<i>Posiblemente asociados a SMV</i>		
Prurito	21	14
Nauseas	22	18
Rash	14	11
Fotosensibilidad	3,3	0,5
Bilirrubina elevada	2	0,5

Los eventos adversos “cualquier tipo de EA”, “EA graves”, “EA de grado 3 y 4” y “EA que condujo a la discontinuación del tratamiento” no fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento con simeprevir vs. grupo de tratamiento control.

Con simeprevir se observó más frecuencia para los EA: prurito, rash inducido por fotosensibilidad e hiperbilirrubinemia debida a simeprevir. No fueron EA graves y eran fácilmente manejables. No conllevaron discontinuación del tratamiento. No hubo un aumento significativo en la anemia al añadir simeprevir al tratamiento.

#### **Sofosbuvir**

Es más complicado evaluar el impacto de los EA de sofosbuvir debido a que hay pocos ECA de pacientes aleatorizados a recibir sofosbuvir vs. régimen sin sofosbuvir. La comparación relevante es sofosbuvir combinado con PEG/RBV vs. PEG/RBV. El primer grupo de tratamiento se empleó en el estudio NEUTRINO<sup>16</sup> y el segundo grupo, en el estudio FISSION<sup>16</sup>. Por lo tanto, la comparación se establece entre distintos estudios y las comparaciones son no aleatorizadas, por lo que pueden corresponderse con pacientes de poblaciones diferentes.

<b>Eventos adversos</b>	<b>Sofosbuvir + PR (12 semanas) (N=327) %</b>	<b>PR (24 semanas) (N=243) %</b>
Cualquier evento adverso	95	96
EA graves	1	1
EA grado 3 ó 4	15	19
Interrupciones debido a EA	2	11
<i>EA frecuentes</i>		
Fatiga	59	55
Dolor de cabeza	36	44
Síndrome gripal	16	18
Insomnio	25	29
Anemia (Hb<10g/dl)	23	14
Prurito	17	17
Nauseas	34	29
<i>Rash</i>	18	18

## LIMITACIONES Y COMENTARIOS DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS CON METANÁLISIS<sup>7,10</sup>

Se han observado diferencias metodológicas entre ambos informes de evaluación de tecnologías sanitarias, las cuales llevan a la obtención de conclusiones diferentes:

De forma global se puede afirmar que la calidad metodológica del informe realizado por la agencia canadiense es superior al realizado por ICER.

El informe realizado por ICER incluye una comparación de boceprevir, telaprevir, simeprevir y sofosbuvir vs. PEG/RBV, y también, una comparación de los cuatro regímenes de los nuevos AAD entre sí en pacientes genotipo 1 *naïve*. Se indica que, en términos de RVS, simeprevir y sofosbuvir tienen eficacia similar y que ambos son más eficaces que boceprevir o telaprevir. La conclusión sobre la superioridad de simeprevir y sofosbuvir sobre los otros AAD no está en línea con la formulada por la CADTH, ya que en su informe no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los distintos AAD.

Las discrepancias pueden ser explicadas por las diferencias en los métodos estadísticos empleados para realizar las comparaciones indirectas. Además, el análisis del ICER incluyó datos de estudios de un solo brazo de sofosbuvir (ELECTRON<sup>48</sup>, ATOMIC<sup>18</sup> y NEUTRINO<sup>16</sup>) y asumió los valores para el brazo control del estudio PROTON<sup>17</sup>. También, el análisis de ICER excluyó sujetos con la mutación Q80K de los estudios de simeprevir.

Por otra parte, el informe de ICER evalúa la seguridad para el global de los pacientes tratados con simeprevir o sofosbuvir, *naïve* y pretratados. No se realizan comparaciones indirectas. En el informe de la CADTH, para la evaluación de la seguridad, se evalúan de modo independiente los resultados de pacientes *naïve* y pretratados y se realizan NMA para obtener resultados de comparación indirecta.

En el informe de la CADTH se indican como limitaciones de la evidencia que no hay ECA de sofosbuvir en pacientes pretratados y que los resultados son limitados para algunos subgrupos específicos, como los pacientes con fibrosis avanzada, o los respondedores nulos o parciales. Por lo tanto, algunos NMA se realizaron con muy pocos estudios y sus resultados

tienen cierto grado de incertidumbre.

## Informe del NICE: “Simeprevir for treating genotype 1 and 4 chronic hepatitis C”. Determinación final<sup>15</sup>

NICE ha emitido una serie de recomendaciones iniciales sobre el uso de simeprevir en HCC y un primer borrador de informe de evaluación del fármaco, en base a la revisión de la evidencia presentada por el laboratorio fabricante y a la opinión de expertos en la materia. Estuvo en fase de consulta pública hasta octubre de 2014.

En febrero de 2015, fecha de revisión final del presente informe, se publicó la guía definitiva la cual difería en las conclusiones con respecto al borrador inicial.

La recomendación definitiva publicada en enero de 2015 es la siguiente:

- Simeprevir, en combinación con PEG/RBV se recomienda bajo la autorización de comercialización, como opción de tratamiento de la HCC genotipo 1 y 4 en adultos. Simeprevir también tiene autorización de comercialización para el uso en combinación con sofosbuvir. Estas recomendaciones se desarrollarán en otra guía.

El comité concluyó que simeprevir asociado a PEG/RBV es, al menos, tan eficaz como telaprevir o boceprevir para pacientes con HCC genotipo 1. La evidencia de eficacia relativa presentada para simeprevir asociado a PEG/RBV en el tratamiento de pacientes con HCC genotipo 4 no está exenta de incertidumbre.

## Recomendación final CADTH. Common Drug Review. CDEC “Simeprevir”<sup>11</sup>

En mayo de 2014 se publicó la siguiente recomendación: Se recomienda simeprevir en combinación con PEG/RBV para incluirse entre los tratamientos para HCC en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada, incluyendo cirrosis, si se cumplen los siguientes criterios clínicos y condiciones:

Criterios clínicos:

- Niveles detectables de ARN del VHC en los últimos seis meses.
- Pacientes con estadio de fibrosis F2, F3 o F4.
- Pacientes con polimorfismo Q80K no deben ser tratados con simeprevir.

Condiciones:

- Determinación del polimorfismo Q80K.
- No deben haber recibido previamente tratamiento completo con boceprevir o telaprevir.
- Precio reducido: el plan de coste para un ciclo de terapia no debería exceder el establecido para otro AAD disponible en ese momento.

## Estudio de evaluación directa de simeprevir vs. telaprevir

### Ensayo clínico ATTAIN<sup>12-13</sup>

Inicialmente la información publicada de este ECA de comparación directa de simeprevir vs. telaprevir únicamente se había localizado a través de un *abstract* de la *24th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)*, 12-15 marzo, 2014, Brisbane, Australia<sup>12</sup>, y del informe realizado por el NICE. En enero de 2015 se ha

publicado en una revista biomédica de revisión por pares (Reddy K, *et al.*)<sup>13</sup>

### Calidad metodológica del ensayo

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

### Principales características del estudio

Se trata de un estudio fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado para evaluar la eficacia de simeprevir 150 mg diarios vs. telaprevir 750 mg/8 h durante 12 semanas en combinación con PEG/RBV durante 48 semanas, con diseño de no inferioridad. Los pacientes se estratificaron según subtipo de genotipo 1 (1a vs. otros o 1b) y respuesta al tratamiento previo. El análisis primario se ha realizado cuando todos los pacientes aleatorizados han finalizado la semana 60 de visita o han discontinuado previamente.

El objetivo principal fue comparar la eficacia y seguridad del tratamiento de simeprevir + PEG/RBV frente a telaprevir + PEG/RBV. La variable principal del estudio se definió como el porcentaje de pacientes con RVS12.

<b>Tabla 31. Principales características del ensayo clínico ATTAIN</b>	
Estudio	Simeprevir vs. telaprevir, durante 12 semanas, ambos en combinación con PEG y RBV, durante 48 semanas, en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1, que habían fracasado a un tratamiento previo de PEG (respondedores nulos o parciales).
Diseño	Fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado.  Diseño de no inferioridad.  Los pacientes se estratificaron según subtipo de genotipo 1 (1a más otros vs. 1b) y respuesta al tratamiento previo (respuesta parcial vs. respuesta nula).
Duración	El análisis primario se realizó cuando todos los pacientes aleatorizados habían completado la visita de la semana 60.
Grupo de tratamiento simeprevir (SMV) (n=379)	Simeprevir 150 mg/24 h más PEG 180 µg/semana más RBV 1.000-1.200 mg/24 h durante 12 semanas seguido de PEG 180 µg/semana más RBV 1000-1200 mg/24 h durante 36 semanas adicionales.
Grupo de tratamiento telaprevir (TVR) (n=384)	Telaprevir 750 mg tres veces al día más PEG 180 µg/semana más RBV 1.000-1.200 mg/24 h durante 12 semanas seguido de PEG 180 µg/semana más RBV 1.000-1.200 mg/24 h durante 36 semanas adicionales.
VARIABLES EVALUADAS	- RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal).  - Variables secundarias de eficacia: respuesta viral rápida, rebrote virológico, recaída virológica.  - Eventos adversos, calidad de vida relacionada con la salud.

Descripción del tipo de análisis	<p>Se estableció un margen de no inferioridad del 12 %. Se estimaron 744 pacientes necesarios para proporcionar 90 % de potencia para detectar un margen de no inferioridad del 12 % para RVS12 entre los dos grupos de tratamiento. Se evaluaron los eventos adversos durante las primeras 12 semanas de tratamiento (simeprevir y telaprevir más PEG y RBV) y durante el periodo entero de tratamiento.</p> <p>Se realizaron análisis de subgrupos según la respuesta previa a biterapia, raza, edad, genotipo IL28B, presencia de cirrosis, escala METAVIR, subtipo de genotipo 1 y polimorfismo NS3 Q80K. Se realizó análisis por intención de tratar y <i>per protocolo</i>.</p> <p>De los 771 pacientes aleatorizados, 763 han recibido al menos una dosis de los fármacos de estudio y han sido incluidos en la población ITT.</p>
Criterios de inclusión	Pacientes con infección por VHC genotipo 1 y enfermedad hepática compensada con respuesta parcial o nula a tratamiento previo con PEG/RBV.
Criterios de exclusión	No coinfección con virus de la hepatitis B (VHB) ni VIH
Características basales (simeprevir vs. telaprevir)	<p>Media de edad: 50 vs. 52 años.</p> <p>Varones: 64 % vs. 58 %.</p> <p>VHC genotipo 1a (43 % vs. 42 %).</p> <p>Polimorfismo basal Q80K en pacientes con genotipo 1a tratados con SMV: 23 %</p> <p>IL28B genotipo CC (4,2 %/4,9 %), CT (67,0 %/62,7 %) y TT (28,8 %/32,4 %).</p> <p>(resultados según escala METAVIR, n=311 y n=332) 56 % vs. 55 % F0-F2 y 44 % vs. 45 % F3-F4.</p> <p>Respondedores nulos 61,7 % vs. 62 %.</p>

### Resultados de eficacia

La proporción de pacientes que completó todo el tratamiento de estudio fue 61 % (231/379) y 59 % (228/384) para los grupos de simeprevir y telaprevir, respectivamente. Más pacientes completaron el tratamiento con simeprevir comparado con telaprevir [87 % (328/379) vs. 80 % (308/384), respectivamente].

La RVS12 para el global de los pacientes tratados con simeprevir fue 54 % vs. 55 % para los pacientes tratados con telaprevir, diferencia entre grupos -1,1 (IC95 %: -7,8 a 5,5),  $p=0,0007$ . El rebrote virológico para el global de los pacientes tratados con simeprevir fue 22 % vs. 20 % para los pacientes tratados con telaprevir, diferencia entre grupos 2,6 (IC95 %: -2,4 a 7,7). La recaída virológica para el global de los pacientes tratados con simeprevir fue 17 % vs. 17 % para los pacientes tratados con telaprevir, diferencia entre grupos 0,3 (IC95 %: -6,4 a 7,1).

Tabla 32. Principales resultados de eficacia				
	Respondedores Nulos		Respondedores Parciales	
	SMV	TVR	SMV	TVR
	N=234	N=238	N=145	N=146
<b>RVS<sub>12</sub></b>	102/234 43,6 %	110/238 46,2 %	101/145 69,7 %	100/146 68,5 %
Diferencia	-2,8 % (IC95 % -11,3 a 5,8) p < 0,001		1,5 % (IC95 % -9 a 12) p < 0,001	
<b>RVS<sub>12</sub></b> <b>% cirrosis (F4)</b>	10/41 24,0 %	10/32 31,0 %	15/16 63,0 %	9/19 47,0 %

Los datos de eficacia para los dos grupos de tratamiento fueron consistentes en todos los subgrupos analizados (raza, edad, carga basal, sexo, polimorfismo IL28B, puntuación METAVIR, presencia o ausencia de polimorfismo Q80k). También según subtipo de genotipo y presencia de cirrosis.

Tabla 33. Principales resultados de eficacia según subtipo de genotipo		
	SMV	TVR
<b>RVS<sub>12</sub></b> <b>GT1a</b>	66/164 40,2 %	63/164 38,4 %
<b>RVS<sub>12</sub></b> <b>GT1a Q80K+</b>	10/37 27,0 %	7/27 25,9 %
<b>RVS<sub>12</sub></b> <b>GT1a Q80K-</b>	54/124 43,5 %	53/133 39,8 %
<b>RVS<sub>12</sub></b> <b>GT1b</b>	137/215 63,7 %	147/220 66,8 %
<b>RVS<sub>12</sub></b> <b>IL28B CC</b>	9/15 60,0 %	12/18 66,7 %
<b>RVS<sub>12</sub></b> <b>IL28B CT</b>	132/242 54,5 %	131/230 57,0 %
<b>RVS<sub>12</sub></b> <b>IL28B TT</b>	50/104 48,1 %	59/119 49,6 %

Se han observado valores menores de RVS para pacientes con genotipo 1a y mutación Q80K para ambos grupos de tratamiento. El 27 y 26 % de pacientes con simeprevir y telaprevir y genotipo 1a y mutación Q80K consiguieron esos valores de RVS<sub>12</sub>, comparados con 54 y 55 % del global de la población de estudio.

## Resultados de seguridad

Tabla 34. Eventos adversos durante las primeras 12 semanas de tratamiento		
	Fase de tratamiento con AAD, 12 semanas	
	SMV	TVR
Cualquier EA	92 %	97 %
Posiblemente relacionado con SMV o TVR	69 %	86 %
EA grave	2 %	9 %
EA que conlleva discontinuación al menos de un fármaco	3 %	10 %
EA que conlleva discontinuación de SMV o TVR	2 %	8 %

Los eventos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento con telaprevir, debida principalmente a EA grave de anemia (1 % vs. 4 % para simeprevir y telaprevir, respectivamente).

Se describieron cuatro muertes durante el estudio, todas en el grupo de tratamiento de telaprevir: un paciente murió durante las primeras 12 semanas de tratamiento por un adenocarcinoma de pulmón y embolismo pulmonar, dos pacientes fallecieron durante las 36 semanas de tratamiento con biterapia (shock séptico y sepsis) y otro paciente falleció durante el seguimiento (neoplasma hepático maligno).

Tabla 35. Eventos adversos más frecuentes ( $\geq 25\%$ ) en, al menos, uno de los brazos de tratamiento				
	Fase de tratamiento con AAD, 12 semanas		Tratamiento completo, 48 semanas <sup>12</sup>	
	SMV	TVR	SMV	TVR
Prurito	31,1 %	43,0 %	37,5 %	46,6 %
Fatiga	31,7 %	38 %	34,8 %	40,4 %
Dolor de cabeza	25,1 %	28,9 %	26,9 %	31,5 %
Anemia	12,9 %	36,7 %	25,6 %	41,1 %
Nauseas	16,9 %	28,4 %	19,5 %	28,6 %

Se observó un aumento de la frecuencia de prurito, anemia y nauseas en el grupo de tratamiento de telaprevir.

### Resultados de las variables evaluadas por el paciente

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en las puntuaciones medias basales de las variables evaluadas por el paciente. Todas las puntuaciones medias empeoraron en ambos grupos de tratamiento desde el momento basal hasta la semana 12 de tratamiento. El grado de empeoramiento fue generalmente más bajo en el grupo de tratamiento de simeprevir y permaneció estable entre las semanas 16 a la 48 de tratamiento, volviendo a obtenerse valores próximos a los basales hacia la semana 60.

La máxima diferencia entre los grupos de tratamiento ocurría durante las primeras 12 semanas de tratamiento. La puntuación más alta (peor) sobre sintomatología cutánea (evaluada mediante *Skindex-16*) tras el momento basal también era inferior en el grupo de tratamiento de simeprevir vs. telaprevir (con diferencias estadísticamente significativas para ambas comparaciones, entre las 12 primeras semanas y las 60 semanas de tratamiento). También se observaron diferencias estadísticamente significativas, a favor de simeprevir, tras las 12 primeras semanas de tratamiento para “fatiga, impedimento en las actividades diarias y calidad de vida relacionada con la salud” (evaluados mediante el área bajo la curva de *Fatigue Severity: FSS AUC<sub>12</sub>*, el área bajo la curva de los valores obtenidos del *Work productivity and activity impairment questionnaire for Hepatitis C: WPAI daily activity impairment AUC<sub>12</sub>* y el área bajo la curva de *EuroQOL-5 Dimension questionnaire visual analogue scale*).

De forma global, simeprevir alcanzó su objetivo principal de demostrar no inferioridad frente a telaprevir y demostró un perfil de seguridad y tolerabilidad más favorable que éste.

## Pacientes con HCC infectados por VHC genotipo 1 coinfectados con VIH

*Ensayo clínico C212* (Dieterich D, *et al.*)<sup>9</sup>

### Calidad metodológica del ensayo:

Es un estudio abierto, de un solo grupo de tratamiento (sin brazo control), en el que no se hace referencia a la aleatorización de pacientes. Pacientes e investigadores conocían la asignación de los tratamientos aunque las variables evaluadas no son susceptibles de estar influenciadas por la falta de cegamiento. El estudio presentó riesgo bajo de sesgo para la mitad de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo II.

### Principales características del estudio

Se trata de un estudio fase III, multicéntrico, abierto, de un solo grupo de tratamiento para evaluar la eficacia de simeprevir combinado con PEG y RBV en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 y VHC. El objetivo principal era evaluar el porcentaje de pacientes con RVS12.

<b>Tabla 36. Principales características del ensayo clínico C212</b>	
Estudio	Seguridad, tolerabilidad y eficacia de simeprevir asociado a PEG y RBV en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 y VIH.
Diseño	Fase III, multicéntrico, abierto, de un solo grupo.
Duración	Fechas de inicio y fin del estudio: de octubre 2011 a agosto 2013.
Grupo de tratamiento (n=106)	Simeprevir (150 mg/día), PEG (180 µg/semana) y RBV (1.000 mg/día si peso < 75 kg y 1.200 mg/día si peso ≥ 75 kg), durante 12 semanas, seguido de 12-36 semanas de PEG y RBV según los criterios de TGR, en pacientes <i>naïve</i> y recaedores, sin cirrosis. Los pacientes respondedores nulos y parciales, así como todos los cirróticos, recibieron 36 semanas adicionales de PEG y RBV.
VARIABLES EVALUADAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal).</li> <li>- RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento.</li> <li>- Tasa de fracaso virológico.</li> </ul>
Descripción del tipo de análisis	<p>Análisis por intención de tratar.</p> <p>Análisis primario tras 60 semanas.</p>
Criterios de inclusión	Infección crónica por VHC genotipo 1, con un nivel de ARN-VHC ≥ 10.000 UI/ml e infección por VIH, como mínimo, desde los seis meses previos. En tratamiento con ≥ 3 antiretrovirales con niveles indetectables ARN-VIH durante 24 semanas consecutivas y CD4+ > 300 cél/µL
Criterios de exclusión	Descompensación hepática, coinfección por VHB, cualquier otra enfermedad hepática, infección por VIH-1 aguda o infección por VIH-2, cambio en el tratamiento antirretroviral en el mes previo.
Características basales	<p>Mediana de edad: 48 años.</p> <p>Varones: 85 %.</p> <p>Blancos (82 %), negros o afroamericanos (14 %), asiáticos (1 %), hispanos o latinos (6 %).</p> <p>Genotipo 1a (82 %), genotipo 1b (17 %).</p> <p>Polimorfismo basal Q80K: 28 % (todos en pacientes con genotipo 1a).</p> <p>ARN -VHC &gt; 800.000 UI/ml: 86 %.</p> <p>Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>: 12 %.</p> <p>Genotipo IL28B: CC (27 %), CT (56 %), TT (17 %).</p>

	<p>Cirrosis: 12 %.</p> <p>Grado de fibrosis según METAVIR: F0-F1 (35 %), F2 (32 %), F3 (19 %), F4 (13 %).</p> <p><i>Naïve</i> (50 %), recaedores (14 %), respondedores parciales (9 %), respondedores nulos (26 %).</p> <p>Terapia antirretroviral: 88 %</p> <p>Mediana ARN-VIH-1 en pacientes sin terapia antirretroviral: 4,18 log<sub>10</sub> copias/ml y Recuento de linfocitos CD4+ basales 677 x 10<sup>6</sup> células/l.</p> <p>Recuento de linfocitos CD4+ basales en pacientes con terapia antirretroviral: 561 x 10<sup>6</sup> células/ml.</p>
--	---

### Resultados de eficacia

La tasa global de RVS12 fue 73,6 % (78/106). Los principales resultados de eficacia según respuesta al tratamiento previo se presentan en la siguiente tabla:

Variable n/N (%)	<i>Naïve</i> (n=53)	Recaedores (n=15)	Respondedores parciales (n=10)	Respondedores nulos (n=28)
<b>RVS12</b>	42/53 (79)	13/15 (87)	7/10 (70)	16/28 (57)
<b>Fracaso durante el tratamiento *</b>	5/53 (9)	0	2/10 (20)	11/28 (39)
<b>Recaída viral ‡</b>	5/48 (10)	2/15 (13)	0	2/17 (12)
<b>Pérdidas de datos de RVS12</b>	1/53 (2)	0	1/10 (10)	0

\* El fracaso durante el tratamiento se definió como proporción de pacientes con ARN-VHC detectable confirmado al finalizar el tratamiento.

‡ Las tasas de recaída viral se calcularon con un denominador de pacientes con ARN-VHC indetectable al finalizar el tratamiento real y con al menos una valoración de seguimiento del ARN-VHC.

El 89 % (54/61) de los pacientes *naïve* y con recidiva previa sin cirrosis tratados con SMV fueron seleccionables para 24 semanas de tratamiento al cumplir los criterios de TGR definidos en el protocolo (ARN-VHC < 25 UI/ml detectable o indetectable en la semana 4 y ARN del VHC indetectable en la semana 12); en éstos la tasa de RVS12 fue del 87 %.

El 70 % (37/53), 93 % (14/15), 80 % (8/10) y 36 % (10/28) de los pacientes *naïve*, con recidiva previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa tratados con SMV presentaron ARN-VHC indetectable en la semana 4 (RVR). En éstos, las tasas de RVS12 fueron del 89, 93, 75 y 90 %, respectivamente.

El 6 % (3/53), 0 % (0/15), 20 % (2/10) y 25 % (7/28) de los pacientes *naïve*, con recidiva previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa tratados con simeprevir, respectivamente, presentaron ARN-VHC  $\geq 25$  UI/ml en la semana 4. Las tasas de RVS12 fueron del 0 % en los pacientes sin tratamiento previo y sin respuesta previa, y del 50 % (1/2) en los pacientes con respuesta parcial previa.

Los principales resultados de eficacia según escala METAVIR y genotipo IL28B se presentan en la siguiente tabla.

Subgrupo n/N (%)	<i>Naïve</i> (n=53)	Recaedores (n=15)	Respondedores parciales (n=10)	Respondedores nulos (n=28)
<b>Grado de fibrosis según escala METAVIR</b>				
F0-2	24/27 (89)	7/9 (78)	1/2 (50)	4/7 (57)
F3-4	4/7 (57)	2/2 (100)	2/3 (67)	6/10 (60)
F4	2/2 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	3/5 (60)
<b>Genotipo de IL28B</b>				
CC	15/15 (100)	7/7 (100)	1/1 (100)	4/5 (80)
CT	19/27 (70)	6/6 (100)	5/7 (71)	10/19 (53)
TT	8/10 (80)	0	1/2 (50)	2/4 (50)

La viremia VIH se mantuvo controlada durante el tratamiento con simeprevir. Dos pacientes con VIH tuvieron fracaso virológico definido como un valor confirmado de ARN del VIH-1  $\geq 200$  copias/ml después de un valor previo de  $< 50$  copias/ml; estos fracasos se produjeron tras 24 y 12 semanas después del final del tratamiento completo.

#### Resultados de seguridad

Evento adverso	Pacientes N (%) (n=106)
<b>EA graves</b>	6 (5,7)
<b>Discontinuación permanente del tratamiento</b>	
- Al menos de un fármaco	5 (4,7)
- Simeprevir	1 (0,9)
<b>EA comunes (&gt; 25%)</b>	
- Fatiga	43 (40,6)

- Dolor de cabeza	30 (28,3)
- Nauseas	27 (25,5)
<b>EA especial interés</b>	30 (28,3)
- Neutropenia	22 (20,8)
- Anemia	21 (19,8)
- Prurito	17 (16,0)
- <i>Rash</i>	3 (2,8)
- Quemadura solar	2 (1,9)
- Fotosensibilidad	
- Aumento de bilirrubina	5 (4,7)

La proporción de pacientes que interrumpieron todo el tratamiento por un acontecimiento adverso fue del 5 %. Eventos adversos que conllevaron la discontinuación de simeprevir ocurrieron en el 4 % de los pacientes. Un paciente tuvo un evento adverso que conllevó la discontinuación permanente de simeprevir. Un paciente falleció durante el estudio (suicidio, durante la fase de seguimiento, que no se consideró relacionada con la medicación). Se observaron EA graves en seis pacientes. En uno de ellos se consideró que el deterioro general de la salud física y la malnutrición muy probablemente estaban relacionados con los tres fármacos evaluados.

## Pacientes con HCC infectados por VHC genotipo 4

*Ensayo clínico RESTORE* (Moreno C, *et al.*)<sup>14</sup>

### Calidad metodológica del ensayo:

Es un estudio abierto, de un solo grupo de tratamiento (sin brazo control), en el que no se hacía referencia a la aleatorización de pacientes. Pacientes e investigadores conocían la asignación de los tratamientos aunque las variables evaluadas no son susceptibles de estar influenciadas por la falta de cegamiento. El estudio presentó riesgo bajo de sesgo para la mitad de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo II.

### Principales características del estudio

Se trata de un estudio fase III, multicéntrico, abierto, de un solo grupo de tratamiento, para evaluar la eficacia de simeprevir combinado con PEG y RBV en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 4. El objetivo principal era evaluar el porcentaje de pacientes con RVS12.

<b>Tabla 40. Principales características del ensayo clínico RESTORE</b>	
Estudio	Eficacia y seguridad de simeprevir asociado a PEG y RBV en pacientes <i>naïve</i> o pretratados con infección crónica por VHC genotipo 4.
Diseño	Fase III, multicéntrico, abierto, de un solo grupo.
Duración	Fechas de inicio y fin del estudio: de febrero 2012 a marzo 2014.  Seguimiento hasta la semana 72.
Grupo de tratamiento (n=107)	Simeprevir (150 mg/día), PEG (180 µg/semana) y RBV (1.000 mg/día si peso < 75 kg y 1.200 mg/día si peso ≥ 75 kg), durante 12 semanas, seguido de 12-36 semanas de PEG y RBV según los criterios de TGR, en pacientes <i>naïve</i> y recaedores. Los pacientes respondedores nulos y parciales recibieron 36 semanas adicionales de PEG y RBV.
VARIABLES EVALUADAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal).</li> <li>- RVS a las 4 y a las 24 semanas de finalizar el tratamiento.</li> <li>- Proporción de pacientes cumplidores de criterios de TGR para tratamiento de 24 semanas.</li> <li>- Tasa de fracaso virológico.</li> <li>- Tasa de recaída viral.</li> <li>- Análisis de subgrupos según tipo de respuesta previa.</li> <li>- Seguridad y tolerabilidad.</li> </ul>
Descripción del tipo de análisis	<p>Análisis por intención de tratar.</p> <p>No se realizó cálculo formal del tamaño muestral ya que no se definió una hipótesis formal. Se asumió reclutar 100 pacientes. Los IC95 % se estimaron según las tasas de respuesta observadas para población global y según subgrupos según tratamiento previo. Se realizaron análisis de subgrupos según la respuesta a tratamiento previo, subtipo genotipo 4, puntuación METAVIR y genotipo IL28B.</p> <p>En el análisis final 103 pacientes (96,3 %) habían finalizado el estudio y 4 (3,7 %) habían discontinuado antes de finalizar el estudio.</p>
Criterios de inclusión	Infección crónica por VHC genotipo 4, con un nivel de ARN-VHC ≥ 10.000UI/ml, pacientes <i>naïve</i> a tratamiento o pretratado (no respondedor o recaedor).
Criterios de exclusión	Índice de masa corporal > 32 kg/m <sup>2</sup> , descompensación hepática, infección por VIH-1, VIH-2 o virus de la hepatitis B, anomalías en parámetros de laboratorio (plaquetas, neutrófilos, hemoglobina, creatinina, transaminasas, bilirrubina, alfa-

	fetoproteína, albúmina, tiempo de protrombina). Cáncer en los cinco años previos, retinopatía grave o enfermedad oftalmológica clínicamente relevante.
Características basales	<p>Media de edad: 49 años.          Varones: 79 %.          Blancos (72 %), negros o afroamericanos (28 %), hispanos (7 %).          Genotipo 4a (42 %), genotipo 4d (24 %), otros genotipos (34 %).          Polimorfismo basal Q80K: 0.          ARN -VHC &gt; 800.000 UI/ml: 60 %.          Índice de masa corporal <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>: 14 %.          Genotipo IL28B: CC (8 %), CT (58 %), TT (35 %).          Grado de fibrosis según METAVIR: F0-F1 (33 %), F2 (24 %), F3 (14 %), F4 (29 %).          Naïve (33 %), recaedores (21 %), respondedores parciales (9 %), respondedores nulos (37 %).</p>

### Resultados de eficacia

Los principales resultados de eficacia se presentan en la siguiente tabla. Todos los pacientes que consiguieron RVS12 también consiguieron RVS24.

Variable n/N (%)	Total de pacientes (n=107)	Naïve (n=35)	Recaedores (n=22)	Respondedores parciales (n=10)	Respondedores nulos (n=40)
RVR*	69/104 (66)	28/35 (80)	18/20 (90)	4/10 (40)	19/39 (49)
RVS12	70/107 (65)	29/35 (83)	19/22 (86)	6/10 (60)	16/40 (40)
Pacientes con criterio TGR	51/57 (90)	31/35 (89)	20/22 (91)	-	-
Fracaso durante el tratamiento ‡	25/107 (23)	3/35 (9)	2/22 (9)	2/10 (40)	18/40 (45)
Recaída viral ¶	12/82 (15)	3/32 (9)	1/20 (5)	2/8 (25)	6/22 (27)

\*3 pacientes no tenían disponible la valoración a la semana 4 del RNA VHC  
 ‡ El fracaso durante el tratamiento se definió como proporción de pacientes con ARN-VHC detectable confirmado al finalizar el tratamiento.  
 ¶ Las tasas de recaída viral se calcularon con un denominador de pacientes con ARN-VHC indetectable al finalizar el tratamiento y con al menos una valoración de seguimiento del ARN-VHC.

El 80, 90, 40 y 49 % de los pacientes consiguieron RVR, para pacientes *naïve*, recaedores, respondedores parciales y respondedores nulos, respectivamente. Los cuatro pacientes respondedores parciales con RVR consiguieron RVS12, mientras que 13/19 de los pacientes respondedores nulos con RVR consiguieron RVS12.

En los pacientes *naïve* o con recidiva previa que cumplían los criterios de TGR y que recibieron 24 semanas de tratamiento total, los valores de RVS12 fueron del 93 % (29/31) y 95

% (19/20), respectivamente.

La RVS12 fue similar para los distintos subtipos de VHC genotipo 4, observándose leves diferencias para el genotipo 4d. Se observaron mayores valores de RVS12 para pacientes con genotipo IL28B CC.

<b>Tabla 42. Tasas de RVS12 por subtipo de genotipo 4, grado de fibrosis según la escala METAVIR y genotipo de IL28B.</b>				
<b>Subgrupo</b>	<b>Naïve (n=35)</b>	<b>Recaedores (n=22)</b>	<b>Respondedores parciales (n=10)</b>	<b>Respondedores nulos (n=40)</b>
<b>Subtipo de GT4</b>				
4a	10/12 (83)	10/11 (91)	2/3 (67)	9/19 (48)
4d	7/8 (88)	3/4 (75)	1/3 (33)	2/10 (20)
Otro	11/14 (79)	6/7 (86)	3/4 (75)	5/11 (46)
<b>Grado de fibrosis según escala METAVIR</b>				
F0-2	22/26 (85)	10/11 (91)	5/5 (100)	8/17 (47)
F3-4	6/7 (86)	2/2 (100)	n.a.	2/6 (33)
F4	1/2 (50)	7/9 (78)	1/5 (20)	5/14 (36)
<b>Genotipo de IL28B</b>				
CC	7/7 (100)	1/1 (100)	n.a.	n.a.
CT	14/17 (82)	14/17 (82)	3/5 (60)	9/22 (41)
TT	8/10 (80)	4/4 (100)	3/5 (60)	7/18 (39)

### Resultados de seguridad

Ninguno de los EA graves se consideró relacionado con simeprevir. No se describieron EA fatales. Un paciente interrumpió el tratamiento con simeprevir debido a una sobredosis de otra medicación no relacionada con el tratamiento en estudio.

<b>Tabla 43. Eventos adversos durante las primeras 12 semanas</b>	
<b>Evento adverso</b>	<b>Pacientes N (%) (n=107)</b>
<b>EA graves</b>	5 (4,7)
<b>Discontinuación permanente del tratamiento</b>	1 (0,9)
- Simeprevir	
<b>EA comunes (&gt; 25%)</b>	
- Síndrome <i>influenza-like</i>	49 (45,8)
- Astenia	45 (42,1)

- Fatiga	37 (34,6)
<b>EA interés clínico</b>	
- Neutropenia	5 (4,7)
- Anemia	11 (10,3)
- Prurito	22 (20,6)
- <i>Rash</i>	15 (14,0)
- Fotosensibilidad/Quemadura solar	2 (1,9)
- Disnea	5 (4,7)
	12 (11,2)

## Régimen libre de interferón. Estudio de la asociación simeprevir con sofosbuvir

*Estudio HPC2002 (COSMOS)* (Lawitz E, *et al.*)<sup>8</sup>

### Calidad metodológica del ensayo:

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

### Principales características del estudio

Se trata de un estudio fase II, multicéntrico, aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia de simeprevir combinado con sofosbuvir, asociados o no a ribavirina. Los pacientes fueron agrupados en dos cohortes; según tratamiento previo y grado de fibrosis. Se estratificaron según subtipo de genotipo 1 (1a vs. otros, en cohortes 1 y 2), genotipo IL28B (en cohorte 1) y tratamiento previo (*naïve* vs. pretratado, en cohorte 2).

El objetivo principal fue evaluar el porcentaje de pacientes con RVS12.

<b>Tabla 44. Principales características del ensayo clínico COSMOS</b>	
Estudio	Simeprevir y sofosbuvir, con o sin ribavirina, en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1, pretratados o no.
Diseño	<p>Fase IIa, multicéntrico, aleatorizado (proporción 2:2:1:1), abierto.</p> <p>Los pacientes fueron agrupados según dos cohortes, según tratamiento previo y grado de fibrosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohorte 1: no respondedores a PEG y RBV, sin fibrosis avanzada (fibrosis F0-F2, según la escala METAVIR).</li> <li>- Cohorte 2: no respondedores a PEG y RBV o <i>naïve</i>, con fibrosis avanzada (fibrosis F3-F4, según la escala METAVIR).</li> </ul> <p>Asignación aleatoria en bloques y estratificada según subtipo de genotipo 1 (1a vs. otros, en cohortes 1 y 2), genotipo IL28B (en cohorte 1) y tratamiento previo (<i>naïve</i> vs. pretratado, en</p>

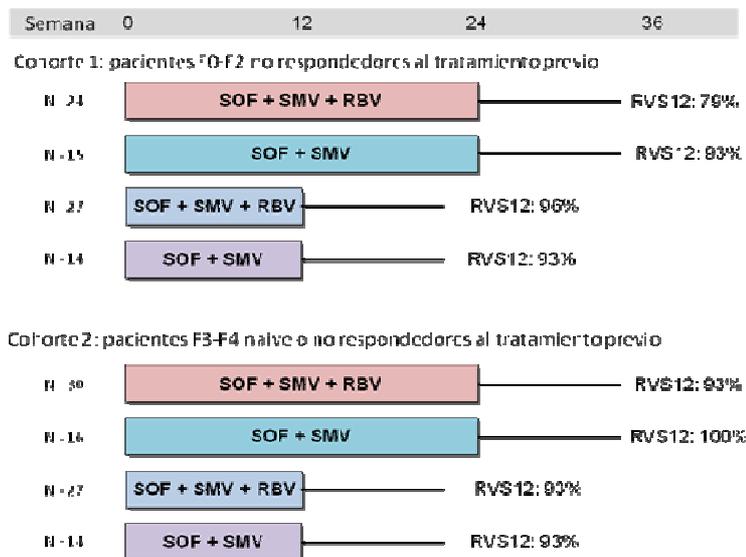
	cohorte 2).
Duración	Reclutamiento de pacientes: de noviembre 2011 a enero 2014. Seguimiento hasta la semana 48.
Grupo 1 de tratamiento (n=54)	Simeprevir (150 mg/día), sofosbuvir (400 mg/día) y RBV (1.000 mg/día si peso < 75 kg y 1.200 mg/día si peso ≥ 75 kg), durante 24 semanas.
Grupo 2 de tratamiento (n=31)	Simeprevir (150 mg/día) y sofosbuvir (400 mg/día), durante 24 semanas.
Grupo 3 de tratamiento (n=54)	Simeprevir (150 mg/día), sofosbuvir (400 mg/día) y RBV (1.000 mg/día si peso < 75 kg y 1.200 mg/día si peso ≥ 75 kg), durante 12 semanas.
Grupo 4 de tratamiento (n=28)	Simeprevir (150 mg/día) y sofosbuvir (400 mg/día), durante 12 semanas.
Variables evaluadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (variable principal).</li> <li>- RVS a las 4 y 24 semanas de finalizar el tratamiento.</li> <li>- Respuesta virológica rápida.</li> <li>- Tasa de fracaso virológico.</li> <li>- Tasa de recaída.</li> <li>- Eventos adversos</li> </ul>
Descripción del tipo de análisis	<p>No se realizó un cálculo formal del tamaño muestral. Aunque se calculó que un tamaño de muestra de 30 pacientes en cada grupo de tratamiento con ribavirina y 15 pacientes en los grupos sin ribavirina permitiría obtener buena precisión del IC95 %.</p> <p>Análisis por intención de tratar y análisis adicional <i>post hoc</i> de la variable principal, excluyendo pacientes que abandonaron el ensayo por razones no virológicas o pérdida de datos.</p>
Criterios de inclusión	≥ 18 años, infección crónica por VHC genotipo 1, con un nivel de ARN-VHC ≥ 10.000UI/ml. Los pacientes pretratados deben haber experimentado respuesta nula como mínimo a un curso de PEG y RBV durante 12 semanas de tratamiento.
Criterios de exclusión	Descompensación hepática, coinfección por VIH o hepatitis B, cualquier otra enfermedad hepática o historia de neoplasia en los 5 años previos.
Características basales (cohorte 1 vs. cohorte 2)	<p>Mediana de edad: 56 vs. 58 años.</p> <p>Varones: 61 vs. 67 %.</p> <p>Blancos (71 vs. 91 %), negros o afroamericanos (29 vs. 9 %).</p> <p>Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>: 30 vs. 44%.</p>

	<p>VHC genotipo 1a (78 % en ambos grupos).</p> <p>Nivel de ARN-VHC basal &gt; 800.000UI/ml: 98 vs. 44 %.</p> <p>Polimorfismo basal Q80K en pacientes con genotipo 1a: 50 vs. 40 %.</p> <p>IL28B genotipo CC (6 vs. 21 %), CT (70 vs. 56 %) y TT (24 vs. 23 %).</p> <p>- Cohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 41 % fibrosis F0-F1 y 59 %, F2.</li> <li>- 100 % de pacientes respondedores nulos.</li> </ul> <p>- Cohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 53 % fibrosis F3 y 47%, F4.</li> <li>- 54 % de pacientes respondedores nulos y 46 % <i>naïve</i>.</li> </ul>
--	---

### Resultados de eficacia

Diez pacientes discontinuaron el tratamiento dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento, cinco pacientes en cada cohorte, y todos ellos en los grupos de tratamiento de 24 semanas.

**Figura 6. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico**



Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico V1/01112014. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Simeprevir (Olysio®). Noviembre 2014.

Las tasas globales de RVS12 en los pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento de simeprevir en combinación con sofosbuvir, con o sin ribavirina, fueron 95 % (39/41) y 93 % (38/41) en la Cohorte 1 y Cohorte 2, respectivamente y 94 % (77/82) entre ambas cohortes.

En la cohorte 1, las tasas de RVS12 en los grupos de tratamiento de 24 semanas fueron 79% (19/24) para el grupo de tratamiento de simeprevir con sofosbuvir y ribavirina y 93% (14/15) en el grupo de tratamiento con simeprevir y sofosbuvir sin ribavirina. En la Cohorte 2, las tasas de RVS12 en los grupos de 24 semanas de tratamiento fueron 93% (28/30) en el

grupo de simeprevir con sofosbuvir y ribavirina y 100% (16/16) en el grupo de tratamiento con simeprevir y sofosbuvir sin ribavirina.

<b>Tabla 45. Principales resultados de eficacia según distintos subgrupos</b>				
<b>RVS12, n/N (%)</b>	<b>Cohorte 1 (Pacientes con respuesta nula, METAVIR F0-F2)</b>		<b>Cohorte 2 (Pacientes con respuesta nula o <i>naïve</i>, METAVIR F3-F4)</b>	
	<b>SMV/SOF/RBV</b>	<b>SMV/SOF</b>	<b>SMV/SOF/RBV</b>	<b>SMV/SOF</b>
<b>12 semanas de tratamiento</b>				
Genotipo 1a	20/21 (95)	9/10 (90)	20/22 (91)	10/11 (91)
- Q80K	8/9 (89)	5/6 (83)	7/8 (88)	3/3 (100)
- No Q80K	12/12 (100)	4/4 (100)	13/14 (93)	7/7 (100)
Genotipo 1b	6/6 (100)	4/4 (100)	5/5 (100)	3/3 (100)
<b>24 semanas de tratamiento</b>				
Genotipo 1a	15/20 (75)	11/11 (100)	22/23 (96)	12/12 (100)
- Q80K	8/12 (67)	4/4 (100)	11/11 (100)	5/5 (100)
- No Q80K	7/8 (88)	7/7 (100)	11/12 (92)	7/7 (100)
Genotipo 1b	4/4 (100)	3/4 (75)	6/7 (86)	4/4 (100)

La similitud en las características basales y en la RVS12 de ambas cohortes permitió agregar los resultados para evaluar el efecto de la ribavirina, la duración del tratamiento y el polimorfismo Q80K. La RVS12 fue 91 % vs. 95 % para pacientes que recibieron ribavirina vs. aquellos que no la recibieron. El valor de RVS12 también fue similar según tratamiento previo (95 % para pacientes *naïve* vs. 91 % no respondedores) o duración del tratamiento actual (94 % vs. 91 % para duración de 12 y 24 semanas, respectivamente). Por tanto el tipo de respuesta al tratamiento previo, duración del tratamiento y el uso de ribavirina no afectaron al resultado del tratamiento.

### **Resultados de seguridad**

Los EA más frecuentes fueron: fatiga (31 %), dolor de cabeza (20 %) y náuseas (15 %), pero ninguno llegó a ser clínicamente importante. La frecuencia de EA grado 1-2 fue similar en ambas cohortes, al igual que los de grado 3-4. En los pacientes de la cohorte 1, la tasa de EA grado 3-4 no se afectó por la duración del tratamiento ni la adición de RBV. En la cohorte 2, la mayoría de EA grado 3-4 tuvo lugar en el grupo 1.

El *rash*, prurito, hiperbilirrubinemia y anemia fueron más frecuentes en los grupos de tratamiento que recibieron ribavirina.

Tabla 46. Principales resultados de seguridad, agregados de las cohortes 1 y 2				
Eventos adversos n (%)	Total (n=167)			
	24 semanas		12 semanas	
	Grupo 1 (n=54)	Grupo 2 (n=31)	Grupo 3 (n=54)	Grupo 4 (n=28)
<b>Cualquier EA grave</b>	3 (6)	1 (3)	0	0
<b>EA grado 4</b>	1 (2)	3 (10)	1 (2)	0
<b>Muertes</b>	1 (2)*	0	0	0
<b>EA relacionado con tratamiento</b>	42 (78)	20 (65)	38 (70)	13 (46)
<b>Abandonos debidos a EA</b>	2 (4)	2 (7)	0	0
<b>EA de especial interés</b>				
- Aumento de bilirrubina	6 (11)	1 (3)	5 (9)	0
- <i>Rash</i>	10 (19)	5 (16)	11 (20)	3 (11)
- Prurito	9 (17)	1 (3)	5 (9)	4(14)
- Neutropenia	0	1 (3)	0	0
- Anemia	16 (30)	1 (3)	7 (13)	0
- Fotosensibilidad	2 (4)	2 (7)	3 (6)	2 (7)

\*muerte relacionada con toxicidad debida a eventos adversos debidos a alcohol y a narcóticos no prescritos

### Estudios en desarrollo

Datos en *clinical trials.gov*: la eficacia y seguridad de la combinación simeprevir más sofosbuvir sin ribavirina se está evaluando en dos ECA fase III pertenecientes al programa clínico OPTIMIST: OPTIMIST-1 o TMC435HPC3017 (NCT02114177) (ECA abierto, aleatorizado) en el que se evaluará la combinación de ambos fármacos durante 8 o 12 semanas en pacientes con VHC genotipo 1 sin cirrosis, *naïve* o previamente tratados. Se prevé reclutar 300 pacientes en EEUU y Canadá. En el estudio OPTIMIST-2 ó TMC435HPC3018 (NCT02114151) (ECA abierto de un solo brazo) se evaluará la combinación de ambos fármacos durante 12 semanas en pacientes con VHC genotipo 1 con cirrosis, *naïve* o previamente tratados. Se prevé reclutar 100 pacientes en EEUU y Canadá. Fecha estimada de finalización de recogida de datos para valorar la variable principal RVS12: enero de 2015.

## Conclusiones

### PACIENTES CON VHC GENOTIPO 1

Conclusiones extraídas a partir de **comparaciones indirectas** (informe de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*).

#### ➤ En pacientes *naïve*:

En relación a la **eficacia [respuesta viral sostenida (RVS)]**:

- Comparaciones entre los distintos regímenes con agentes antivirales directos (AAD) en triple terapia indican que no hay diferencias estadísticamente significativas.
  - En el subgrupo de pacientes con fibrosis F0-F2, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los distintos regímenes de AAD (boceprevir, telaprevir, simeprevir y sofosbuvir).
  - En el subgrupo de pacientes con fibrosis F3-F4, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los distintos regímenes de AAD (boceprevir, telaprevir y simeprevir).
  - Según subtipo de genotipo, comparados con biterapia (PEG/RBV), boceprevir, telaprevir y simeprevir aumentan significativamente RVS excepto simeprevir terapia guiada por respuesta (TGR) en pacientes con genotipo 1a y mutación Q80K.

En relación a la **seguridad**:

- La incidencia de **anemia** es mayor, con diferencia estadísticamente significativa, para pacientes tratados con boceprevir o telaprevir TGR, comparados con simeprevir TGR.
- En relación al **rash**, no se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar boceprevir, telaprevir, simeprevir y sofosbuvir entre sí.
- En relación a la **depresión**, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre simeprevir, telaprevir y boceprevir. No se han localizado datos relativos a sofosbuvir.

#### ➤ En pacientes *pretratados*:

En relación a la **eficacia (respuesta viral sostenida)**:

- Comparaciones entre los distintos regímenes con AAD en triple terapia indican que no hay diferencias estadísticamente significativas. No se localizaron estudios de sofosbuvir.
  - En los subgrupos de pacientes con fibrosis F0-F2 y fibrosis F3-F4, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los distintos regímenes de AAD (boceprevir, telaprevir y simeprevir).
  - Según subtipo de genotipo, comparados con biterapia, boceprevir, telaprevir y simeprevir aumentan significativamente RVS excepto simeprevir TGR en pacientes con genotipo 1a y mutación Q80K.
  - Según subtipo de paciente (recaedor, respondedor parcial y respondedor nulo) no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los distintos regímenes de AAD.

En relación a la **seguridad**:

- La incidencia de **anemia** es mayor para pacientes tratados con telaprevir o boceprevir que para pacientes tratados con simeprevir, aunque solo con diferencias estadísticamente significativas para los regímenes boceprevir 44 semanas PEG/RBV 48 semanas y telaprevir 12 semanas PEG/RBV 24 semanas.
- La incidencia de **rash** es superior en pacientes tratados con boceprevir o telaprevir que en aquellos tratados con simeprevir TGR aunque solo con diferencias estadísticamente significativas para los regímenes boceprevir TGR y telaprevir 12 semanas +PEG/RBV 24 semanas.
- En relación a la **depresión**, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre simeprevir, telaprevir y boceprevir.

Conclusiones extraídas de los **estudios individuales de simeprevir**.

- Se ha evaluado de forma directa la eficacia y seguridad de **simeprevir vs. telaprevir** (ambos en triple terapia) en pacientes no respondedores a un tratamiento previo de biterapia en un ensayo clínico fase III, doble ciego, aleatorizado.
  - En relación a la eficacia, no se observan diferencias estadísticamente significativas en SVR12 para ambos fármacos.
  - Simeprevir muestra un perfil de seguridad más favorable, con diferencias estadísticamente significativas, en relación a eventos adversos graves, eventos adversos que conllevan discontinuación de alguno de los dos fármacos y eventos adversos frecuentes (prurito y anemia).
- Se ha evaluado el tratamiento de **simeprevir asociado a biterapia en pacientes coinfectados con VIH, naïve** y que han fracasado a un tratamiento previo de biterapia en un estudio fase III, abierto, no aleatorizado, de un solo grupo de tratamiento.
  - Los resultados de eficacia y seguridad son similares a los observados en pacientes mono infectados.
- Se ha evaluado la combinación **simeprevir más sofosbuvir asociado o no a ribavirina** en pacientes *naïve* y respondedores nulos en un ensayo clínico fase IIa, abierto, aleatorizado sin grupo control.
  - Los resultados muestran tasas de RVS muy elevadas, que parecen ser independientes de la duración del tratamiento, de la combinación con ribavirina y de factores de mal pronóstico de respuesta
  - Se observa un aumento de *rash*, prurito, hiperbilirrubinemia y anemia en los pacientes tratados con ribavirina

#### **PACIENTES CON VHC GENOTIPO 4**

- Se ha evaluado el tratamiento de **simeprevir asociado a biterapia** en pacientes *naïve* y que han fracasado a un tratamiento previo de biterapia en un estudio fase III, abierto, no aleatorizado, de un solo grupo de tratamiento.
  - Los resultados de eficacia y seguridad son similares a los observados para pacientes con genotipo 1.

## Bibliografía

1. Bacon B, Gordon S, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeumen S, *et al.* Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1207-17.
2. European Medicines Agency (EMA). Incivo telaprevir. Assessment report [Internet]. Londres: EMA. 19/03/2012 [Consultado 23.04.2014]. Incivo -EMA/H/C/002313 -II/0002. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Public\\_assessment\\_report/human/002313/WC500115532](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002313/WC500115532).
3. González SA, Keeffe EB. IL-28B as a predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;7:366-73.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60:392-420.
5. European Medicines Agency (EMA). Sovaldi sofosbuvir. Assessment report [Internet]. Londres: EMA; 05/02/2014 [consultado 02.04.2014]. Sovaldi EMA/CHMP/688774/2013. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002798/WC500160600.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf)
6. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Olysio® (simeprevir) [Internet]. Londres: EMA; [consultado 23.05.2014]. Procedure number: EMEA/H/C/002777/0000 .URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002777/WC500167870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002777/WC500167870.pdf)
7. Tice JA, Ollendorf DA, Pearson SD. The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis C infection: a technology assessment. Final report [Internet]. Boston: Institute for Clinical and Economic Review; 2014 Apr 15. [consultado 07.05.2014]. URL: [http://ctaf.org/sites/default/files/assessments/CTAF\\_Hep\\_C\\_Apr14\\_final.pdf](http://ctaf.org/sites/default/files/assessments/CTAF_Hep_C_Apr14_final.pdf). Publicado por *California Technology Assessment Forum (CTAF)*.
8. Lawitz E, Sulkowski M, Ghalib R, Rodriguez Torres M, Younossi ZM, Corregidor A *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet.* 2014 doi: 10.1016/S0140-6736(14)61036-9.
9. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin Ch, Gutiérrez F, Klein MB, Reynes J *et al.* Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfectd with HCV genotype 1 HIV-1: a phase 3 study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(11):1579-87.
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C genotype 1. Ottawa: The Agency; 2014 Oct. (CADTH Therapeutic Review vol.2, no.2b). [consultado 03.11.2014]. URL: <http://www.cadth.ca/en/products/therapeutic-reviews/chronic-hep-c/reports>
11. CDEC FINAL RECOMMENDATION SIMEPREVIR (Galaxos—Janssen Inc.) Indication :Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection.[Internet]. [consultado 20.12.2014]. URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0347\\_complete\\_Galaxos-Jun-20-14.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0347_complete_Galaxos-Jun-20-14.pdf)
12. Medivir [Internet]. Stockholm, Sweden: Medivir AB; 2014. New phase III data from once-

daily simeprevir presented at the Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL); 2014 Mar 17 [consultado 23.04. 2014 Apr 23]. URL: <http://www.medivir.se/v5/en/uptodate/pressrelease.cfm?releaseid=38CAB19B5909B757&year=2014>

13. Reddy KR, Zeumen S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C *et al.* Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:27-35.

14. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D *et al.* Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.031>

15. Simeprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin for treating genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance 331. [guidance.nice.org.uk/ta331](http://guidance.nice.org.uk/ta331). [Internet]. [consultado 19.01.2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta331/resources/guidance-simeprevir-in-combination-with-peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-treating-genotypes1-and4-chronic-hepatitisc-pdf>

16. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, *et al.* Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1878-87.

17. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, *et al.* Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):401-8.

18. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, *et al.* Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2013;381(9883):2100-7.

19. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, *et al.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1827-38.

20. Kumada H, Toyota J, Okanoué T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol.* 2012;56(1):78-84.

21. Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, *et al.* Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140(2):459-68.

22. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, *et al.* Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1839-50.

23. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, *et al.* Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology.* 2013;58(6):1918-29.

24. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(25):2405-16.
25. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, *et al.* Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;365(11):1014-24.
26. Levin J. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial [Internet]. New York: National AIDS Treatment Advocacy Project; 2013 Apr. [consultado 11.03.2014]. URL: [http://www.natap.org/2013/EASL/EASL\\_10.htm](http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_10.htm)
27. Levin J. Simeprevir (TMC435) with peginterferon-a2a or -a2b and ribavirin in treatment-naïve HCV genotype 1 patients: QUEST-2, a randomised phase III trial [Internet]. New York: National AIDS Treatment Advocacy Project; 2013 Apr. [consultado 11.03.2014]. URL: [http://www.natap.org/2013/EASL/EASL\\_18.htm](http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_18.htm)
28. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1195-206.
29. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, *et al.* Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010;376(9742):705-16.
30. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, *et al.* Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2014;146(3):744-53.
31. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2417-28.
32. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, *et al.* Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(1):81-7.
33. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, *et al.* Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1292-303
34. Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, *et al.* Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology.* 2014;146(2):430-41.
35. Vierling JM, Davis M, Flamm S, Gordon SC, Lawitz E, Yoshida EM, *et al.* Boceprevir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/ribavirin, including prior null response. *J Hepatol.* 2014;60(4):748-56.
36. Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, Ferreira PA, Strasser SI, Urbanek P, *et al.* Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut.* 2014;63(7):1150-8.
37. Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, Shiffman ML, Berg T, Ferenci P, *et al.* Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment

response. *Hepatology*. 2011;54(5):1538-46.

38. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, *et al.* Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1669-79.

39. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, *et al.* Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(7):597-605.

40. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, *et al.* Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(2):86-96.

41. Jacobson I, Dore GJ, Foster GR, *et al.* Simeprevir (Tmc435) with Peginterferon/Ribavirin for Chronic Hcv Genotype-1 Infection in Treatment-naïve Patients: Results from Quest-1, a Phase III Trial. *J Hepatol*. 2013;58(Suppl. 1):S574-S574.

42. Jacobson IM, Dore GJ, Foster G, *et al.* Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic hcv genotype-1 infection in treatment-naïve patients: Results from quest-1, a phase III trial. *Gastroenterology*. 2013;144(5):S374.

43. Manns M, Marcellin P, Poordad FPF, *et al.* Simeprevir (Tmc435) with Peginterferon/Ribavirin for Treatment of Chronic Hcv Genotype-1 Infection in Treatment-naïve Patients: Results from Quest-2, a Phase III Trial. *J Hepatol*. 2013;58(Suppl. 1):S568-S568.

44. Poordad F, Manns MP, Marcellin P, *et al.* Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hcv genotype-1 infection in treatment-naïve patients: Results from quest-2, a phase III trial. *Gastroenterology*. 2013;144(5):S151.

45. Lawitz E, Forns X, Zeuzem S, *et al.* Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hcv genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: Results from promise, a phase III trial. *Gastroenterology*. 2013;144(5):S151.

46. Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *J Gastroenterol*. 2014;49(1):138-47. doi: 10.1007/s00535-013-0875-1.

47. Jacobson IM, Ghalib RH, Rodriguez-Torres M, *et al.* SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: The COSMOS study. *Hepatology*. 2013;58(6):1379A-1380A.

48. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Pang PS, Ding X, Symonds WT *et al.* All Oral Sofosbuvir Based 12 Week Regimens for the Treatment of Chronic Hcv Infection: The Electron Study. *J Hepatol*. 2013;58:S6-S7.

49. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, *et al.* Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-1877.

50. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R. Sofosbuvir + ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or: the VALENCE trial. 64th Annual Meeting of the American Association

for the Study of Liver Diseases; November 1-5, 2013, 2013; Washington, D.C.

51. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(8):804-811.

52. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [actualizada Marzo 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. [consultado 20.01.2014]. URL: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

53. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.

54. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C. A systematic review. *JAMA*. 2014;312(6):631-40.

55. Re-treatment with Direct Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Genotype 1: Emerging Evidence of Clinical Effectiveness and Safety. Rapid response report. CADTH. 2014.

56. Direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1 in select populations: emerging evidence of clinical effectiveness and safety. Rapid response report. CADTH. 2014.

57. Ollendorf D, Tice JA, Pearson SD. The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir for chronic hepatitis c virus infection. *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1170-1

58. Druyts E, Lorenzi M, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. *Q J Med*. 2014. doi:10.1093/qjmed7hcu202.

## Anexos

### Anexo I. Estrategias de la búsqueda bibliográfica.

**AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS. FUENTES SECUNDARIAS. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METANÁLISIS** (fecha de la búsqueda: octubre de 2014)

#### *MEDLINE*

1 \*hepatitis c/ or \*hepatitis c, chronic/ or \*Hepacivirus/de

2 ("hepatitis c" or "HCV" or "hepacivirus" or "hep C").mp.

3 1 or 2

4 Protease Inhibitors/ad, ae, ct, ec, im, pk, pd, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Contraindications, Economics, Immunology, Pharmacokinetics, Pharmacology, Therapeutic Use, Toxicity]

5 (protease adj3 inhibitors).ab,ti.

6 (direct adj2 antiviral adj2 agent\$).mp.

7 \*Antiviral Agents/ae, tu [Adverse Effects, Therapeutic Use]

8 "simeprevir".mp.

9 ("TMC 435350" or "TMC435350" or "TMC-435350" or "Olysio" or "TMC 435" or "TMC435" or "TMC-435").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]

10 4 or 5

11 6 or 7

12 10 and 11

13 8 or 9 or 12

14 boceprevir.mp.

15 ("victrelis" or "Sch 503034" or "Sch503034" or "Sch-503034").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]

16 12 or 14 or 15

17 telaprevir.mp.

18 ("incivek" or "VX 950" or "VX950 cpd" or " VX-950").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]

19 12 or 17 or 18

20 Uridine Monophosphate/ad, ae, tu [Administration & Dosage, Adverse Effects, Therapeutic Use]

21 7 and 20

22 "nucleotide polymerase inhibitor".ti,ab.

23 sofosbuvir.mp.

24 ("GS-7977" or "PSI 7977" or "PSI7977" or "PSI-7977").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]

25 21 or 22 or 23 or 24

26 BMS-790052.mp.

27 daclatasvir.mp.

28 \*Viral Nonstructural Proteins/ai [Antagonists & Inhibitors]

29 \*Imidazoles/ad, ae, tu [Administration & Dosage, Adverse Effects, Therapeutic Use]

30 7 and 29

31 7 and 28

32 26 or 27 or 30 or 31

33 13 or 16 or 19 or 25 or 32

34 meta-analysis.pt. OR meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ OR ((systematic\* adj3 (review\* or overview\*)) or (methodologic\* adj3 (review\* or overview\*))).ti,ab. OR ((quantitative adj3 (review\* or overview\* or syntheses\*)) or (research adj3 (integrati\* or overview\*))).ti,ab. OR ((integrative adj3 (review\* or overview\*)) or (collaborative adj3 (review\* or overview\*)) or (pool\* adj3 analy\*)).ti,ab. OR (data syntheses\* or data extraction\* or data abstraction\*).ti,ab. OR (handsearch\* or hand search\*).ti,ab. OR (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect\* or latin square\*).ti,ab. OR (met analy\* or metanaly\* or technology assessment\* or HTA or HTAs or technology overview\* or technology appraisal\*).ti,ab. OR (meta regression\* or metaregression\*).ti,ab. OR (meta-analy\* or metaanaly\* or systematic review\* or biomedical technology assessment\* or bio-medical technology assessment\*).mp,hw. OR (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. OR (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. OR (meta-analysis or systematic review).mp. OR (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab. OR (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab. OR ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison\*).ti,ab.

35 3 and 33 and 34

36 limit 35 to (humans and (english or spanish))

## EMBASE

#1 'hepatitis c'/mj

#2 'hepatitis c virus'/mj

#3 'hepatitis c' OR 'hcv' OR 'hepacivirus' OR 'hep c':ab,ti

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 'proteinase inhibitor'/de  
#6 'serine proteinase inhibitor'/de  
#7 (protease NEAR/2 inhibitor):ab,ti  
#8 'simeprevir'/mj OR simeprevir:ab,ti  
#9 'olysio' OR 'tmc 435' OR 'tmc 435350':ab,  
#10 (direct NEXT/2 antiviral):ti  
#11 (agent NEAR/2 antiviral):ti  
#12 'direct acting antiviral agents':ab,ti  
#13 #10 AND #11  
#14 #12 OR #13  
#15 #5 OR #6 OR #7  
#16 #14 AND #15  
#17 #8 OR #9 OR #16  
#18 'telaprevir'/mj  
#19 'incivek' OR 'vx 950' OR 'vx950 cpd' OR 'vx-950':ab,ti  
#20 #16 OR #18 OR #19  
#21 'boceprevir'/mj  
#22 'victrelis' OR 'sch 503034' OR 'sch503034' OR 'sch-503034':ab,ti  
#23 #16 OR #21 OR #22  
#24 'rna directed rna polymerase inhibitor'/mj  
#25 'sofosbuvir'/exp  
#26 'gs-7977' OR 'psi 7977' OR 'psi7977' OR 'psi-7977':ab,ti  
#27 #14 AND #24  
#28 #25 OR #26 OR #27  
#29 'imidazole derivative'/exp  
#30 #29 AND 'drug therapy'/lnk  
#31 #14 AND #30  
#32 'daclatasvir'/exp  
#33 'bms-790052':ab,ti  
#34 #31 OR #32 OR #33  
#35 #17 OR #20 OR #23 OR #28 OR #34  
#36 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy\*):ab,ti OR etaanaly\*:ab,ti OR review\*:ti OR overview\*:ti OR 'biomedical technology assessment'/exp OR 'technology assessment, biomedical' OR 'technology, high-cost' OR (biomedical AND echnology AND assessment\*) OR (health AND technology AND assessment) OR hta OR hta OR (technology AND overview\*) OR (technology AND appraisal\*:ab,ti) OR (synthes\* NEAR/3

((literature\* OR research\* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys\*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool\*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database\* OR computer\*) NEAR/2 search\*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database\* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph\*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review\* OR overview\*) NEAR/10 (systematic\* OR methodologic\* OR quantitativ\* OR research\* OR literature\* OR studies OR trial\* OR effective\*)):ab NOT (((retrospective\* OR record\* OR case\* OR patient\*) NEAR/2 review\*):ab,ti OR ((patient\* OR review\*) NEAR/2 chart\*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))

#61 #4 AND #35 AND #36

#62 #4 AND #35 AND #36 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim

## SCI

# 1 TI=((direct NEAR/1 (act\* NEAR/1 antiviral))) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 2 TI=((direct NEAR/2 antiviral NEAR/2 agent\$)) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 3 TI="direct-acting antiviral agents" Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 4 TI=("protease inhibitors") Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 5 TI=Simeprevir OR TS=Simeprevir Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 6 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014 TI=("hepatitis C" OR "hepatitis c chronic" OR "hepacivirus") Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 7 #4 OR #3 OR #2 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 8 #7 AND #5

# 9 #8 OR #6 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 10 TI="boceprevir" OR TS="boceprevir" Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 11 #10 OR #8 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 12 TI="telaprevir" OR TS="telaprevir" Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 13 TI="sofosbuvir" OR TS="sofosbuvir" Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 14 TI="daclatasvir" Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 15 TI="Uridine Monophosphate" OR TI="nucleotide polymerase inhibitor" Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 16 #15 AND #7 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 17 #16 OR #13 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 18 #10 OR #8 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 19 #12 OR #8 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 20 TI="Imidazoles" OR TS="Imidazoles" Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 21 #20 AND #7 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 22 TI="daclatasvir" OR TS="daclatasvir"

# 23 #22 OR #19 OR #17 OR #11 OR #9  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 24 (TS="meta analysis" OR TS="systematic review" OR TS="technical report" OR TI="meta analysis" OR TI="systematic review" OR TI="technical report")  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 25 (#24 AND #23 AND #1) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

## PUBMED

#1 "Hepatitis C"[Title/Abstract] OR "Hepatitis C, Chronic"[Title/Abstract] OR "Hepacivirus"[Title/Abstract] OR "Hepatitis C"[Mesh] OR "Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "Hepacivirus"[Mesh]

#2 ( "Protease Inhibitors/administration and dosage"[Mesh] OR "Protease Inhibitors/adverse effects"[Mesh] OR "Protease Inhibitors/contraindications"[Mesh] OR "Protease Inhibitors/economics"[Mesh] OR "Protease Inhibitors/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Protease Inhibitors/pharmacology"[Mesh] OR "Protease Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] OR "Protease Inhibitors/toxicity"[Mesh] ) OR "Protease Inhibitors"[Title/Abstract]

#3 ( "Antiviral Agents/adverse effects"[Mesh] OR "Antiviral Agents/therapeutic use"[Mesh] ) OR "Antiviral Agents"[Title/Abstract]

#4 "direct-acting antiviral agents"

#5 (#3) OR #4

#6 (#5) AND #2

#7 "simeprevir" [Supplementary Concept] OR "N-(17-(2-(4-isopropylthiazole-2-yl)-7-methoxy-8-methylquinolin-4-yloxy)-13-methyl-2,14-dioxo-3,13-diazatricyclo(13.3.0.04,6)octadec-7-ene-4-carbonyl)(cyclopropyl)sulfonamide" OR "TMC 435350" OR "TMC435350" OR "TMC-435350" OR "Olysio" OR "TMC 435" OR "TMC435" OR "TMC-435"

#8 (#6) OR #7

#9 "N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide" [Supplementary Concept] OR "boceprevir"[Title/Abstract] OR "victrelis"[Title/Abstract] OR "Sch 503034"[Title/Abstract] OR "Sch503034"[Title/Abstract] OR "Sch-503034"[Title/Abstract]

#10 "telaprevir" [Supplementary Concept]

#11 "incivek"[Title/Abstract] OR "VX 950"[Title/Abstract] OR "VX950 cpd"[Title/Abstract] OR "VX-950"[Title/Abstract]

#12 (#6) OR #9

#13 ((#6) OR #10) OR #11

#14 ( "Uridine Monophosphate/administration and dosage"[Mesh] OR "Uridine Monophosphate/adverse effects"[Mesh] OR "Uridine Monophosphate/therapeutic use"[Mesh] )

#15 (#14) AND #5

#16 "2-((5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-ylmethoxy)phenoxyphosphorylamino)propionic acid isopropyl ester"[Supplementary Concept]

#17 "Sovaldi"[Title/Abstract] OR "GS-7977"[Title/Abstract] OR "PSI 7977"[Title/Abstract] OR "PSI7977"[Title/Abstract] OR "PSI-7977"[Title/Abstract] OR "sofosbuvir"[Title/Abstract]

#18 ((#15) OR #16) OR #17

#19 ( "Imidazoles/administration and dosage"[Mesh] OR "Imidazoles/adverse effects"[Mesh] OR "Imidazoles/therapeutic use"[Mesh] )

#20 (#19) AND #9

#21 "BMS-790052" [Supplementary Concept]

#22 "daclatasvir"[Title/Abstract]

#23 #20 OR #21 OR #22

#24 (((#8) OR #12) OR #13) OR #18) OR #23

#25 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy\*[tw] OR metanaly\*[tw] OR metaanaly\*[tw] OR met analy\*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review\*[tiab] OR integrative overview\*[tiab] OR research integration\*[tiab] OR research overview\*[tiab] OR collaborative review\*[tiab] OR collaborative overview\*[tiab] OR systematic review\*[tiab] OR technology assessment\*[tiab] OR technology overview\*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison\*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison\*[tiab]) OR Embase\*[tiab] OR Cinahl\*[tiab] OR systematic overview\*[tiab] OR methodological overview\*[tiab] OR methodologic overview\*[tiab] OR methodological review\*[tiab] OR methodologic review\*[tiab] OR quantitative review\*[tiab] OR quantitative overview\*[tiab] OR quantitative syntheses\*[tiab] OR pooled analy\*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch\*[tiab] OR hand search\*[tiab] OR meta-regression\*[tiab] OR metaregression\*[tiab] OR data syntheses\*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction\*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR dersimonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect\*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: \_\_jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]

#26 pubstatusaheadofprint OR inprocess[sb]

#27 #1 AND #24 AND #25 AND #26

**COCHRANE**

- #1 MeSH descriptor: [Hepatitis C] this term only
- #2 MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Hepacivirus] this term only
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 MeSH descriptor: [Protease Inhibitors] explode all trees and with qualifier(s): [Administration & dosage - AD, Adverse effects - AE, Contraindications - CT, Economics - EC, Immunology - IM, Pharmacokinetics - PK, Pharmacology - PD, Therapeutic use - TU, Toxicity - TO]
- #6 "Protease Inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #7 (direct near/2 antiviral near/2 agent\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #8 "direct-acting antiviral agents":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #9 "simeprevir" or "TMC 435350" or "TMC435350" or "TMC-435350" or "Olysio" or "TMC 435" or "TMC435" or "TMC-435":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #10 #5 or #6
- #11 #7 or #8
- #12 #10 and #11
- #13 #9 or #12
- #14 "telaprevir" or "incivek" or "VX 950" or "VX950 cpd" or " VX-950":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 130
- #15 #12 or #14
- #16 "boceprevir" or "vicrtelis" or "Sch 503034" or "Sch503034" or "Sch-503034":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #17 #12 or #16
- #18 MeSH descriptor: [Uridine Monophosphate] explode all trees and with qualifier(s): [Adverse effects - AE, Therapeutic use - TU]
- #19 "nucleotide polymerase inhibitor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #20 #18 and #11
- #21 "sofosbuvir" or "GS-7977" or "PSI 7977" or "PSI7977" or "PSI-7977":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #22 #19 or #20 or #21
- #23 MeSH descriptor: [Imidazoles] this term only and with qualifier(s): [Administration & dosage - AD, Adverse effects - AE, Therapeutic use - TU]
- #24 MeSH descriptor: [Viral Nonstructural Proteins] explode all trees and with qualifier(s): [Antagonists & inhibitors - AI]
- #25 #23 and #11
- #26 #24 and #11
- #27 "BMS-790052" or "daclatasvir":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#28 #25 or #26 or #27

#29 #13 or #15 or #17 or #22 or #28

#30 #4 and #29

### CRD

1 MeSH DESCRIPTOR Hepatitis C EXPLODE ALL TREES

2 MeSH DESCRIPTOR Hepatitis C, Chronic EXPLODE ALL TREES

3 MeSH DESCRIPTOR Hepacivirus EXPLODE ALL TREES

4 #1 OR #2 OR #3

5 MeSH DESCRIPTOR Protease Inhibitors EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS AD, AE, CT, EC, IM, PK, PD, TU, TO

6 ((protease adj3 inhibitors))

7 MeSH DESCRIPTOR Antiviral Agents EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS AE, TU

8 (direct ADJ2 antiviral)

9 (agent\* ADJ2 antiviral)

10 (("simeprevir" OR "TMC 435350" OR "TMC435350" "TMC-435350" OR "Olysio" OR "TMC 435" OR "TMC435" OR "TMC-435"))

11 #5 OR #6

12 #7 OR #8 OR #9

13 #11 AND #12

14 #10 OR #13

15 ("boceprevir" OR "victelis" OR "Sch 503034" OR "Sch503034" OR "Sch-503034")

16 #13 OR #15

17 ("telaprevir" OR "incivek" OR "VX 950" OR "VX950 cpd" OR "VX-950")

18 #13 OR #17

19 MeSH DESCRIPTOR Uridine Monophosphate EXPLODE ALL TREES

20 ("sofosbuvir" OR "GS-7977" OR "PSI 7977" OR "PSI7977" OR "PSI-7977")

21 #19 OR #20

22 MeSH DESCRIPTOR Viral Nonstructural Proteins EXPLODE ALL TREES

23 MeSH DESCRIPTOR Imidazoles WITH QUALIFIERS AD, AE, TU

24 #22 OR #23

25 #12 AND #24

26 ("BMS-790052" OR "daclatasvir")

27 #14 OR #16 OR #18 OR #21 OR #26

28 #4 AND #27

## ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS SIMEPREVIR (fecha de la búsqueda: octubre de 2014)

### MEDLINE

- 1 \*hepatitis c/ or \*hepatitis c, chronic/ or \*Hepacivirus/de
- 2 ("hepatitis c" or "HCV" or "hepacivirus\$" or "hep C").mp.
- 3 1 or 2
- 4 Protease Inhibitors/ad, ae, ct, ec, im, pk, pd, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Contraindications, Economics, Immunology, Pharmacokinetics, Pharmacology, Therapeutic Use, Toxicity]
- 5 (protease adj3 inhibitors).ab,ti.
- 6 (direct adj2 antiviral adj2 agent\$).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
- 7 "direct acting antiviral agents".mp.
- 8 "simeprevir".mp.
- 9 ("TMC 435350" or "TMC435350" or "TMC-435350" or "Olysio" or "TMC 435" or "TMC435" or "TMC-435").mp.
- 10 Editorial/ or Editorial.mp. OR Letter.mp. or Letter/ OR meeting abstract.mp. OR abstract.mp. OR case reports.mp. or Case Reports/ OR comment.mp. or Comment/ OR opinion.mp.
- 11 4 or 5
- 12 6 or 7
- 13 11 and 12
- 14 8 or 9 or 13
- 15 3 and 14
- 16 15 not 17
- 17 limit 16 to (humans and (english or spanish))

### EMBASE

- #1 'hepatitis c'/mj
- #2 'hepatitis c virus'/mj
- #3 'hepatitis c' OR 'hcv' OR 'hepacivirus' OR 'hep c':ab,ti
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 'protease inhibitor'/de
- #6 'serine protease inhibitor'/de
- #7 (protease NEAR/2 inhibitor):ab,ti

#8 'simeprevir'/mj OR simeprevir:ab,ti  
 #9 'olysio' OR 'tmc 435' OR 'tmc 435350':ab,ti  
 #10 (direct NEXT/2 antiviral):ti  
 #11 (agent NEAR/2 antiviral):ti  
 #12 'direct acting antiviral agents':ab,ti  
 #13 #10 AND #11  
 #14 #12 OR #13  
 #15 #5 OR #6 OR #7  
 #16 #14 AND #15  
 #17 #8 OR #9 OR #16  
 #18 #4 AND #17  
 #19 #4 AND #17 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim)  
 #20 #18 NOT #19  
 #21 #18 NOT #19 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim

## SCI

# 1 TI=("hepatitis C" OR "hepatitis c chronic" OR "hepacivirus")  
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014  
 # 2 TI=((direct NEAR/1 (act\* NEAR/1 antiviral)))  
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014  
 # 3 TI=((direct NEAR/2 antiviral NEAR/2 agent\$))  
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014  
 # 4 TI="direct-acting antiviral agents"  
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014  
 # 5 TI=("protease inhibitors")  
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014  
 # 6 TI=Simeprevir  
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014  
 # 7 #4 OR #3 OR #2  
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014  
 # 8 #7 AND #5  
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014  
 # 9 #8 OR #6  
 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 10 #9 AND #1

Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

# 11 (#10) AND Idioma: (English OR Spanish)

Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2014

## PUBMED

#1 "Hepatitis C"[Title/Abstract] OR "Hepatitis C, Chronic"[Title/Abstract] OR "Hepacivirus"[Title/Abstract]

#2 "Protease Inhibitors"[Title/Abstract]

#3 "direct-acting antiviral agents"

#4 "Antiviral Agents"[Title/Abstract]

#5 (#3) OR #4

#6 (#2) AND #5

#7 "simeprevir" [Supplementary Concept] OR "N-(17-(2-(4-isopropylthiazole-2-yl)-7-methoxy-8-methylquinolin-4-yloxy)-13-methyl-2,14-dioxo-3,13-diazatricyclo(13.3.0.04,6)octadec-7-ene-4-carbonyl)(cyclopropyl)sulfonamide" OR "TMC 435350" OR "TMC435350" OR "TMC-435350" OR "Olysio" OR "TMC 435" OR "TMC435" OR "TMC-435"

#8 (#6) OR #7

#9 pubstatusaheadofprint OR inprocess[sb]

#10 ((#1) AND #8) AND #9

#11 ("Abstracts" [Publication Type] OR "Meeting Abstracts" [Publication Type] OR "Case Reports" [Publication Type] OR "Editorial" [Publication Type]) OR "Comment" [Publication Type]

#12 (#10) NOT #11 Filters: English; Spanish

## COCHRANE

#1 MeSH descriptor: [Hepatitis C] this term only

#2 MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] this term only

#3 MeSH descriptor: [Hepacivirus] this term only

#4 #1 or #2 or #3

#5 MeSH descriptor: [Protease Inhibitors] explode all trees and with qualifier(s): [Administration & dosage - AD, Adverse effects - AE, Contraindications - CT, Economics - EC, Immunology - IM, Pharmacokinetics - PK, Pharmacology - PD, Therapeutic use - TU, Toxicity - TO]

#6 "Protease Inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#7 (direct near/2 antiviral near/2 agent\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#8 "direct-acting antiviral agents":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#9 "simeprevir" or "TMC 435350" or "TMC435350" or "TMC-435350" or "Olysio" or "TMC 435" or "TMC435" or "TMC-435":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#10 #5 or #6

#11 #7 or #8

#12 #10 and #11

#13 #9 or #12

#14 #4 and #13

### CRD

1 MeSH DESCRIPTOR Hepatitis C EXPLODE ALL TREES

2 MeSH DESCRIPTOR Hepatitis C, Chronic EXPLODE ALL TREES

3 MeSH DESCRIPTOR Hepacivirus EXPLODE ALL TREES

4 #1 OR #2 OR #3

5 MeSH DESCRIPTOR Protease Inhibitors EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS AD, AE, CT, EC, IM, PK, PD, TU, TO

6 ((protease ADJ3 inhibitors))

7 MeSH DESCRIPTOR Antiviral Agents EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS AE, TU

8 (direct ADJ2 antiviral)

9 (agent\* ADJ2 antiviral)

10 (("simeprevir" OR "TMC 435350" OR "TMC435350" "TMC-435350" OR "Olysio" OR "TMC 435" OR "TMC435" OR "TMC-435"))

11 #5 OR #6

12 #7 OR #8 OR #9

13 #11 AND #12

14 #10 OR #13

15 #4 AND #14

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

### Listado de comprobación para evaluar la calidad metodológica de revisiones sistemáticas: AMSTAR<sup>52</sup>

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

<p>8. ¿Fue usada apropiadamente la calidad científica de los estudios incluidos para formular las conclusiones?</p> <p><i>Se habrían de considerar, en el análisis y en las conclusiones, los resultados de rigor metodológico y calidad científica. Habrían de estar explicitados en la elaboración de recomendaciones</i></p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios?</p> <p><i>Para los resultados agregados, se habría de incluir un test para validar que los estudios son combinables y valorar su homogeneidad (chi cuadrado, <math>I^2</math>). Si existe heterogeneidad, se debería emplear un método de efectos aleatorios y se habría de considerar la idoneidad o no desde el punto de vista clínico de combinar los resultados.</i></p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
<p>10. ¿Fue valorada la probabilidad de sesgo de publicación?</p> <p><i>La valoración del riesgo de sesgo debería incluir una combinación de métodos gráficos (funnel plot, u otros tests) y métodos estadísticos (test de regresión de Egger)</i></p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
<p>11. ¿Fue incluido el conflicto de intereses?</p> <p><i>Se habrían de incluir las fuentes potenciales de financiación tanto de la revisión sistemática como de los estudios incluidos.</i></p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable

## Listado de comprobación para evaluar el riesgo de sesgos de ECA según metodología Cochrane<sup>53</sup>

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

Dominios	Referencia: Reddy KR, et al. <sup>13</sup>
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo poco claro*
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo

\*En la publicación en la revista de revisión por pares no se localizan resultados de seguridad proporcionados en el *abstract*, a mayor tiempo de seguimiento, tras 48 semanas (fin de tratamiento)

completo) aunque sí están descritos en la metodología del ECA (únicamente se han localizados resultados de concentración de Hb).

Dominios	Referencia: Dieterich D, <i>et al.</i> <sup>9</sup>
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo alto*
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo alto *
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 ¶

\* Es un estudio abierto, de un solo grupo de tratamiento. No se hace referencia a aleatorización ni a generación de la secuencia.

‡Es un estudio abierto, por lo que pacientes e investigadores conocen la asignación de los tratamientos. Las variables evaluadas no son susceptibles de estar influenciadas por la falta de cegamiento.

¶Se trata de un estudio exploratorio, sin cálculo del tamaño muestral y con un pequeño número de pacientes en cada grupo

Dominios	Referencia: Moreno C, <i>et al.</i> <sup>14</sup>
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo alto *
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo elevado *
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¶

\*Es un estudio abierto, de un solo grupo de tratamiento. No se hace referencia a aleatorización ni a generación de la secuencia.

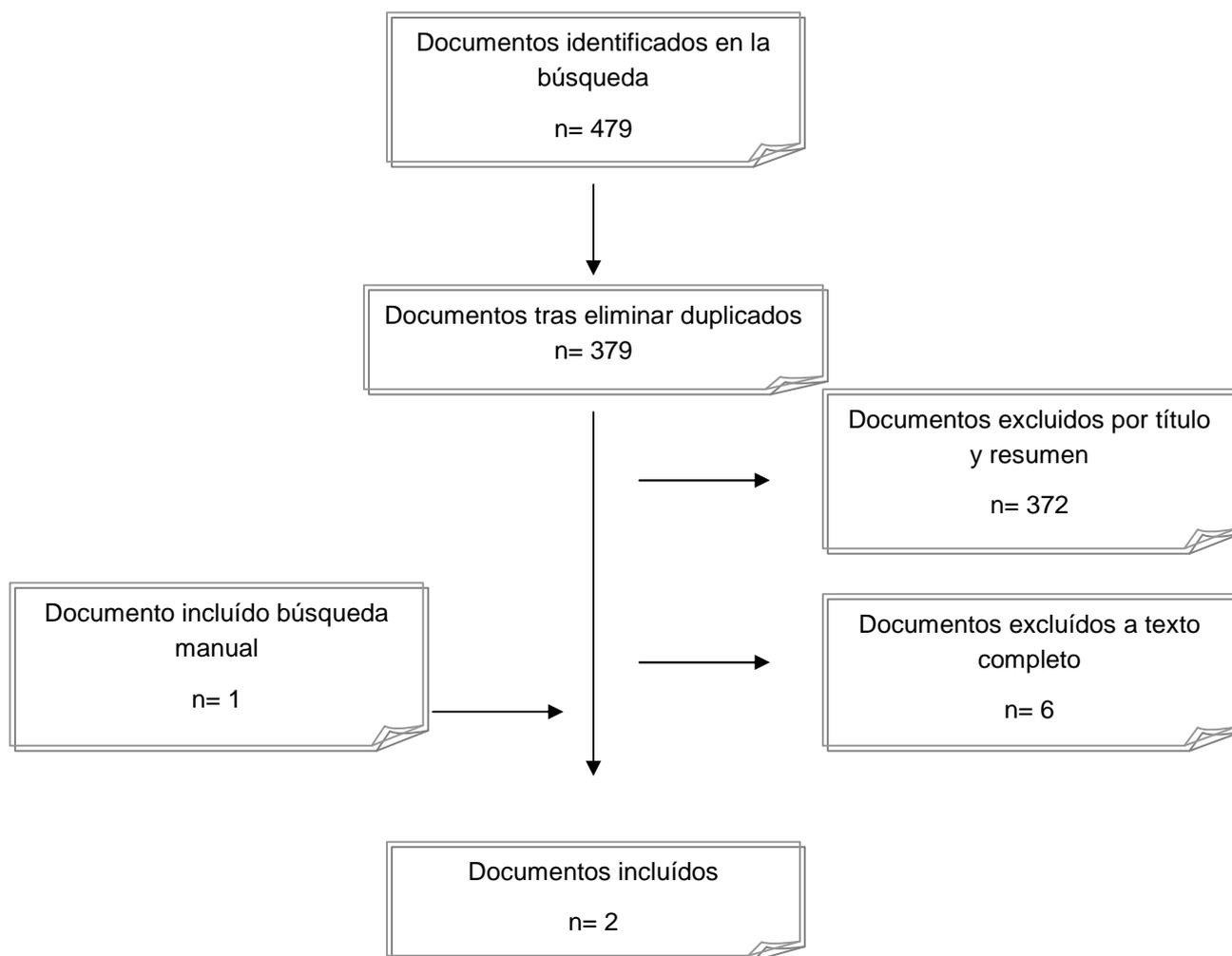
‡Es un estudio abierto, por lo que pacientes e investigadores conocen la asignación de los tratamientos. Las variables evaluadas no son susceptibles de estar influenciadas por la falta de cegamiento.

¶ Se trata de un estudio exploratorio, sin cálculo del tamaño muestral y con un pequeño número de pacientes en cada grupo

Dominios	Referencia: Lawitz E, <i>et al.</i> <sup>8</sup>
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo <sup>†</sup>
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo <sup>*</sup>
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 <sup>‡</sup>
<p>*Es un estudio abierto, por lo que pacientes e investigadores conocen la asignación de los tratamientos. Las variables evaluadas no son susceptibles de estar influenciadas por la falta de cegamiento.</p> <p>†Se trata de un estudio exploratorio, sin cálculo del tamaño muestral y con un pequeño número de pacientes en cada grupo, por lo que no se puede confirmar la ausencia de diferencia entre los distintos subgrupos.</p>	

### Anexo III. Diagrama de flujo para la selección de artículos y motivos de exclusión.

#### AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS. FUENTES SECUNDARIAS. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METANÁLISIS



#### Artículos excluidos por título y abstract:

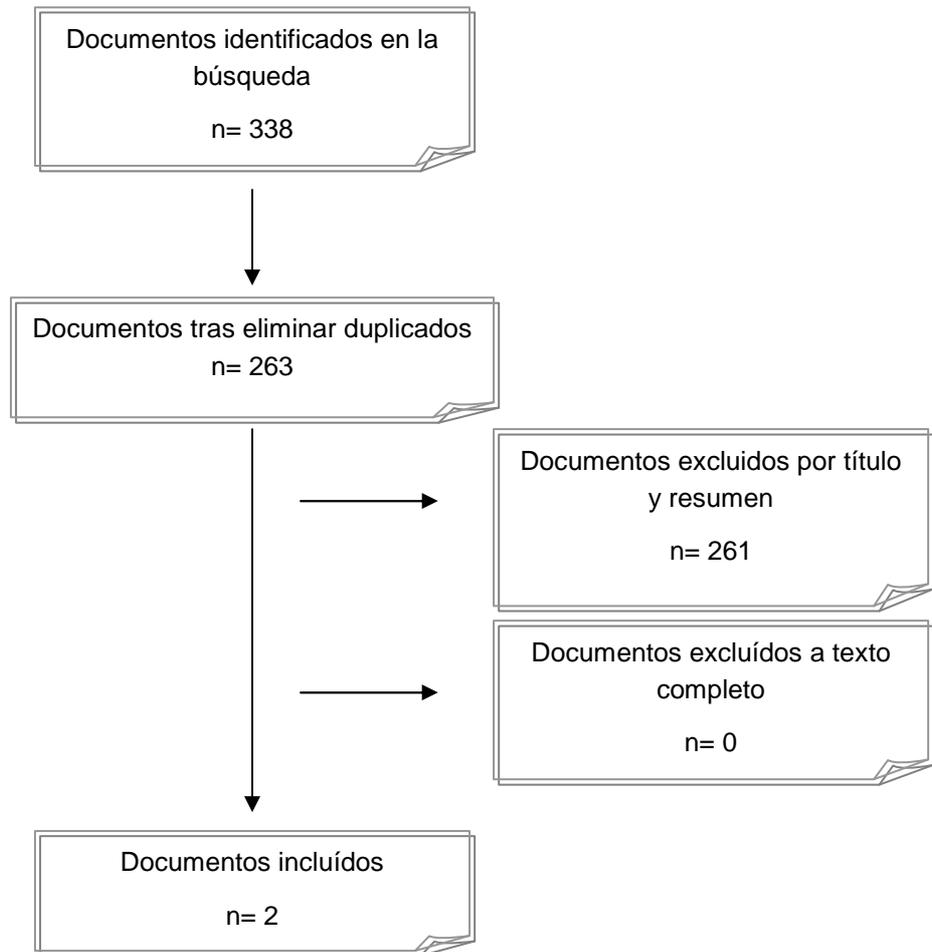
Motivos de exclusión	Nº de artículos
Anteriores a 2013	189
Otra población	4
Otra intervención	28
Otros resultados	27

Otro diseño	48
Otro objetivo	61
Otro tema	15
TOTAL	372

*Artículos excluidos a texto completo:*

Artículo	Motivo de exclusión
Kohli A, <i>et al.</i> <sup>54</sup> . Treatment of hepatitis C. A systematic review	Revisión sistemática de eficacia y seguridad de los regímenes aprobados por la FDA para el tratamiento de la HCC. No realizan metanálisis de los estudios para cada uno de los AAD ni comparaciones indirectas entre los distintos AAD. Se incorporan recomendaciones de uso.
Re-treatment with Direct Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Genotype 1: Emerging Evidence of Clinical Effectiveness and Safety. Rapid response report. CADTH. <sup>55</sup>	Respuesta rápida realizada en abril de 2014. Búsqueda de <i>abstracts</i> sobre el tratamiento de pacientes previamente tratados con AAD. No se localizó ninguna información al respecto.
Direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1 in select populations: emerging evidence of clinical effectiveness and safety. Rapid response report. CADTH. <sup>56</sup>	Respuesta rápida realizada en abril de 2014. Búsqueda de <i>abstracts</i> sobre el tratamiento de pacientes VIH y trasplantados hepáticos. No se localizó ninguna información al respecto.
Ollendorf D, <i>et al.</i> <sup>57</sup> . The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir for chronic hepatitis c virus infection.	Resumen publicado en revista del informe del ICER.
Tice <i>et al.</i> The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir for chronic hepatitis c virus infection.	Abstract provisional del informe del ICER.
Druyts E, <i>et al.</i> <sup>58</sup> . Network meta analysis of direct acting antivirals in combination with peginterferon ribavirin for previously untreated patients with hepatitis c genotype infection.	Revisión sistemática y metanálisis de boceprevir, telaprevir, faldaprevir, simeprevir y sofosbuvir en el tratamiento de pacientes <i>naïve</i> . No se incorpora análisis de los ECA ni de las poblaciones incluidas. Información muy sintética.

## ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS SIMEPREVIR.

*Artículos excluidos por título y abstract:*

Motivos de exclusión	Nº de artículos
Anteriores a 2013	92
Otra intervención	17
Otros resultados	1
Otro diseño	77
Otro objetivo	53
Otro tema	10
Otro motivo (ECA ya incluidos en revisión sistemática seleccionada, estudio de simeprevir en genotipos de HCC no indicados en EPAR)	11
TOTAL	261

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n Edificio ARENA 1.  
41020 Sevilla. España (Spain)  
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

[www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA)

