



## Índice

1. Medicamento/Descripción/indicación autorizada.....	3
2. Descripción de la enfermedad.....	4
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	5
4. Evaluación de eficacia y seguridad.....	6
5. Puntos clave.....	25
6. Referencias.....	26
7. Anexos.....	28

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

## 1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En septiembre de 2014, ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni<sup>®</sup>) recibió la opinión positiva de la *European Medicine Agency* (EMA)<sup>1</sup> para el tratamiento de pacientes adultos con infección por el virus de la Hepatitis C (VHC).

**Tabla 1. Características del medicamento evaluado.**

<b>Nombre genérico (nombre comercial). Código ATC.</b>	Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni <sup>®</sup> ). J05AX65.
<b>Mecanismo de acción</b>	<u>Ledipasvir</u> : Inhibidor de la proteína no estructural 5A (NS5A), una proteína multifuncional que forma parte esencial del complejo de replicación NS5A. Inhibe tanto la replicación del ARN viral como el ensamblaje del virión. <u>Sofosbuvir</u> : Inhibidor pan genotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral.
<b>Indicaciones aprobadas (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)</b>	- Tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) genotipo 1 o 4 en pacientes adultos* previamente no tratados y tratados con o sin cirrosis compensada o descompensada y tras trasplante hepático. - Tratamiento de la HCC genotipo 3 en pacientes adultos* cirróticos y/o que han fracasado a tratamiento previo. <sup>2</sup> (EMA, 17/11/2014).
<b>Posología recomendada</b>	90/400 mg una vez al día con o sin comidas durante 12 ó 24 semanas dependiendo del estado de la enfermedad y del tratamiento previo recibido.
<b>Vía de administración</b>	Oral
<b>Presentación</b>	Comprimidos orales
<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	Gilead Sciences Ltd.
EMA: <i>European Medicines Agency</i> . *Incluye a pacientes coinfectados con el VIH.	

## 2. Descripción de la enfermedad

La infección por el VHC es un problema grave de salud en nuestro entorno. Se estima que en Europa hay entre 7,3 y 8,8 millones de infectados, lo que supone entre el 1,3-1,5 % de la población total, con una incidencia anual de 6,2 casos/100.000 habitantes/año. La prevalencia entre países varía considerablemente desde el 0,4 al 3,5 % con mayor presencia en el este y sur del continente. En España se estima que puede haber alrededor de 900.000 infectados, lo que supone aproximadamente un 2 % de la población total<sup>3,4</sup>. El genotipo 1 es el más prevalente en el mundo, siendo el subtipo 1b el más prevalente en Europa<sup>4</sup>.

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

Los factores asociados al fallo de la terapia son muy numerosos. Los genotipos 1 y 4, la carga viral basal alta, un mayor grado de fibrosis, esteatosis, resistencia a la insulina, obesidad, mayor edad, sexo masculino, la raza afroamericana y la coinfección por el VIH son todos factores de mal pronóstico<sup>6</sup>.

### 3. Tratamiento de referencia de la patología

Hasta 2011, la combinación de peginterferón (PEG) y ribavirina (RBV) ha sido el tratamiento aprobado para la HCC. Con este régimen, los pacientes infectados por VHC genotipo 1 conseguían tasas de respuesta viral sostenida (RVS) de aproximadamente el 40 % en América del Norte y del 50 % en Europa Occidental. En pacientes infectados por VHC con genotipos 2, 3, 5 y 6 se han conseguido tasas de RVS más altas e intermedias en el caso de los pacientes infectados por VHC genotipo 4<sup>5</sup>. En 2011 fueron aprobados telaprevir y boceprevir, que, añadidos a la terapia habitual han conseguido aumentar las tasas de RVS hasta el 75 % en pacientes *naïve* y hasta el 50 % en pacientes previamente tratados con PEG + RBV<sup>7,8</sup>.

Debido a que desde finales de 2013 la EMA ha autorizado 3 nuevos medicamentos (sofosbuvir, simeprevir y daclatasvir) para el tratamiento de la HCC en un corto período de tiempo, algunas guías de práctica clínica (GPC) no están aún totalmente actualizadas<sup>9,10</sup> (fecha de la búsqueda: 11 de noviembre de 2014).

La **European Association for the Study of the Liver<sup>5</sup> (EASL)**, en sus recomendaciones actualizadas en abril de 2014, establece como posibles opciones de tratamiento en pacientes infectados con VHC genotipo 1 tanto regímenes basados en interferón (sofosbuvir/simeprevir/daclatasvir + PEG + RBV) como combinaciones libres de éste (sofosbuvir + simeprevir ± RBV, sofosbuvir + daclatasvir ± RBV, sofosbuvir + RBV, ésta última exclusiva para pacientes sin cirrosis y con contraindicación a PEG). Para genotipo 3 propone: sofosbuvir + PEG + RBV, sofosbuvir + RBV (salvo en pacientes pretratados cirróticos) y sofosbuvir + daclatasvir ± RBV. Para pacientes con VHC genotipo 4, refleja las mismas opciones de tratamiento que para genotipo 1.

## 4. Evaluación de la eficacia y seguridad

### Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos, estableciendo como límite, los documentos publicados en los últimos tres años: *The Cochrane Library*, las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA (para localización del EPAR) y de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH).

Un único evaluador realizó la selección de los artículos, y dos evaluadores llevaron a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ECA seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>11</sup>.

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

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

<b>Población</b>	<p>Pacientes adultos con HCC genotipo 1 y 4*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Que no han sido tratados previamente (<i>naïve</i>) con o sin cirrosis compensada.</li> <li>• Previamente tratados con biterapia o con triple terapia con o sin cirrosis compensada.</li> <li>• Con cirrosis descompensada pre o post-trasplante</li> </ul> <p>Pacientes adultos con HCC genotipo 3 cirróticos y/o que han fracasado a tratamiento previo*</p> <p>* Incluye a pacientes coinfectados con VIH.</p>
<b>Intervención</b>	Ledipasvir/sofosbuvir.
<b>Comparador(es) más apropiado(s)</b>	<p><b><u>Genotipos 1 y 4:</u></b></p> <p><u>Pacientes <i>naïve</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEG + RBV</li> <li>• Boceprevir/telaprevir combinado con PEG + RBV (Solo genotipo 1)</li> <li>• Simeprevir combinado con PEG + RBV</li> </ul> <p><u>Pacientes previamente tratados:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes previamente tratados con triple terapia (Boceprevir/telaprevir combinado con PEG + RBV).             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Sofosbuvir combinado con daclatasvir.</li> </ul> </li> <li>• Pacientes previamente tratados con biterapia (PEG +</li> </ul>

	<p>RBV).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Boceprevir/telaprevir combinado con PEG + RBV (Solo genotipo 1)</li> <li>○ Simeprevir combinado con PEG + RBV</li> </ul> <p><u>Pacientes con cirrosis descompensada pre o post-trasplante:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofosbuvir + RBV</li> </ul> <p><b>Genotipo 3:</b></p> <p><u>Pacientes con cirrosis y/o pretratados:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regímenes basados en s ofosbuvir (con RBV o PEG+RBV).</li> <li>• Daclastavir + sofosbuvir + RBV</li> </ul>
<b>Resultados de eficacia y seguridad</b>	<p><u>Eficacia:</u></p> <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>• Recaída virológica.</li> <li>• Tasa de rebrote viral</li> <li>• Calidad de vida.</li> </ul> <p><u>Seguridad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos (EA) asociados al tratamiento.</li> <li>• Retiradas debidas a EA.</li> </ul>
<b>Diseño</b>	<p>Informes de e valuación de t ecnologías s anitarias, r evisiones sistemáticas, metanálisis t radicionales, m etanálisis e n r ed y ensayos clínicos pivotaes.</p>

### Justificación de la selección de los comparadores:

#### Genotipos 1 y 4:

La combinación PEG + RBV solo se recomienda en casos con alta probabilidad de respuesta o intolerancia al resto de tratamientos.

Aunque en pacientes *naïve* y previamente tratados con biterapia (PEG + RBV), existen otras alternativas como s ofosbuvir o daclastavir, actualmente no representan el estándar de tratamiento debido a su reciente aprobación. En pacientes con genotipo 1 la triple terapia (telaprevir/boceprevir + PEG + RBV) es el régimen con el que se tiene mayor experiencia de uso, y por tanto, se considera el comparador más adecuado. Por otro lado, el esquema simeprevir + PEG + RBV también se considera un comparador adecuado en pacientes *naïve* y previamente tratados con biterapia.

La combinación sofosbuvir + daclastavir es la única que, al igual que ledipasvir/sofosbuvir, fue ensayada en los ECA pivotaes en pacientes previamente tratados con la triple terapia (boceprevir/telaprevir + PEG + RBV), de aquí que se establezca como posible comparador. El resto de tratamientos indicados solo han sido probados en pacientes no respondedores a la biterapia (PEG + RBV).

En pacientes con cirrosis descompensada existe muy poca evidencia disponible. La principal procede de los resultados del uso compasivo de s ofosbuvir + RBV en pacientes

trasplantados, de ahí que se haya considerado como posible comparador.

### Genotipo 3:

En pacientes cirróticos y/o pretratados no existen actualmente muchas opciones de tratamiento. Sofosbuvir en combinación con daclastavir y RBV, así como otros regímenes basados en sofosbuvir han sido autorizados en pacientes con genotipo 3 con cirrosis y/o pretratados. Aunque ninguno de ellos representa, de momento, el estándar de tratamiento en España, son posibles comparadores a tener en cuenta.

## Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 18 de noviembre de 2014) un total de 34 artículos (8 en *The Cochrane Library*, 0 en CRD y 26 en MEDLINE).

No se localizaron informes de evaluación, revisiones sistemáticas o metaanálisis que evalúen ledipasvir/sofosbuvir en la indicación señalada anteriormente. Para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación los datos de los ECA pivotaes ION-1<sup>12</sup>, ION-2<sup>13</sup> e ION-3<sup>14</sup>. Además se exponen brevemente los resultados preliminares obtenidos a través del informe EPAR<sup>15</sup> del estudio ERADICATE y de los estudios actualmente en marcha: ELECTRON-2, SOLAR-1 y CO-US-337-0117. El estudio LONESTAR<sup>16</sup> es un ensayo clínico fase 2 que no se ha detallado, puesto que se realizó en el mismo tipo de pacientes que los estudios ION-1 e ION-2 y se considera que no aporta nada nuevo respecto a los ECA pivotaes.

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

Genotipo	Ensayo clínico	Tipo de pacientes
1	ION-1 (Fase 3)	Pacientes <i>naïve</i> cirróticos y no cirróticos.
	ION-2 (Fase 3)	Pacientes pretratados (con biterapia y triple terapia) cirróticos y no cirróticos.
	ION-3 (Fase 3)	Pacientes <i>naïve</i> no cirróticos.
	LONESTAR (Fase 2)	Pacientes <i>naïve</i> y previamente tratados con triple terapia.
	ERADICATE (Fase 2)	Pacientes <i>naïve</i> no cirróticos con coinfección por el VIH.
1 y 3	ELECTRON-2 (Fase 2)	Pacientes <i>naïve</i> y pretratados cirróticos y no cirróticos.
1 y 4	SOLAR-1 (Fase 2)	Pacientes <i>naïve</i> y pretratados con enfermedad hepática avanzada pre o post-trasplante.
4	CO-US-337-0117 (Fase 2)	Pacientes <i>naïve</i> y pretratados cirróticos y no cirróticos.

**ECA pivotal: ION-1**<sup>12</sup>**Tabla 4. Características del ECA pivotal ION-1.**

<b>Estudio</b>	ION-1. Ledipasvir y sofosbuvir para pacientes con infección con el VHC genotipo 1 previamente no tratados.
<b>Diseño</b>	Fase 3, abierto, multicéntrico, aleatorizado, comparado con diferentes regímenes conteniendo el medicamento de estudio. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 2 esquemas diferentes de tratamiento que a su vez tenían cada uno de las duraciones distintas con lo que finalmente se obtienen 4 grupos. Se estratificó a los pacientes según genotipo (1a vs.1b) y presencia de cirrosis.
<b>Duración</b>	El reclutamiento comenzó en septiembre de 2012 y los últimos datos se recogieron en febrero de 2014.
<b>Hipótesis</b>	La tasa de respuesta viral sostenida (RVS) en la semana 12 post-tratamiento en cada uno de los 4 grupos de tratamiento será al menos 13 puntos porcentuales mejor que una tasa histórica del 60 %. Dicha tasa histórica se obtiene de los estudios fase 3 con telaprevir y boceprevir, que alcanzaron unas tasas del 65 %. La rebaja de 5 puntos porcentuales se basa en la ventaja de un supuesto mejor perfil de seguridad y una duración menor del tratamiento con el nuevo fármaco.
<b>Grupo tratamiento 1 (N=214)</b>	Ledipasvir/sofosbuvir 90/400mg oral/ 24h durante 12 semanas.
<b>Grupo tratamiento 2 (N=217)</b>	Ledipasvir/sofosbuvir 90/400mg oral/ 24h + ribavirina a la dosis habitual (<75 Kg: 1000 mg; >75 Kg: 1200 mg)/12 h durante 12 semanas.
<b>Grupo tratamiento 3 (N=217)</b>	Ledipasvir/sofosbuvir 90/400mg oral/ 24h durante 24 semanas.
<b>Grupo tratamiento 4 (N=217)</b>	Ledipasvir/sofosbuvir 90/400mg oral/24h + ribavirina a la dosis habitual (<75 Kg: 1000 mg; >75 Kg: 1200 mg)/12h durante 24 semanas.
<b>VARIABLES EVALUADAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de respuesta viral sostenida a las 12 semanas de finalización del tratamiento (RVS12). Variable principal.</li> <li>- Tasa de respuesta viral sostenida a las 4 semanas de finalización del tratamiento (RVS4).</li> <li>- Tasa de rebrote viral durante el tratamiento</li> <li>- Tasa de recaída virológica.</li> <li>- Tasa de EA.</li> </ul>
<b>Descripción del análisis</b>	Un tamaño de muestra de 200 pacientes en cada grupo de tratamiento ofrece una potencia >91 % para detectar un aumento de al menos 13 puntos porcentuales en la tasa de RVS12 con respecto a una tasa de respuesta histórica del 60 %, utilizando un test binomial exacto. El método de corrección de Bonferroni aseguró un error global alfa de 0,05 con un error alfa individual de 0,0125. El intervalo de confianza del 95 % de la variable principal en cada uno de los grupos fue calculado mediante el método de Clopper-Pearson.

<b>Criterios de Inclusión</b>	≥ 18 años, diagnóstico de infección crónica por el VHC previamente no tratada, ARN VHC > 10.000 UI/ml al diagnóstico
<b>Criterios de Exclusión</b>	Embarazo, coinfección con VIH o VHB, descompensación hepática previa o actual, carcinoma hepatocelular o cualquier otro tipo de cáncer excepto ciertos carcinomas cutáneos resueltos, tratamiento crónico con inmunosupresores y cualquier patología que a juicio pueda comprometer el tratamiento, la valoración o el cumplimiento del protocolo de estudio.
<b>Características basales (Grupos de 12 semanas de terapia) (Ledipasvir/sofosbuvir vs. Ledipasvir/sofosbuvir + RBV)</b>	Edad media (años): 52 vs. 52 Sexo masculino (%): 59 vs. 59 Raza (%): Blanca (87 vs. 87), negra (11 vs. 12), asiática (<1 vs. 0) otra (1 vs. 1) Genotipo (%): 1a: 67 vs. 68 1b: 31 vs. 31 Otro: 2 vs. <1 Nivel de ARN-VHC basal (%): > 800.000UI/ml: 79 vs. 80. IL28B genotipo (%): CC (26 vs 35) CT (53 vs. 49) TT (21 vs. 16) Presencia de cirrosis (%): 16 vs. 15
<b>Características basales (Grupos de 24 semanas de terapia) (Ledipasvir/sofosbuvir vs. Ledipasvir/sofosbuvir + RBV)</b>	Edad media (años): 53 vs. 53 Sexo masculino (%): 64 vs. 55 Raza (%): Blanca (82 vs. 84), negra (15 vs. 12), asiática (2 vs. 2) otra (1 vs. 1) Genotipo (%): 1a: 67 vs. 66 1b: 31 vs. 33 Otro: 1 vs. 1 Nivel de ARN-VHC basal (%): > 800.000UI/ml: 77 vs. 80. IL28B genotipo (%): CC (24 vs 34) CT (55 vs. 52) TT (21 vs. 15) Presencia de cirrosis (%): 15 vs. 17
Respuesta viral sostenida: ARN VHC < 25 UI/ml. Rebrote viral: Detección de ARN del VHC durante el periodo de tratamiento no habiéndose detectado en la visita previa. Recaída virológica: Detección de ARN del VHC durante el periodo postratamiento no habiéndose detectado en la visita previa.	

Tabla 5. Resultados de eficacia del ECA pivotal ION-1.

Variable	12 semanas (N=431)		24 semanas (N=434)	
	Ledipasvir/sofosbuvir (N=214)	Ledipasvir/sofosbuvir+RBV (N=217)	Ledipasvir/sofosbuvir (N=217)	Ledipasvir/sofosbuvir+RBV (N=217)
RVS12, n (%)	211 (99)	211 (97)	212 (98)	215 (99)
RVS4, n (%)	211 (99)	212 (98)	215 (99)	215 (99)
Rebote viral durante el tratamiento, n (%)	0	0	1 (<1)	0
Recaída virológica, n (%)	1 (<1)	0	1 (<1)	0

Los resultados de la variable principal de eficacia se mantuvieron en concordancia con los vistos en la población total en todos los subgrupos preespecificados (Figura 1).

**Figura 1. Resultados de la variable principal (RVS12) en los diferentes subgrupos. Estudio ION-1.**

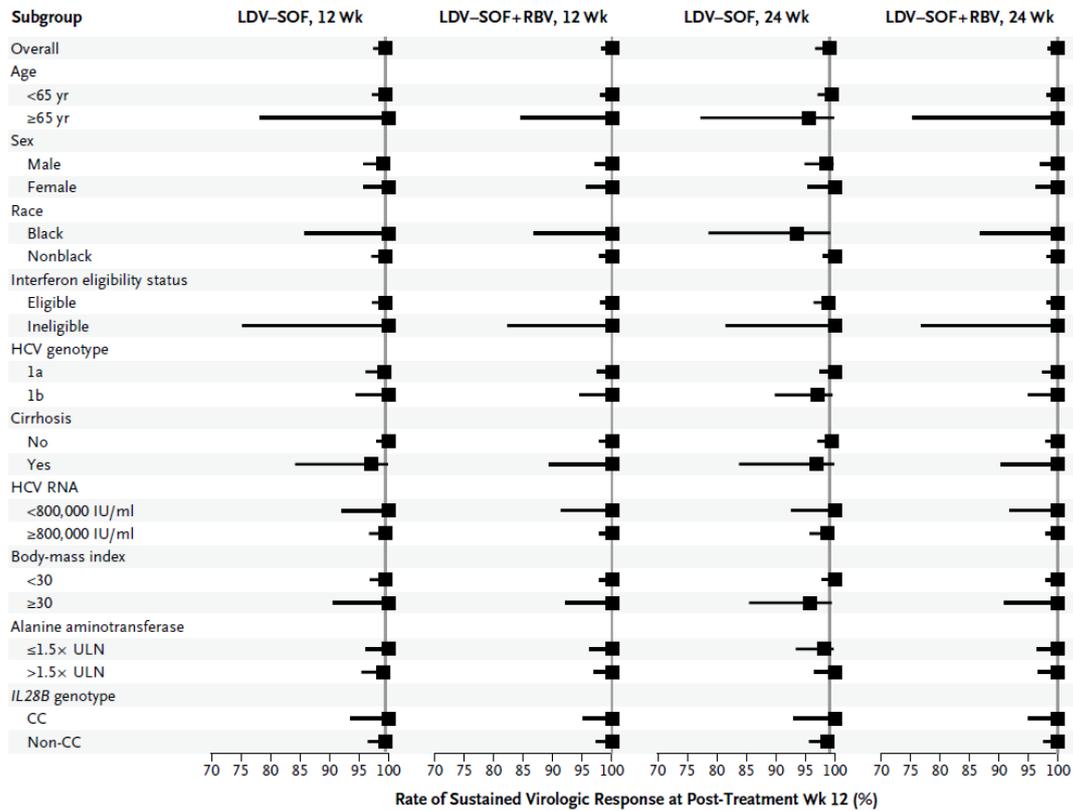


Tabla 6. Resultados de seguridad del ECA pivotal ION-1.

Parámetro	12 semanas (N=431)				24 semanas (N=434)			
	Ledipasvir- sofosbuvir (N=214)		Ledipasvir- sofosbuvir + RVB (N=217)		Ledipasvir- sofosbuvir (N=217)		Ledipasvir- sofosbuvir + RVB (N=217)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Cualquier evento adverso grave</b>	1	<1	7	3	18	8	7	3
<b>Cualquier evento adverso</b>								
- Fatiga	169	79	185	85	178	82	200	92
- Cefalea	44	21	79	36	53	24	82	38
- Insomnio	53	25	49	23	54	25	65	30
- Náuseas	17	8	45	21	26	12	47	22
- Astenia	24	11	37	17	29	13	32	15
- Diarrea	14	7	23	11	20	9	26	12
- Rash	24	11	18	8	24	11	14	6
- Irritabilidad	16	7	21	10	16	7	27	12
- Tos	11	5	17	8	17	8	24	11
- Prurito	6	3	21	10	16	7	25	12
- Anemia	11	5	22	10	8	4	20	9
	0	0	25	12	0	0	22	10
<b>Anormalidades hematológicas</b>								
Hemoglobina <10 g/dl	0	0	20	9	0	0	16	7
Hemoglobina < 8,5 g/dl	0	0	1	<1	0	0	0	0
Recuento linfocitos <350/mm <sup>3</sup>	0	0	1	<1	0	0	0	0
Recuento neutrófilos: 500-750/mm <sup>3</sup>	1	<1	0	0	3	1	0	0
Recuentos plaquetas: 25.000-50.000/mm <sup>3</sup>	1	<1	0	0	1	<1	0	0

La mayoría de los pacientes sufrieron EA en cada uno de los grupos de tratamiento, sin embargo éstos sólo fueron graves en una pequeña proporción de pacientes y con más frecuencia en el grupo de tratamiento de 24 semanas. Un 50 %, 70 %, 53 % y 78 % de los pacientes sufrieron un EA relacionado con la medicación de estudio en los grupos de ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas, ledipasvir/sofosbuvir + RBV durante 12 semanas, ledipasvir/sofosbuvir durante 24 semanas y ledipasvir/sofosbuvir + RBV durante 24 semanas respectivamente, de los cuales uno fue un EA grave en el grupo de ledipasvir/sofosbuvir + RBV durante 12 semanas y 4 en el grupo de ledipasvir/sofosbuvir durante 24 semanas. Diez pacientes tuvieron que suspender la medicación de estudio permanentemente debido a EA, 6 en el grupo de 24 semanas de duración y 4 en el de 12. Con mayor frecuencia en los subgrupos que tomaban RBV. Un paciente murió durante el estudio debido a un fallo hepático en el día 121 post-tratamiento.

#### Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó bajo riesgo de sesgo para la mayoría de los dominios

considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo I.

**ECA pivotal: ION-2**<sup>13</sup>

**Tabla 7. Características del ECA pivotal ION-2.**

<b>Estudio</b>	ION-2. Ledipasvir y sofosbuvir para pacientes con infección con el VHC genotipo 1 previamente tratados.
<b>Diseño</b>	Fase 3, abierto, multicéntrico, aleatorizado, comparado con diferentes regímenes conteniendo el medicamento de estudio. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 2 esquemas diferentes de tratamiento que a su vez tenían cada uno dos duraciones distintas con lo que finalmente se obtenían 4 grupos. Se estratificó a los pacientes según genotipo (1a vs.1b), presencia de cirrosis y respuesta al tratamiento previo (recaedores vs. no respondedores)
<b>Duración</b>	El reclutamiento comenzó en mayo de 2013 y los últimos datos se recogieron en noviembre de 2013.
<b>Hipótesis</b>	La tasa de RVS12 de cada uno de los 4 grupos de tratamiento será 45 puntos porcentuales mayor que la de una cohorte histórica ajustada de pacientes en la que se estima que hubieran tenido una tasa de RVS12 del 25 % en base a las características de los pacientes que se preveía incluir. Es decir obtener una tasa de RVS12 de al menos el 70 % de los pacientes en la población estudiada.
<b>Grupo tratamiento 1 (N=109)</b>	Ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg oral/24 h durante 12 semanas.
<b>Grupo tratamiento 2 (N=111)</b>	Ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg oral/24h + RBV a la dosis habitual (<75 Kg: 1000 mg; > 75 Kg: 1200 mg)/12h durante 12 semanas.
<b>Grupo tratamiento 3 (N=109)</b>	Ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg oral/24h durante 24 semanas.
<b>Grupo tratamiento 4 (N=111)</b>	Ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg oral/24h + RBV a la dosis habitual (<75 Kg: 1000 mg; > 75 Kg: 1200 mg)/12h durante 24 semanas.
<b>VARIABLES EVALUADAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa de RVS12.</li> <li>- Tasa de RVS24.</li> <li>- Tasa de RVS4.</li> <li>- Tasa de rebrote virológico.</li> <li>- Tasa de recaída virológica.</li> <li>- Tasa de EA.</li> </ul>
<b>Descripción del análisis</b>	<p>Un tamaño de muestra de 100 en cada grupo de tratamiento ofrece una potencia &gt; 99 % para detectar un aumento de al menos 45 puntos porcentuales en la tasa de RVS12 con respecto a una tasa de respuesta histórica del 25 %, utilizando un test binomial exacto. El método de corrección de Bonferroni aseguró un error global alfa de 0,05 con un error alfa individual de 0,0125.</p> <p>Se utilizó el test de Kruskal-Wallis para analizar las variables continuas y el test de Cochran-Mantel-Haenszel para las variables categóricas.</p>

	El intervalo de confianza del 95 % de la variable principal en cada uno de los grupos fue calculado mediante el método de Clopper-Pearson.
<b>Criterios de Inclusión</b>	≥ 18 años, diagnóstico de infección crónica por el VHC previamente tratada y que no ha obtenido una RVS tras tratamiento con biterapia (PEG + RBV) o triple terapia (PEG + RBV + inhibidor de la proteasa), ARN VHC > 10.000 UI/ml al diagnóstico.
<b>Criterios de Exclusión</b>	Embarazo, coinfección con VIH o VHB, descompensación hepática previa o actual, carcinoma hepatocelular o cualquier otro tipo de cáncer excepto algunos tipos de carcinomas cutáneos resueltos, tratamiento crónico con inmunosupresores y cualquier patología que a juicio pueda comprometer el tratamiento, la valoración o el cumplimiento del protocolo del estudio.
<b>Características basales (Grupo de 12 semanas de terapia) (Ledipasvir/sofosbuvir vs. Ledipasvir/sofosbuvir + RBV)</b>	<p>Edad media (años): 56 vs. 57</p> <p>Sexo masculino (%): 68 vs. 69</p> <p>Raza (%): Blanca (77 vs. 85), negra (22 vs. 14), asiática (1 vs. 0), hawaina/islas pacíficas (0 vs. 1), otra (0 vs. 0)</p> <p>Genotipo (%): 1a: 79 vs. 79 1b: 21 vs. 21</p> <p>Nivel de ARN-VHC basal (%): <math>\geq 6 \log_{10}</math> UI/ml (%): 88 vs. 85.</p> <p>IL28B genotipo (%): CC (9 vs. 10) CT (64 vs. 69) TT (27 vs. 21)</p> <p>Presencia de cirrosis (%): 20 vs. 20</p> <p>Respuesta previa al tratamiento (%): Recaída: 55 vs. 59 No respuesta: 45 vs. 41</p> <p>Terapia previa (%): PEG + RBV: 39 vs. 42 PEG + RBV + inhibidor proteasa: 61 vs. 58</p>
<b>Características basales (Grupo de 24 semanas de terapia) (Ledipasvir/sofosbuvir vs. Ledipasvir/sofosbuvir + RBV)</b>	<p>Edad media (años): 56 vs. 55</p> <p>Sexo masculino (%): 68 vs. 61</p> <p>Raza (%): Blanca (83 vs. 80), negra (16 vs. 18), asiática (0 vs. 0), hawaina/islas pacíficas (0 vs. 1), otra (1 vs. 1)</p> <p>Genotipo (%): 1a: 78 vs. 79 1b: 22 vs. 21</p> <p>Nivel de ARN-VHC basal (%): <math>\geq 6 \log_{10}</math> UI/ml (%): 89 vs. 82.</p> <p>IL28B genotipo (%): CC (15 vs. 16) CT (62 vs. 61) TT (23 vs. 23)</p> <p>Presencia de cirrosis (%): 20 vs. 20</p> <p>Respuesta previa al tratamiento (%): Recaída: 55 vs. 54 No respuesta: 45 vs. 46</p> <p>Terapia previa (%): PEG + RBV: 54 vs. 54 PEG + RBV + IP: 46 vs. 46</p>
Respuesta viral sostenida: ARN VHC < 25 UI/ml. Rebrote viral: Detección de ARN del VHC durante el periodo de tratamiento no habiéndose detectado en la visita previa. Recaída virológica: Detección de ARN del VHC durante el periodo pos tratamiento no habiéndose detectado en la visita previa.	

Tabla 8. Resultados de eficacia del ECA pivotal ION-2.

Variable	12 semanas (N=220)		24 semanas (N=220)	
	LDV/SOF (N=109)	LDV/SOF + RVB (N=111)	LDV/SOF (N=109)	LDV/SOF + RVB (N=111)
RVS12, n (%)	102 (94)	107 (96)	109 (99)	110 (99)
RVS4, n (%)	102 (94)	107 (96)	110 (100)*	110 (99)
Rebote viral durante el tratamiento, n (%)	0	0	0	1 (1)
Recaída virológica, n (%)	7 (6)	4 (4)	0	0

Todos los pacientes que alcanzaron una RVS12 también alcanzaron la RVS24, es decir ningún paciente sufrió una recaída virológica a partir de la semana 12.

La tendencia en la mejora de la tasa de RVS12 observada en la población total se observó prácticamente en todos los subgrupos preespecificados (figura 2). Las menores tasas de RVS se observaron en el grupo de tratamiento de 12 semanas de duración en el subgrupo de pacientes cirróticos, con ambos regímenes de tratamiento.

Figura 2. Resultados de la variable principal (RVS12) en los diferentes subgrupos. Estudio ION-2.

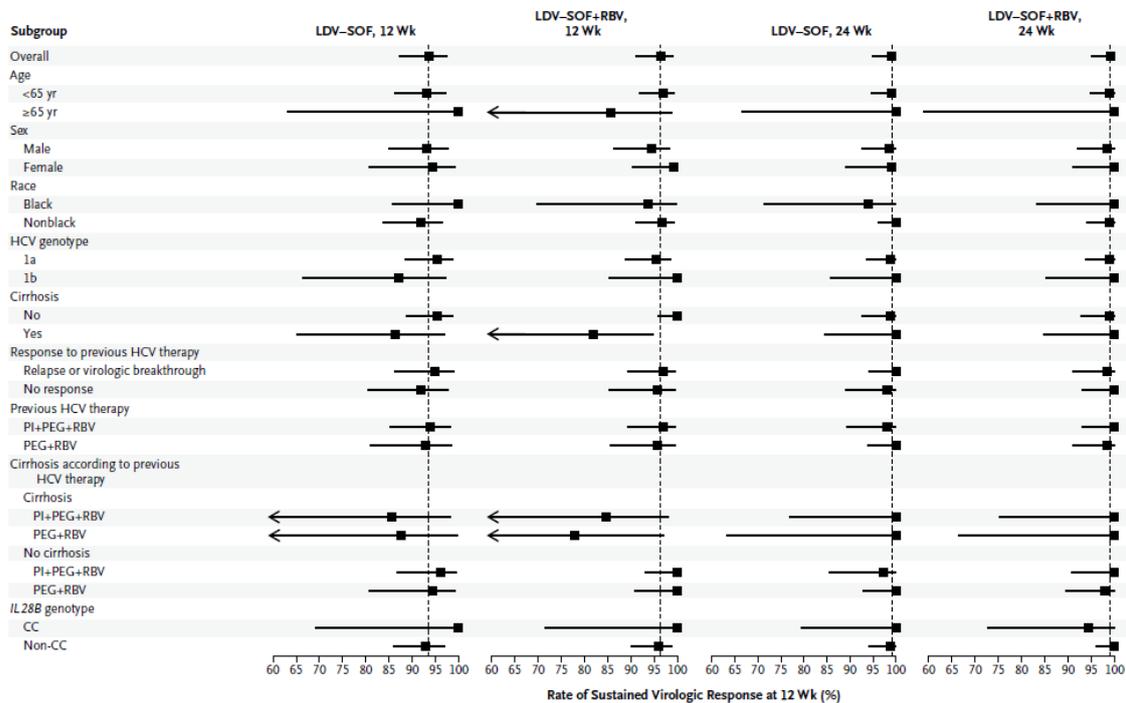


Tabla 9. Resultados de seguridad del ECA pivotal ION-2.

Parámetro	12 semanas (N=220)				24 semanas (N=220)			
	LDV/SOF (N=109)		LDV/SOF + RVB (N=111)		LDV/SOF (N=109)		LDV/SOF +RVB (N=111)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Cualquier evento adverso</b>	73	67	96	86	88	81	100	90
Fatiga	23	21	45	41	26	24	50	45
Cefalea	28	26	26	23	25	23	35	32
Náuseas	13	12	20	18	7	6	25	23
Insomnio	10	9	18	16	4	4	19	17
Artralgia	7	6	13	12	7	6	17	15
Tos	5	5	16	14	5	5	16	14
Diarrea	7	6	5	5	9	8	17	15
Rash	2	2	11	10	6	6	16	14
Irritabilidad	2	2	13	12	4	4	12	11
Mareos	3	2	8	7	7	6	12	11
Infección respiratoria	4	3	6	5	7	6	11	10
Disnea	0	4	16	14	3	3	9	8
Espasmos musculares	1	0	8	7	2	2	12	11
Anemia	0	1	9	8	1	1	12	11
Sequedad de piel	0	0	3	3	3	3	1	0
<b>Eventos adversos graves</b>	0	0	0	0	6	6	3	3
<b>Anormalidades hematológicas</b>								
Hemoglobina <10 g/dl	0	0	2	2	0	0	9	8
Hemoglobina < 8,5 g/dl	0	0	0	0	0	0	2	2
Recuento linfocitos:350-500/mm <sup>3</sup>	1	1	1	1	1	1	3	3
Recuento linfocitos<350/mm <sup>3</sup>	0	0	1	1	0	0	1	1
Recuentos plaquetas: 25.000-50.000/mm <sup>3</sup>	1	1	0	0	2	2	0	0

La mayoría de los pacientes sufrieron EA en cada uno de los grupos de tratamiento, sin embargo éstos solo fueron graves en una pequeña proporción y exclusivamente en el grupo de pacientes que fueron tratados durante 24 semanas. Un 35 %, 69 %, 46 % y 77 % de los pacientes sufrieron un EA relacionado con la medicación de estudio en los grupos de ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas, ledipasvir/sofosbuvir + RBV durante 12 semanas, ledipasvir/sofosbuvir durante 24 semanas y ledipasvir/sofosbuvir + RBV durante 24 semanas respectivamente, de ellos ninguno fue un EA grave. Ningún paciente tuvo que abandonar el tratamiento debido a un EA y no se produjo ninguna muerte durante el periodo de tratamiento.

Calidad del ensayo:

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

ECA pivotal: ION-3<sup>14</sup>

Tabla 10. Características del ECA pivotal ION-3.

<b>Estudio</b>	ION-3. Ledipasvir y sofosbuvir durante 8 ó 12 semanas para pacientes con infección con el VHC.
<b>Diseño</b>	Fase 3, abierto, multicéntrico, aleatorizado, comparado con diferentes regímenes conteniendo el medicamento de estudio. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ledipasvir/sofosbuvir o ledipasvir/sofosbuvir + RBV durante 8 semanas o ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. Se estratificó a los pacientes según genotipo (1a vs.1b) del VHC.
<b>Duración</b>	El reclutamiento de pacientes se inició en enero 2013, el seguimiento del último paciente finalizó en febrero de 2014.
<b>Hipótesis</b>	No inferioridad. La tasa de RVS12 en cada uno de los 3 grupos de tratamiento será al menos 30 puntos porcentuales mejor que una tasa histórica del 60 %. Dicha tasa histórica se obtiene de los estudios fase 3 con telaprevir y boceprevir, que alcanzaron unas tasas de RVS12 del 65 %. La rebaja de 5 puntos porcentuales se basa en la ventaja de un supuesto mejor perfil de seguridad y una duración menor de l tratamiento con el nuevo fármaco.
<b>Grupo tratamiento 1 (N=215)</b>	Ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg oral/24h durante 8 semanas.
<b>Grupo tratamiento 2 (N=216)</b>	Ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg oral/24h + RBV a la dosis habitual (<75 Kg: 1000 mg; >75 Kg: 1200 mg)/12h durante 8 semanas.
<b>Grupo tratamiento 3 (N=216)</b>	Ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg oral/24h durante 12 semanas.
<b>VARIABLES EVALUADAS</b>	- Tasa de RVS12 (variable principal). - Tasa de RVS4. - Tasa de rebrote viral durante el tratamiento. - Tasa de recaída virológica. - Tasa de EA.
<b>Descripción del análisis</b>	Un tamaño de muestra de 200 pacientes en cada grupo de tratamiento ofrece una potencia >90 % para detectar un aumento de al menos 30 puntos porcentuales en la tasa de RVS12 con respecto a una tasa de respuesta histórica del 60 %, utilizando un test binomial exacto y con un error alfa de 0,025. Se utilizó el test de Kruskal-Wallis para analizar las diferencias variables continuas y el test de Cochran–Mantel–Haenszel para las variables categóricas.
<b>Criterios de Inclusión</b>	≥ 18 años, diagnóstico de infección crónica por el VHC previamente no tratada, ARN VHC > 10.000 UI/ml al diagnóstico.
<b>Criterios de Exclusión</b>	Embarazo, presencia de cirrosis, coinfección con VIH o VHB, descompensación hepática previa o actual, tratamiento crónico con inmunosupresores y cualquier patología que a juicio pueda

	comprometer el tratamiento, la valoración o el cumplimiento del protocolo del estudio.
<b>Características basales (Ledipasvir/sofosbuvir 8 sem. vs. Ledipasvir/sofosbuvir + RBV 8 sem. vs. Ledipasvir/sofosbuvir 12 sem)</b>	<p>Edad media (años): 53 vs. 51 vs. 53</p> <p>Sexo masculino ( %): 60 vs. 54 vs. 59</p> <p>Raza ( %): Blanca (76 vs. 81 vs. 77), negra (21 vs. 17 vs. 19), otra (3 vs. 2 vs. 3)</p> <p>Genotipo ( %): 1a: 80 vs. 80 vs. 80 1b: 20 vs. 20 vs. 20</p> <p>Nivel de ARN-VHC basal ( %) <math>\geq</math> 800.000 UI/ml ( %): 84 vs. 79 vs. 80</p> <p>IL28B genotipo ( %): CC: 26 vs. 28 vs. 26 CT: 56 vs. 59 vs. 57 TT: 18 vs. 13 vs. 17</p> <p>Grado de fibrosis ( %): F0-F2: 59 vs. 50 vs. 59 F3: 13 vs. 13 vs. 13 F4: 0 vs. 0 vs. 0</p>
Respuesta viral sostenida: ARN VHC < 25 UI/ml. Rebrote viral: Detección de ARN del VHC durante el periodo de tratamiento no habiéndose detectado en la visita previa. Recaída virológica: Detección de ARN del VHC durante el periodo postratamiento no habiéndose detectado en la visita previa.	

**Tabla 11. Resultados de eficacia del ECA pivotal ION-3.**

Variable	LDV/SOF 8 sem (N=215)	LDV/SOF + RVB 8 sem (N=216)	LDV/SOF 12 sem (N=216)
RVS12, n (%)	202 (94)	201 (93)	206 (95)
RVS4, n (%)	207 (96)	205 (95)	208 (96)
Rebote viral durante el tratamiento, n (%)	0	0	0
Recaída virológica, n (%)	11 (5)	9 (4)	3 (1)

La tendencia en la mejora de la tasa de RVS12 observada en la población total se observó prácticamente en todos los subgrupos preespecificados (figura 3).

Figura 3. Resultados de la variable principal (RVS12) en los diferentes subgrupos. Estudio ION-3.

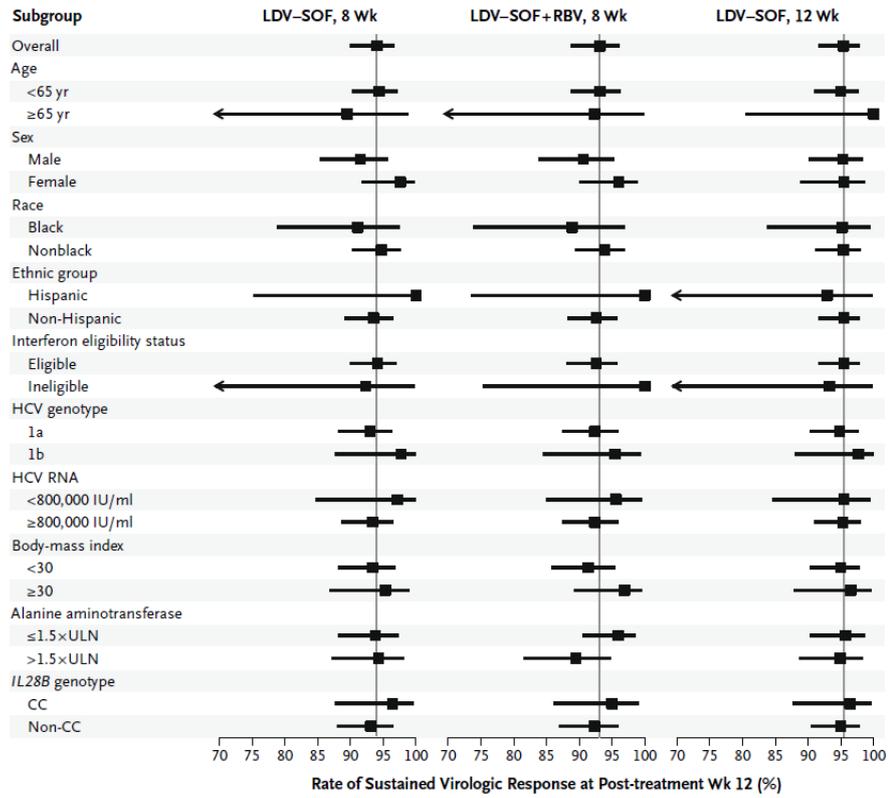


Tabla 12. Resultados de seguridad del ECA pivotal ION-3.

Parámetro	LDV/SOF 8 sem (N=215)		LDV/SOF n+ RVB 8 sem (N=216)		LDV/SOF 12 sem (N=216)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Eventos adversos graves</b>	4	2	1	<1	5	2
<b>Cualquier evento adverso</b>	145	67	165	76	149	69
- Fatiga	45	21	75	34	49	23
- Cefalea	30	14	54	25	33	15
- Náuseas	15	7	38	18	24	11
- Insomnio	11	5	26	12	15	7
- Irritabilidad	3	1	29	13	9	4
- Diarrea	15	7	13	6	9	4
- Artralgia	9	4	11	5	16	7
- Estreñimiento	9	4	13	6	8	4
- Mareos	6	3	13	6	9	4
- Rash	3	1	19	9	5	2
- Prurito	2	1	16	7	5	2
- Tos	3	1	12	6	7	3
- Anemia	2	1	17	8	2	1
- Espasmos musculares	3	1	11	5	6	3
- Disnea	0	0	11	5	1	<1
<b>Anormalidades hematológicas</b>						
Hemoglobina <10 g/dl	0	0	11	5	1	<1
Recuento linfocitos: 350-500/mm <sup>3</sup>	0	0	1	<1	0	0
Recuento neutrófilos: 500-750/mm <sup>3</sup>	0	0	1	<1	1	<1

La mayoría de los pacientes sufrieron EA en cada uno de los grupos de tratamiento, sin embargo éstos solo fueron graves en una pequeña proporción de pacientes. Un 38 %, 62 % y 43 % de los pacientes sufrieron un EA relacionado con la medicación de estudio en los grupos de ledipasvir/sofosbuvir durante 8 semanas, ledipasvir/sofosbuvir + RBV durante 8 semanas y ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas respectivamente, de ellos ninguno fue un EA grave. Tres pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento debido a un EA y no se produjo ninguna muerte durante el periodo de tratamiento.

#### Calidad del ensayo:

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

#### **Estudio ERADICATE<sup>15</sup>**

El estudio ERADICATE ha sido el estudio que ha avalado la utilización de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes coinfectados por el VIH. Fue un estudio abierto en el que 50 pacientes con HCC genotipo 1 coinfectados por el VIH fueron tratados durante 12 semanas con ledipasvir/sofosbuvir a las dosis habituales. Los pacientes no habían sido previamente tratados y no eran c irróticos. A proximadamente un c uarto de l os pac ientes er a *naïve* a tratamiento

antirretroviral para la infección por VIH mientras que el resto estaba recibéndolo en el momento del estudio. En el momento del análisis preliminar 40 pacientes habían alcanzado las 12 semanas después del tratamiento, de ellos un 98% (39 pacientes) habían alcanzado la RVS12.

### **Estudio ELECTRON-2<sup>15</sup>**

El estudio ELECTRON-2 avala la autorización del fármaco en pacientes con infección por el VHC genotipo 3. Es un ensayo fase 2 parcialmente aleatorio, abierto no comparativo aún en desarrollo que evaluó ledipasvir/sofosbuvir combinado o no con RBV a las dos semanas convencionales durante 12 semanas en tres tipos de pacientes:

- Pacientes con VHC genotipo 1 pretratados con un régimen basado en sofosbuvir.
- Pacientes con VHC genotipo 1 con cirrosis descompensada.
- Pacientes con VHC genotipo 3.

Los datos disponibles del grupo de pacientes con genotipo 3 presenta resultados en dos subgrupos de pacientes:

- En el primero de ellos, 51 pacientes *naïve* (con o sin cirrosis) fueron randomizados a recibir ledipasvir/sofosbuvir con o sin RBV durante 12 semanas.
- En el segundo, 50 pacientes previamente tratados recibieron ledipasvir/sofosbuvir + RBV durante 12 semanas y fueron divididos en cirróticos y no cirróticos.

Los resultados de ambos grupos se pueden ver en la tabla 13.

**Tabla 13. Resultados de eficacia del estudio ELECTRON-2 en pacientes con genotipo 3.**

Variable	Grupo 1 ( <i>Naïve</i> ) (N=51)		Grupo 2 (Pretratados) (N=50)	
	Ledipasvir/sofosbuvir	Ledipasvir/sofosbuvir+RBV	No cirróticos	Cirróticos
<b>RVS12, n/N (%)</b>	16/25 (64)	26/26 (100)	ND	ND
<b>RVS4, n/N (%)</b>	ND	ND	25/28 (89)	17/22 (77)
<b>RVS a las 8 semanas, n/N (%)</b>	ND	ND	22/25 (88)	14/20 (70)
ND: no disponible				

### **Estudio SOLAR-1<sup>15</sup>**

El estudio SOLAR-1 es el que ha avalado la introducción en ficha técnica de la indicación tratamiento de “pacientes con infección por el VHC genotipo 1 y 4 con cirrosis descompensada antes o después de trasplante hepático”. Es un estudio aún activo fase 2 multicéntrico abierto que incluye pacientes con infección por el VHC genotipos 1 y 4 con cirrosis descompensada y/o post-trasplante. Los pacientes fueron divididos en 2 cohortes según si aún no habían recibido el trasplante (A) o sí lo habían recibido (B) y en diferentes grupos dentro de cada cohorte según el grado de deterioro hepático. En la cohorte A, el grupo 1 lo integraron pacientes con puntuación Child-Pugh-Turcotte (CPT)=7-9 (Grado B) y en el grupo 2 pacientes con una puntuación CPT=10-12 (Grado C). En la cohorte B, el grupo 3 lo integraron pacientes no cirróticos con fibrosis grado F0-F3, el grupo 4 pacientes con puntuación CPT=5-6 (Grado A),

grupo 5 puntuación CPT=7-9 (Grado B), grupo 6 puntuación CPT=10-12 (Grado C) y grupo 7 con enfermedad recurrente aguda. En cada grupo los pacientes fueron randomizados a recibir ledipasvir/sofosbuvir + RBV a las dosis habituales durante 12 ó 24 semanas.

Los datos disponibles hasta la fecha comprenden datos preliminares de la RVS4 de 306 pacientes y RVS12 de aproximadamente la mitad de ellos. (Tablas 14 y 15)

**Tabla 14. Resultados de eficacia del estudio SOLAR-1 en la cohorte A.**

Variable	Cohorte A (Cirrosis descompensada)			
	Grupo 1		Grupo 2	
	12	24	12	24
RVS12, n/N (%)	23/27 (85,2)	ND	18/20 (90)	ND
RVS4, n/N (%)	24/27 (88,9)	24/26 (92,3)	21/23 (91,3)	19/21 (90,5)
Recaída a las 4 sem, n	2	1	1	0
Recaída a las 12 sem, n	3	ND	1	ND
Muerte, n	1	1	1	2

**Tabla 15. Resultados de eficacia del estudio SOLAR-1 en la cohorte B.**

Variable	Cohorte B (Post-trasplante)									
	Grupo 3		Grupo 4		Grupo 5		Grupo 6		Grupo 7	
	12	24	12	24	12	24	12	24	12	24*
RVS12, n/N (%)	53/55 (96,4)	ND	25/26 (96,2)	ND	14/17 (82,4)	ND	3/5 (60)	ND	2/2 (100)	
RVS4, n/N (%)	53/55 (96,4)	53/54 (98,1)	25/26 (96,2)	24/24 (100)	20/23 (87)	13/16 (81,3)	5/5 (100)	1/2 (50)	4/4 (100)	
Recaída a las 4 sem, n	2	1	0	0	1	0	0	1	0	
Recaída a las 12 sem, n	2	ND	0	ND	1	ND	0	ND	0	
Muerte, n	0	0	1	0	1	2	0	0	0	

### **Estudio CO-US-337-0117<sup>15</sup>**

Los resultados de uno de los grupos evaluados en el estudio CO-US-337-0117 son los que han permitido la autorización de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes *naïve* o pretratados con infección por el VHC genotipo 4. El estudio es un ensayo clínico fase 2 actualmente en desarrollo en el que los pacientes recibieron ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas a las dosis habituales. Los resultados aportados hasta la fecha pertenecen a 21 pacientes con VHC genotipo 4 (13 *naïve*, 8 previamente tratados y 6 del total cirróticos) de los cuales 15/15 (100%), incluyendo 6 previamente tratados y 3 cirróticos, habían alcanzado la RVS4 y 5/5 (100%) la RVS12.

### Fortalezas y limitaciones de la evidencia

El diseño de los 3 ECA pivotaes es abierto, esto podría introducir un sesgo de cegamiento tanto para los pacientes como para los evaluadores, sin embargo es poco probable que esto haya influido en el resultado final, debido al carácter analítico de las variables de eficacia y a la baja subjetividad que este tipo de variables permite en su interpretación por parte del evaluador.

En los tres ECA pivotaes, los diferentes regímenes son comparados con una cohorte histórica de pacientes tratados con los actuales estándares de tratamiento, sin embargo la validez de esta comparación se desconoce, ya que no está claro si las características de los pacientes eran similares o si dichos grupos fueron atendidos de la misma forma. Para determinar con mayor exactitud la eficacia real del fármaco se debería haber incluido un brazo control con el estándar de tratamiento en cada caso.

En los estudios ION-1 e ION-3 no se muestran los resultados de la RVS24. Dicha variable ha demostrado asociarse a curación definitiva de la infección por VHC en el 99 % de los casos. Aunque el uso de la RVS12 ha sido aceptado por las agencias reguladoras como variable principal, en base a que su concordancia con la RVS24 es del 99 %, lo ideal hubiera sido que también se hubieran mostrado los resultados de la RVS24.

Los estudios ERADICATE, ELECTRON-2, SOLAR-1 y CO-US-337-0117 han permitido la autorización de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes coinfectados por VIH, pacientes con VHC genotipo 3, pacientes con VHC genotipos 1 y 4 y enfermedad hepática avanzada, incluyendo cirrosis descompensada, pre y post-trasplante, y pacientes con VHC genotipo 4 respectivamente. Todos estos estudios tienen una serie de limitaciones importantes como el bajo número de pacientes evaluados por el momento, el carácter no comparativo o la inmadurez de los resultados mostrados entre otros. Por todo esto el uso en este tipo de pacientes debería hacerse con precaución a la espera de resultados más fiables.

Los subgrupos de los que se muestran resultados fueron preespecificados en los protocolos de los ECA pivotaes y no se han realizado análisis post-hoc en ninguno de los estudios.

Los resultados del estudio SOLAR-1 tienen un especial valor debido a la escasez de evidencia disponible en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Sin embargo, aún no se disponen de resultados sólidos en el contexto del pre y, sobre todo, del post-trasplante hepático con el régimen ledipasvir/sofosbuvir, dado el escaso número de pacientes con CPT grado C evaluados por el momento.

**Tabla 16. Aplicabilidad de la evidencia.**

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
<b>Población</b>	En los tres ensayos pivotaes la mayoría de características basales de los pacientes incluidos se corresponden con la de la población diana. Sin embargo, los pacientes coinfectados con VIH o hepatitis B son excluidos, así como los cirróticos descompensados. No obstante, ensayos en marcha evalúan avanzan resultados también en estas poblaciones.
<b>Intervención</b>	La duración de tratamiento aprobada en pacientes con VHC genotipo 3 es de 24 semanas. Sin embargo, por el momento solo se disponen de resultados preliminares tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir y RBV.
<b>Comparadores</b>	En los tres ensayos pivotaes, las tasas de RVS de cada uno de los

	grupos ensayados fueron comparadas con tasas históricas. Ausencia de brazo control. Por tanto, no se disponen de resultados de eficacia y seguridad comparadas de ledipasvir/sofosbuvir frente a terapia estándar.
<b>Resultados</b>	Los resultados medidos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes, aunque en algunos casos se echan en falta las tasas de RVS a las 24 semanas tras finalizar el tratamiento. Salvo en los tres ensayos principales, el resto de evidencia disponible proviene de estudios aún en marcha, con un número de muy bajo de pacientes, por lo que se requiere un mayor tiempo de seguimiento para obtener resultados sólidos.
<b>Entorno</b>	El entorno geográfico y clínico de los estudios pivotaes refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

## 5. Puntos clave

La asociación ledipasvir/sofosbuvir con y sin ribavirina administrada durante 12 ó 24 semanas en pacientes con VHC genotipo 1 *naïve* a tratamiento consigue tasas de RVS12 próximas al 98 % (nivel de evidencia 1++).

La asociación ledipasvir/sofosbuvir con y sin ribavirina administrada durante 12 ó 24 semanas en pacientes con VHC genotipo 1 pretratados con biterapia (interferón y ribavirina) y triple terapia (interferón, ribavirina e inhibidor de la proteasa) consigue tasas de RVS12 del 94-99 % (nivel de evidencia 1++).

El acortamiento de la duración del tratamiento de ledipasvir/sofosbuvir, con y sin ribavirina, a 8 semanas en pacientes con VHC genotipo 1 *naïve* a tratamiento y sin cirrosis consigue tasas de RVS12 superiores al 90 % (nivel de evidencia 1++).

La asociación ledipasvir/sofosbuvir administrada durante 12 semanas en pacientes con VHC genotipo 1 coinfectados con VIH parece alcanzar tasas superiores al 95 %. Sin embargo, los resultados en esta población son aún preliminares y procedentes de pacientes *naïve* a tratamiento y sin cirrosis, por lo que deben interpretarse con cautela.

La asociación ledipasvir/sofosbuvir y ribavirina administrada durante 12 semanas en pacientes con VHC genotipo 3 *naïve* a tratamiento parece alcanzar tasas de RVS12 del 100 %, a diferencia de ledipasvir/sofosbuvir en monoterapia (64 %). Sin embargo, por el momento se dispone de un número pequeño de pacientes evaluados, por lo que no se puede establecer conclusiones sólidas. La asociación ledipasvir/sofosbuvir y ribavirina administrada durante 12 semanas en pacientes con VHC genotipo 3 pretratados está siendo actualmente evaluada y aún no se disponen de resultados en la variable principal (RVS12).

La asociación ledipasvir/sofosbuvir y ribavirina administrada durante 12 semanas en pacientes con VHC genotipo 1 y 4 con cirrosis descompensada parece obtener tasas próximas al 90 % de RVS12. No obstante, igualmente son evaluaciones basadas en datos preliminares.

La asociación ledipasvir/sofosbuvir y ribavirina administrada durante 12 semanas en pacientes con VHC genotipo 1 y 4 trasplantados hepáticos obtiene tasas de RVS12 del 60-100 %. Sin embargo, en pacientes trasplantados con cirrosis descompensada y enfermedad recurrente a gresiva, el pequeño número de pacientes evaluados no permite avanzar ninguna conclusión.

La asociación ledipasvir/sofosbuvir administrada durante 12 semanas en pacientes con VHC genotipo 4 *naïve* a tratamiento y pretratados parece conseguir tasas de RVS12 cercanas al 100 %, sin embargo, los resultados son demasiado preliminares como para poder establecer conclusiones sólidas.

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*<sup>17</sup> (Anexo II), excepto en aquellas en las que la información disponible no permite dicha valoración.

## 6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP summary of positive opinion for Harvoni® (ledipasvir/sofosbuvir) [Internet]. Londres: EMA; 2014 [consultado 12.11.2014]. Procedure number: EMA/CHMP/572137/2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/003850/WC500173601.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003850/WC500173601.pdf)
2. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características de l producto: Harvoni [Internet]. Londres: EMA; 2014 [consultado 18.12.2014]. Procedure number: EMA/CHMP/572137/2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf)
3. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009;22:9:34.
4. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:107-15.
5. European Association for Study of Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C. April 2014 [Internet]. Suiza: EASL; 2014 [consultado 12.01.2014]. URL: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html#p=1>
6. Gonzalez SA, Keeffe EB. IL-28B As a predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2011;7:366-73.
7. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Victrelis® (boceprevir) [Internet]. Londres: EMA; 2011 [consultado 13.11.2014]. Procedure number: EMA/CHMP/314280/2011. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human\\_med\\_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
8. European Medicines Agency (EMA). Scientific discussion. Incivo® (telaprevir) [Internet]. Londres: EMA; 2012 [consultado 13.11.2014]. Procedure number: EMA/CHMP/475470/2012. 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)
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of hepatitis C [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2013 [consultado 11.11.2014]. SIGN publication n° 133. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/133/index.html>
10. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011. Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54:1433-44.
11. Centro Cochrane Iberoamericano (trad). Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [consultado 18.02.2015]. URL: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
12. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889-98.
13. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Laitman J, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1483-93.

14. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879-88.
15. European Medicines Agency (EMA). Scientific discussion: Harvoni® (ledipasvir/sofosbuvir) [Internet]. Londres: EMA; 2014 [consultado 08.11.2014]. Procedure number: EMA/702742/2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003850/WC500177996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003850/WC500177996.pdf)
16. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2014;383:515-23.
17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2014 [consultado 26.02.2015]. SIGN publication n°. 50. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>

## 7. Anexos

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

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>11</sup>

Dominios	Estudio ION-1
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo*
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
(*) Los resultados de la RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento (variable secundaria) no están incluidos en la publicación.	

Dominios	Estudio ION-2
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo

Dominios	Estudio ION-3
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo*
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
(*) Los resultados de la RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento (variable secundaria) no están incluidos en la publicación.	

**Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN<sup>17</sup>.**

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