



**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA  
DE NUEVOS ANTIVÍRICOS FRENTE A  
GENOTIPO 1 DE VHC EN COMBINACIÓN CON  
SOFOSBUVIR**

Autor: Laura Martín-Engeños Pascual-Muerte

D.N.I.: 50474030-R

Tutor: Victor Jiménez Cid

Convocatoria: Junio 2015

## **INDICE.**

<b>1. RESUMEN / ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>7</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>8</b>
• Sofosbuvir y Ribavirina .....	8
• Combinación Sofosbuvir y Simeprevir .....	9
• Combinación Sofosbuvir y Ledipasvir .....	10
• Combinación Sofosbuvir y Daclatasvir .....	12
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>14</b>
• Terapia en sujetos naïve con o sin cirrosis .....	14
• Pacientes tratados previamente con fracaso terapéutico .....	15
<b>6. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>16</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>17</b>

## **1. RESUMEN**

La prevalencia de personas infectadas con el Virus de la Hepatitis C (VHC) es de 170 millones en el mundo. La infección aguda es asintomática pero puede dar lugar a una hepatitis crónica que aumenta la probabilidad de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma.

Se han descrito al menos 7 genotipos, siendo el 1 el más prevalente en España y el más resistente al tratamiento convencional. Es el responsable del 60-70% de las hepatitis crónicas en nuestro país.

La evolución del tratamiento en los últimos años ha sido espectacular, obteniendo tasas de curación mayores. Por ello el objetivo de esta revisión es evaluar la eficacia de los antivíricos de acción directa en el tratamiento con biterapia SOF/SMV, SOF/LDV y SOF/DCV para el genotipo 1. Para ello se realizaron búsquedas bibliográficas en PubMed y ClinicalKey. Los resultados de los estudios se midieron en función de la tasa de respuesta viral sostenida (RVS), en función del tipo de paciente, estado patológico y tratamientos previos. La conclusión del estudio muestra que con las 3 opciones terapéuticas se obtienen tasas de RVS muy elevadas, próximas al 100%, mayores a la terapia convencional. La parte negativa es la el coste que supone para el sistema sanitario.

### **ABSTRACT**

The prevalence of people infected with the Hepatitis C virus (HCV) is 170 million worldwide. Acute infection is asymptomatic but can lead to chronic hepatitis which increases the probability of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Least 7 genotypes have been described with, genotype 1 being the most prevalent in Spain and resistant to conventional treatment. It is responsible for 60-70% of chronic hepatitis in our country.

The evolution of treatment in recent years has been remarkable, leading to higher cure rates. Therefore the aim of this review is to assess the efficacy of direct antiviral action in the treatment with combination therapies SOF / SMV, SOF / LDV and SOF / DCV in HCV genotype 1. Literature searches were performed in PubMed and ClinicalKey. The results of these studies were measured in function of the rate of sustained viral response (SVR), depending on the type of patient, disease stage and pretreatments. The conclusion of this study shows that the three therapeutic combinations achieved high SVR ratios, near to 100% thus more efficient than conventional therapy. The downside is the cost to the health system.

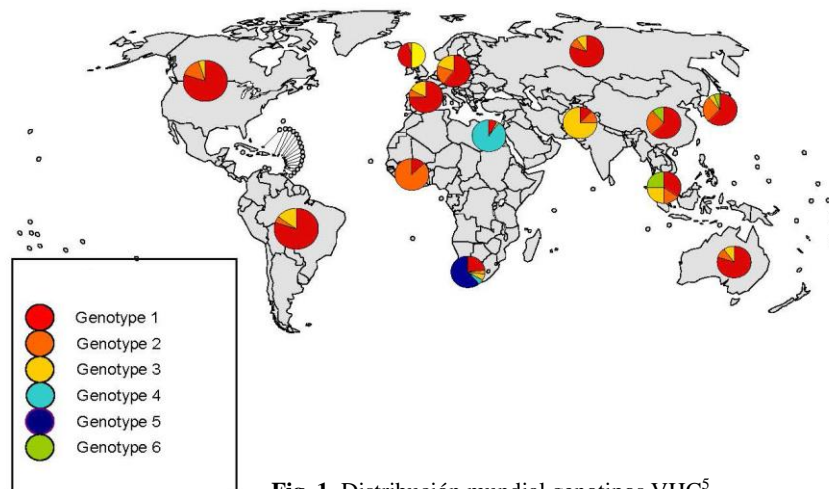
## 2. INTRODUCCIÓN

Se estima que en el mundo alrededor de 170 millones de personas están infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC) <sup>1</sup>. Esto supone un 3% de la población mundial.

En España la prevalencia oscila entre el 2,5 y el 3,5% , es decir, el número de personas infectadas se estima entre 480.000 y 760.000 <sup>2</sup>.

Generalmente la infección aguda es asintomática. Aproximadamente un 15-45 % eliminan el virus espontáneamente en un plazo de 6 meses sin necesidad de tratamiento alguno. Mientras, el 55-85% pueden desembocar en cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma, siendo las hepatitis crónicas por VHC la causa principal de cirrosis y trasplante hepático <sup>3</sup>.

El virus tiene un diámetro aproximado de 50 nm, cuyo genoma es una cadena lineal de ARN de polaridad positiva (5' - 3'). Se han descrito al menos 7 genotipos, con diferente distribución geográfica: en Europa predomina el 1, seguido del 2 y del 3, en África del Norte y Central es frecuente el 2 y el 4, y en Asia el 2 y el 6 <sup>4</sup>. (**Fig 1**)



**Fig. 1.** Distribución mundial genotipos VHC<sup>5</sup>

La distribución geográfica de los distintos genotipos no es uniforme. Dentro del genotipo 1, destacan el 1a y el 1b, donde el más prevalente en España y en el resto del mundo es el 1b. En España es responsable del 60-70% de los casos de hepatitis crónicas. El genotipo 4 hace un tiempo no era prevalente en España pero con la inmigración y el uso de drogas vía parenteral está aumentando en nuestro país. Ambos tienen elevadas tasas de resistencia frente al tratamiento <sup>6</sup>. De esta forma, se puede determinar cuál es el tratamiento óptimo en el tratamiento de la hepatitis C según el tipo de paciente, genotipo y los síntomas que presente.

El VHC se replica en el interior del hepatocito. La expresión del ARN viral conduce a la síntesis de una proteína de gran tamaño, que por la acción de varias proteasas, da lugar a 10 proteínas maduras de las cuales 4 son estructurales (E) y 6 no estructurales (NS). Esta poliproteína ( C (F) - e1- e2- p7- NS2- NS3- NS4A- NS4B- NS5A- NS5B ) es procesada por 2 enzimas virales NS2 y NS3 que generan un corte autocatalítico en las regiones NS2 - NS3 y NS3- NS4A , produciendo un complejo proteasa de serina NS3/4A que procesa el resto de la poliproteína viral. Esto provoca la maduración de la proteínas NS4B, cuya función no se comprende NS5A, polimerasa dependiente de fosfoproteína, y NS5B, polimerasa ARN dependiente . Esta última es responsable de producir la hebra de ARN complementaria que servirá de molde para producir las hebras de ARN viral. Este podrá ser traducido y liberado por exocitosis para la formación de nuevas partículas virales. (Fig 2)

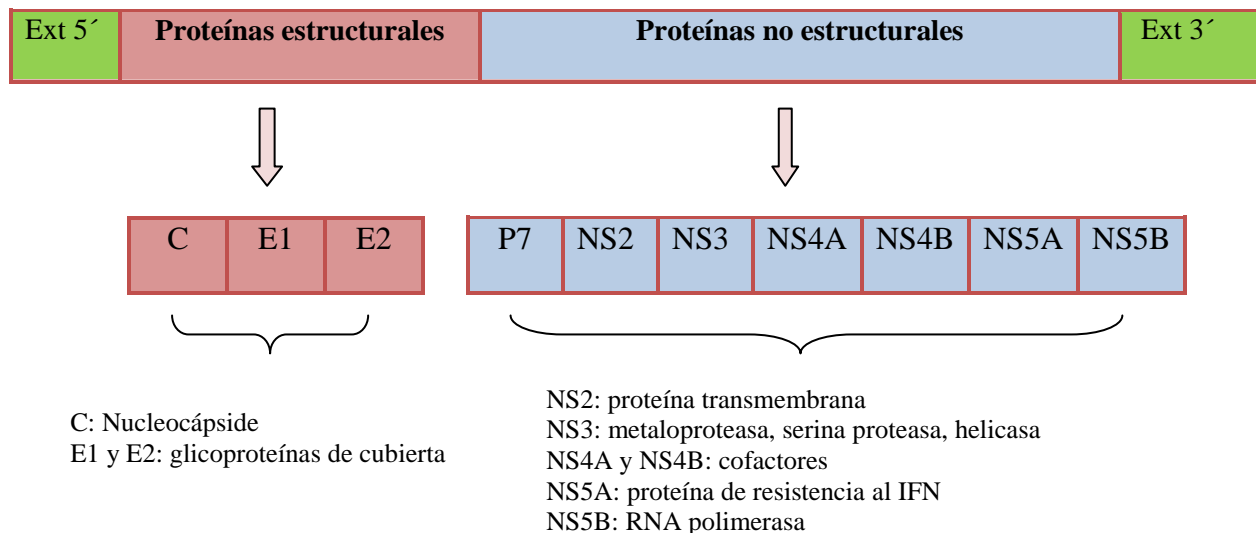
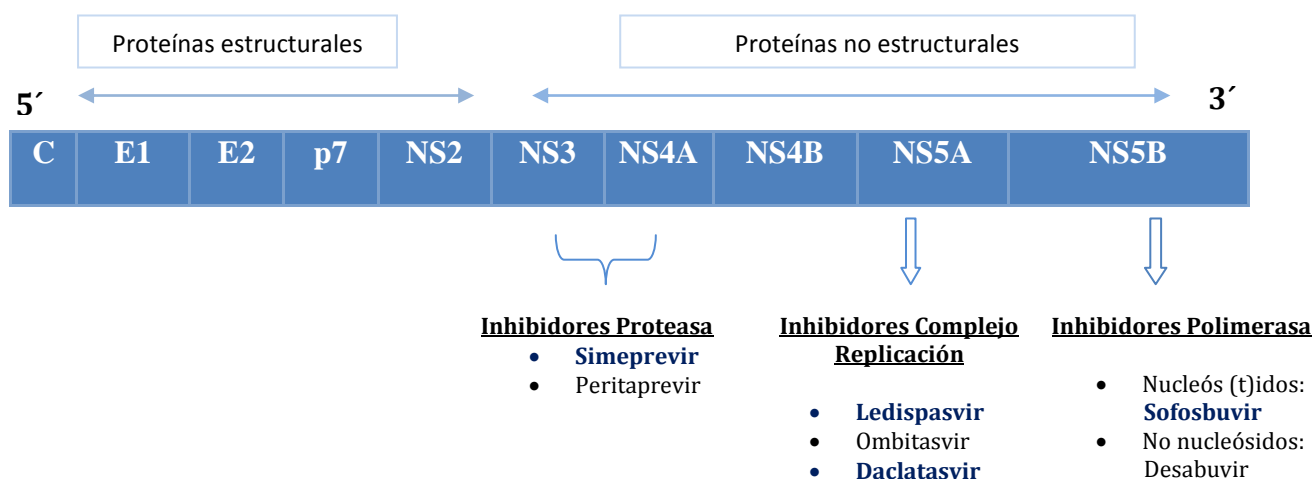


Fig. 2. Proteínas codificadas por el genoma de VHC <sup>7</sup>

La evolución del tratamiento en los últimos años ha sido espectacular. Hasta el año 2011, la terapia estándar y única disponible consistía en la biterapia de IFN pegilado (PegINF) alfa-2 junto con Ribavirina (RBV) durante 24-48 semanas. Tenía el problema que sólo el 50% de los infectados con genotipo 1 alcanzaban respuesta viral sostenida (RVS) y una tasa elevada de efectos adversos. En el año 2011 aparecieron los primeros inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, el Boceprevir (BOC) y Telaprevir (TVR). Aprobados para ser usados en pacientes infectados con genotipo 1, tanto *naïve* (no tratados previamente) como tratados previamente. Se trata de una “triple terapia” que combina PegINF, RBV y uno de los fármacos anteriores.

Con esta terapia la tasa de RVS crece hasta el 73%<sup>8</sup>. El inconveniente de este tratamiento es el aumento de efectos secundarios y la complejidad del regimen terapéutico. En el 2014 se aprobaron 2 nuevos fármacos, el Sofosbuvir (SOF) y Simeprevir (SMV). El SMV es un inhibidor de la proteasa de serina NS3/4A aprobado por la AEMPS en Marzo de 2014 y comercializado el 1 de agosto de 2014<sup>9</sup>. Por otro lado el SOF es un inhibidor de NS5B, aprobado por la AEMPS para un uso compasivo en Enero de 2014<sup>10</sup> y financiado en España a partir del 1 Octubre de 2014 por el SNS<sup>11</sup>.

En el presente año 2015 han sido autorizados por la AEMPS el Daclatasvir (DCV) que es un inhibidor de proteína NS5A activo frente a genotipos 1, 2, 3 y 4, Ledipasvir (LDV) en combinación con sofosbuvir para genotipos 1, 3 y 4. También Ombitasvir (OBV), Paritaprevir (PTV) y Ritonavir (RTV) combinados entre sí o con otros medicamentos frente a los genotipos 1 y 4. El efecto se puede potenciar con Desabuvir (DSV) (**Fig 3**). El mecanismo de acción de estos últimos es variada, actuando a diferentes niveles: el RTV es un inhibidor de CYP34A que aumenta la exposición de su sustrato PTV ya que este se metaboliza a través de esta isoenzima, careciendo de acción frente al VHC; el OBV es un inhibidor de la proteína NS5A; PTV es un inhibidor de la proteasa NS3/4A y el DSV es un inhibidor no nucleósido de NS5B<sup>12</sup>.



**Fig. 3:** Proteínas víricas y dianas farmacológicas<sup>13</sup>

Estos nuevos fármacos pretenden mejorar la tasa de RVS en aquellos pacientes que han obtenido resultados desfavorables con el tratamiento o bien recurrir a terapias libres de interferon que tienen elevada toxicidad y en determinados casos está contraindicado su uso y de esta forma recurrir a tratamientos mejor tolerados.

El objetivo de la presente revisión es evaluar la eficacia de los antivíricos de acción directa en el tratamiento con la biterapia SOF/SMV, SOF/LDV y SOF/DCV para el genotipo 1 del VHC y compararlo con la terapia SOF/RBV. Para ello se hace una revisión bibliográfica con los ensayos clínicos y estudios de metaanálisis publicados más recientes.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una búsqueda bibliográfica previa mediante la selección de artículos actuales correspondientes a ensayos clínicos que evaluaban la eficacia de los antivíricos SOF, SMV, LDV y DCV. Para ello se consultó en la base electrónica Pubmed y el buscador clínico ClinicalKey donde se seleccionaron estudios de metaanálisis.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: que el artículo estuviera redactado en inglés o castellano con una antigüedad máxima de 1 año desde su publicación; que se tratase de un ensayo clínico el diseño del estudio donde se evaluara la eficacia y seguridad de estos antivíricos objeto de estudio. También se incluyeron estudios de metaanálisis.

Los artículos excluidos fueron aquellos que no trataran ensayos clínicos en fase II, III o IV, que fueran estudios observacionales o implicaran una coinfección con otros virus como el VIH.

Además se excluyó la opción terapéutica de SOF/RBV, SOF/SMV, SOF/LDV y SOF/DCV en combinación con PegIFN. PegIFN está contraindicado en determinados pacientes que presentan depresión, psicosis o epilepsia no controlada, enfermedades autoinmunes y hepatopatía crónica descompensada. Además hay pacientes que presentan intolerancia al PegIFN.

En las 2 bases consultadas, los criterios de búsqueda fueron “sofosbuvir más ribavirina“, ,sofosbuvir más simeprevir”, “sofosbuvir más daclatasvir” y “sofosbuvir más ledipasvir”.

La eficacia se analizó utilizando la tasa de RVS tanto en pacientes *naïve* o no tratados y pacientes pretratados. Se evaluó solo en pacientes que presentaban genotipo 1 y diferentes tiempos de duración de tratamiento.

### **4. RESULTADOS**

- **Sofosbuvir y Ribavirina**

El SOF es un profármaco análogo de nucleótido (**Fig 4**), que en el interior de los hepatocitos se transforma en su forma activa. El mecanismo de acción es inhibir la polimerasa NS5B, incorporándose a la cadena de ARN en crecimiento y terminando la misma<sup>14</sup>.

Se administra una vez al día una dosis de 400 mg junto con alimentos, debiendo usarse combinado con otros medicamentos como el PegIFN, RBV o ambos. No posee interacciones con aquellos fármacos metabolizados por el CYP3A4. Sin embargo, es sustrato de glucoproteína P (GP), por tanto, aquellos fármacos que son inductores o inhibidores de la GP pueden reducir o aumentar respectivamente las concentraciones plasmáticas de SOF<sup>15</sup>.

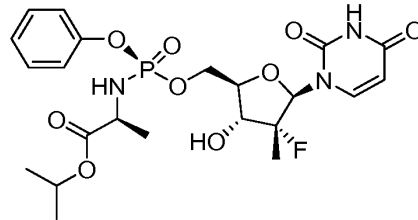


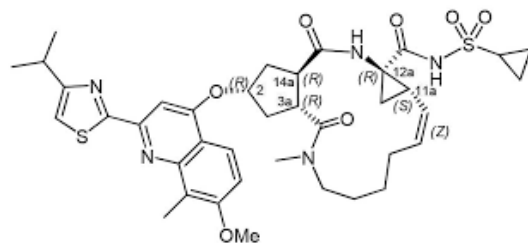
Fig. 4. Estructura química del sofosbuvir<sup>16</sup>

Los estudios publicados en biterapia SOF/RBV en genotipo 1 son limitados y escasos. El estudio **QUANTUM** en Fase IIB se realizó en 235 pacientes *naïve*. Se realizó una cohorte de 25 pacientes con tratamiento SOF/RBV durante 12 semanas y otra de 25 pacientes durante 24 semanas. La tasa RVS durante 12 semanas fue del 56%, y del 52% con una duración de 24 semanas. Además con el retratamiento otras 24 semanas más se obtuvo tasa de RVS del 70%<sup>17</sup>.

Mediante el análisis de ensayos clínicos, veremos el por qué de la necesidad de instaurar nuevas terapias, que se basan en el uso de combinaciones de SOF con SMV, DCV y LDV en pacientes *naïve* y en pacientes pretratados con PegIFN/RBV que han tenido una respuesta nula o parcial al tratamiento o bien les está contraindicado por la presencia de efectos adversos. Se encuentran además en cualquier etapa de la enfermedad, bien con cirrosis, fibrosis, o ninguna de ellas.

- **Combinación de Sofosbuvir y Simeprevir**

El SMV es un inhibidor específico de la proteasa de serina NS3/4A, esencial para la replicación viral con una estructura macrocíclica (**Fig 5**). En los análisis bioquímicos, SMV inhibe la actividad proteolítica de las proteasas NS3/4A del VHC recombinante de genotipo 1a y 1b<sup>18</sup>. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día durante 12 semanas. No se recomienda tomarlo sólo, sino combinado con los fármacos RBV y PegIFN descrito en la mayoría de los estudios<sup>19</sup>. Nos basaremos en la combinación con el SOF.



**Fig. 5.** Estructura química de Simeprevir<sup>20</sup>

El estudio *COSMOS* es un ensayo clínico, abierto, aleatorizado en fase IIa, donde se investiga la eficacia y seguridad de la combinación de SOF/SMV, con o sin RBV, en pacientes con genotipo 1 que no respondieron bien a la terapia con PegIFN o *naïve* a las 12 o 24 semanas de tratamiento con SMV (150 mg una vez al día) en combinación con SOF (400 mg una vez al día) con o sin RBV en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC en dos cohortes distintas. La cohorte 1 estaba constituida por pacientes respondedores nulos a un tratamiento previo basado en PegIFN y tenían una fibrosis F0-F2 según la escala METAVIR y la cohorte 2 por pacientes *naïve* o con respuesta nula previa a un tratamiento previo basado en PegIFN con fibrosis F3-F4 según la escala METAVIR y enfermedad hepática compensada<sup>21</sup>.

En la cohorte 1, se incluyeron 80 pacientes con una edad media de 54 años. Según la escala METAVIR, 41% tenían fibrosis F0-F1 y 59% tenían F2. Además el 78% tenía genotipo 1a. Todos los pacientes eran respondedores nulos previos a PegIFN/RBV. En la cohorte 2, se incluyeron 87 pacientes con una edad media de 57 años. Según la escala METAVIR, un 53% tenían F3 y un 47% F4. El 78% tenía genotipo 1a. Un 54% de los pacientes eran respondedores nulos y 46% eran pacientes *naïve*<sup>22</sup>.

Se asignaron aleatoriamente a cuatro grupos, en los cuales se administraban 150 mg de SMV y 400 mg de SOF durante 24 semanas con (Grupo 1) o sin RBV (Grupo 2), o bien a las 12 semanas con (Grupo 3) o sin RBV (Grupo 4). Los resultados obtenidos en la Cohorte 1 fue una RVS12 del 92%, mientras que en la cohorte 2 fue del 94%. Los efectos adversos que aparecieron con más frecuencia fueron fatiga (31%), dolor de cabeza (20%) y náuseas (16%). Los resultados indicaron una carga viral indetectable después de 12 semanas de tratamiento que se muestran en la **Tabla 1**<sup>23</sup>.

Hubo recaída en 2 pacientes a los que se administraba RBV. No apareció resistencia a SOF y sólo en un caso apareció al SMV. En el grupo al que se le administró RBV hubo recaída de 3 pacientes 8 semanas después de finalizar el tratamiento <sup>24</sup>.

Tabla 1: Resultados de efectividad en el estudio <i>COSMOS</i>		
	150 mg SMV + 400 mg SOF + RBV	150 mg SMV + 400 mg SOF
• RVS12 Cohorte 1 (n=80)	96	93
• RVS12 Cohorte 2 (n= 87)	93	96,5

- **Combinación Sofosbuvir y ledipasvir**

LDV (**Fig 6**) es un inhibidor del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que es esencial tanto para la replicación del DNA como para el ensamblaje de viriones del VHC. No hay confirmación bioquímica de la inhibición de NS5A ya que ésta carece de actividad enzimática. *In vitro* es un inhibidor de la GP y puede ser un inductor débil de enzimas metabólicas como CYP3A4, CYP2C y UGT1A1. Por tanto los compuestos que son sustratos de estas enzimas pueden tener unas concentraciones plasmáticas menores cuando se administran de forma concomitante. Además los fármacos que tienen estrecho rango terapéutico y que son metabolizados por estas isoenzimas se deben utilizar con precaución y vigilar con cuidado<sup>25</sup>.

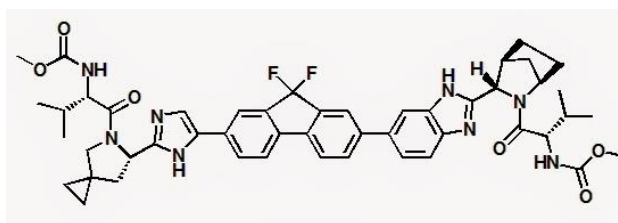


Fig. 6. Estructura química Ledipasvir<sup>26</sup>

La eficacia y seguridad clínica de la combinación de SOF/LDV se evaluó en 3 ensayos clínicos, llamados ION-1, ION-2 e ION-3. Son estudios abiertos, de fase III en los que se disponía de datos de 1950 pacientes con genotipo 1. Los 3 ensayos comprendían un ensayo realizado en pacientes sin ningún tratamiento o *naïve* y sin cirrosis (ION-3), un ensayo a pacientes sin ningún tratamiento previo con y sin cirrosis (ION-1) y un ensayo en pacientes con y sin cirrosis en los que había fracasado el tratamiento previo con una pauta basada en

PegIFN, incluidas pautas que contenían un inhibidor de la proteasa del VHC ( ION- 2). En los 3 ensayos se evaluó la eficacia de SOF/LDV con o sin RBV<sup>27</sup>.

En el ensayo *ION-3* se evaluaron 8 semanas de tratamiento con LDV/SOF con o sin RBV y 12 semanas de tratamiento con LDV/SOF en pacientes sin ningún tratamiento previo y sin cirrosis con genotipo 1. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 a uno de los 3 grupos de tratamiento y se estratificaron en función del genotipo de VHC (1a frente a 1b). El tratamiento de 8 semanas con SOF/LDV sin RBV no fue inferior al tratamiento de 8 semanas con LDV/SOF más RBV ni al tratamiento de 12 semanas con con LDV/SOF<sup>28</sup> (**Tabla 2**)

<b>Tabla 2. Tasas de Respuesta en el Ensayo ION-3</b>			
<b>Proporción (%)</b>	<b>LDV/SOF 8 semanas (n = 215)</b>	<b>LDV/SOF + RBV 8 semanas (n= 216)</b>	<b>LDV/SOF 12 semanas (n= 216)</b>
<b>RVS</b>	<b>94</b>	<b>93</b>	<b>96</b>
<b>Genotipo</b>			
<b>1a</b>	<b>93</b>	<b>92</b>	<b>96</b>
<b>1b</b>	<b>98</b>	<b>95</b>	<b>98</b>

En el ensayo *ION-1* se evaluó 12 y 24 semanas de tratamiento con LDV/SOF con o sin ribavirina en 865 pacientes sin ningún tratamiento previo con VHC de genotipo 1, incluidos pacientes con cirrosis aleatorizados en proporción 1:1:1:1. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis y el genotipo de VHC ( 1a frente a 1b). Los valores obtenidos de RVS fueron del 99% en el grupo que había recibido 12 semanas de tratamiento con LDV/SOF, 97% en el grupo que recibió 12 semanas de tratamiento con LDV/SOF más RBV, 98% en el grupo que recibió LDV/SOF durante 24 semanas y del 99% en el grupo que recibió durante 24 semanas LDV/SOF más RBV (**Tabla 3**). Los efectos adversos más comunes fueron fatiga, dolor de cabeza, insomnio y náuseas<sup>29</sup>.

<b>Tabla 3. Tasas de respuesta en el Ensayo ION-1</b>				
<b>Proporción</b>	<b>LDV/SOF 12 s n=214</b>	<b>LDV/SOF + RBV 12 s n=217</b>	<b>LDV/SOF 24 s n=217</b>	<b>LDV/SOF + RBV 24 s n=217</b>
<b>RVS (%)</b>	<b>99</b>	<b>97</b>	<b>98</b>	<b>99</b>
<b>Genotipo</b>				
<b>1a</b>	<b>98</b>	<b>97</b>	<b>98</b>	<b>99</b>
<b>1b</b>	<b>100</b>	<b>99</b>	<b>97</b>	<b>100</b>

En el ensayo **ION-2** fue un ensayo aleatorizado y abierto en el que se evaluaron 12 y 24 semanas de tratamiento con LDV/SOF con o sin RBV (aleatorizados 1:1:1:1) en pacientes infectados por VHC de genotipo 1 con o sin cirrosis en los que había fracasado el tratamiento previo con una pauta basada en PegIFN, incluidas pautas que contenían un inhibidor de la proteasa del VHC. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis, del genotipo del VHC (1a frente a 1b) y de la respuesta al tratamiento previo contra el VHC (recaída/rebote viral frente a ausencia de respuesta). De los 440 pacientes que fueron aleatorizados y tratados, el 20% tenían cirrosis y el 79% tenían el genotipo 1a. Los porcentajes de RVS obtenidos fueron altos en todos los grupos de tratamiento: 94% en el grupo que recibió durante 12 semanas LDV/SOF, 96% en el grupo que recibió durante 12 semanas LDV/LDV con RBV, 99% en el grupo que recibió durante 24 semanas LDV/SOF y 99% en el grupo que recibió LDV/SOF más RBV durante 24 semanas. Los efectos adversos más comunes fueron fatiga, dolor de cabeza y náuseas <sup>30</sup> (**Tabla 4**)

<b>Tabla 4. Tasas de respuesta en el ensayo ION-2</b>				
<b>Parámetro</b>	<b>LDV/SOF 12 s n=109</b>	<b>LDV/SOF + RBV 12 s n=112</b>	<b>LDV/SOF 24 s (n=109)</b>	<b>LDV/SOF + RBV 24 s (n=111)</b>
<b>RVS</b>	<b>94</b>	<b>96</b>	<b>99</b>	<b>99</b>
<b>Genotipo</b>				
<b>1a</b>	<b>95</b>	<b>95</b>	<b>99</b>	<b>99</b>
<b>1b</b>	<b>87</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

- **Combinación Sofosbuvir y Daclatasvir**

El DCV (**Fig.7**) es un inhibidor de la proteína no estructural NS5A, una proteína multifuncional que es un componente esencial del complejo de replicación del VHC. Inhibe tanto la replicación del ARN viral como el ensamblaje del virión en los genotipos 1a y 1b. Ha mostrado interacciones aditivas o sinérgicas con  $\alpha$ -IFN, inhibidores de la proteasa de la proteína no estructural 3 (NS3) del VHC, inhibidores no nucleósidos de la proteína no estructural 5B (NS5B) del VHC, y análogos nucleósidos de la NS5B del VHC en estudios de combinación usando el sistema de replicación de VHC basado en células. Por tanto está indicado su uso combinado. No se observó ningún antagonismo de la actividad antiviral <sup>31</sup>.

La dosis diaria recomendada es de 30 mg una vez al día por vía oral con o sin alimentos.

Es un inhibidor de la GP, del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP), del transportador de cationes orgánicos (OCT)1 y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). Podría aumentar la exposición sistémica a medicamentos que son sustratos de

GP, OATP 1B1, OCT1 o BCRP, lo que podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se debe tener precaución si el medicamento tiene un margen terapéutico estrecho. También es un inductor muy débil del CYP3A4. Sin embargo, como tiene efecto limitado, no es necesario ajustar la dosis de los sustratos del CYP3A4 administrados concomitantemente<sup>32</sup>.

Para el genotipo 1 o 4 se recomienda la combinación SOF/DCV y la duración del tratamiento en función de si hay cirrosis o no. Para pacientes con cirrosis está recomendado administrarlo 12 semanas mientras que en cirrosis compensada la pauta se establece en 24 semanas.

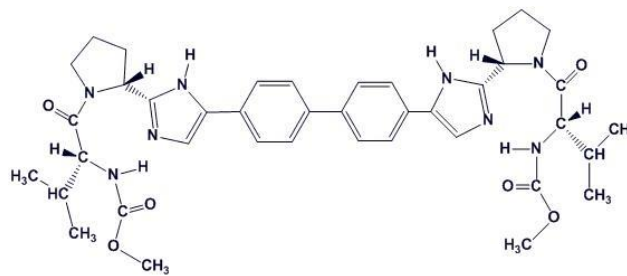


Fig. 7. Estructura química Daclatasvir<sup>33</sup>

Se ha evaluado la eficacia y seguridad en el estudio aleatorizado abierto **AI444040** en 221 adultos sin cirrosis con una dosis de DCV 60 mg una vez al día en combinación con 400 mg de SOF una vez al día, con o sin RBV, en el tratamiento de la infección crónica por el VHC de genotipos 1, 2 o 3. De los 167 pacientes con infección por el VHC de genotipo 1, 126 no habían recibido tratamiento previo *naïve* y 41 habían fracasado al tratamiento previo con un régimen con un inhibidor de la proteasa (IP) (BOC o TVR). Los 44 pacientes con infección por el VHC de genotipo 2 (n=26) o 3 (n=18) no habían recibido tratamiento previo. La duración del tratamiento fue de 12 semanas en 82 pacientes con VHC de genotipo 1 sin tratamiento previo, y de 24 semanas en el resto de pacientes del estudio. Los 211 pacientes tenían una mediana de edad de 54 años (20 a 70 años). Se alcanzó RVS12 en el 99% de los pacientes con VHC de genotipo 1, en el 96% con genotipo 2 y en el 89% con genotipo 3. La respuesta fue rápida (la carga viral en la semana 4 demostró que más del 97% de los pacientes respondieron al tratamiento), y no se vio influenciada por el subtipo del VHC (1a/1b), genotipo IL28B o uso de RBV. Entre los pacientes sin tratamiento previo con resultados de ARN del VHC en las semanas tanto 12 como 24 después del tratamiento, la concordancia entre la RVS12 y la RVS24 fue del 99,5% independientemente de la duración del tratamiento. Los pacientes sin tratamiento previo con VHC de genotipo 1 que recibieron 12 semanas de

tratamiento tuvieron una respuesta similar a los tratados durante 24 semanas que fue del 100%<sup>34</sup> (Tabla 5)

Tratamiento	Sin tratamiento previo “naïve”		Fracasos previos a TVR o BOC	
	DCV + SOF n=70	DCV + SOF +RBV n=56	DCV + SOF n=21	DCV + SOF RBV n=20
<i>ARN indetectable</i>	100	100	91	95
<i>RVS12 global</i>	100	98	100	100
<i>12 semanas tratamiento</i>	100	98	...	...
<i>24 semanas tratamiento</i>	100	100	100	100

Tabla 5. Resultados de tratamiento con DCV/SOF en genotipo 1

## 5. DISCUSIÓN

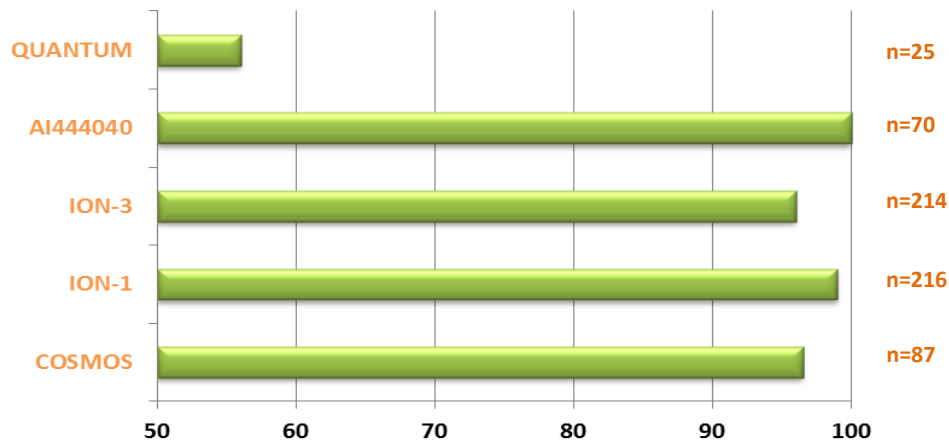
Todos los ensayos que cumplieron los criterios de selección y se centraban en el estudio del SOF en biterapia con SMV, LDV y DCV o bien SOF y alguno de los anteriores en triterapia con RBV principalmente para pacientes que presentaban el genotipo 1 del VHC.

Para ello, se ha realizado una comparación de efectividad entre estas 3 terapias combinadas y la terapia convencional SOF/RBV en situaciones sin tratamiento previo o *naive*, previamente tratados sin respuesta y diferentes estadios de la enfermedad, sin cirrosis, cirrosis o fibrosis.

- **Terapia sujetos “naïve” con o sin cirrosis**

En la evaluación de la terapia SOF/SMV, la Cohorte 2 del estudio *COSMOS* muestra unas tasas de RVS muy esperanzadoras, siendo del 93-100% . La alternativa SOF/LDV analizada en el estudio *ION-3* en pacientes sin cirrosis la RVS es del 90% y la adición de RBV así como la prolongación del tratamiento de 8 a 12 semanas no supuso beneficio adicional. En *ION-1* se obtuvieron también tasas de RVS muy altas (97-100%) tanto en tratamiento de 12 semanas como de 24 con o sin RBV. Al igual que en el estudio *ION-3* no hay beneficios adicionales con la adición de RBV al tratamiento y la prolongación del mismo. Además el punto negativo es la aparición de efectos adversos al incluir RBV. Por último la terapia SOF/DCV evaluada mediante el estudio AI444040 en pacientes con genotipo 1,2 y 3 no tratados, la tasa de respuesta fue alta tanto para genotipo 1a como 1b y al igual que en los estudios nombrados anteriormente con la combinación de SOF/DCV más RBV no se obtuvieron datos de mejora

en la RVS con el problema de aparición de grandes descensos de los niveles de hemoglobina con la consiguiente aparición de anemia hemolítica (**Gráfico 1**).

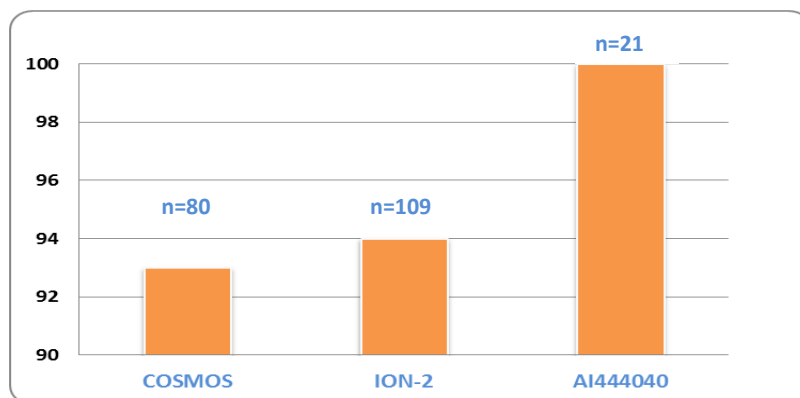


**Gráfico 1.** % RVS<sub>12</sub> estudios pacientes naïve

Comparándolo con la terapia SOF/RBV convencional, evaluada en el ensayo *QUANTUM* con RVS<sub>24</sub> del 52% se obtuvieron muy buenos resultados, con una menor duración de tratamiento, de 24 a 12 semanas y una menor toxicidad.

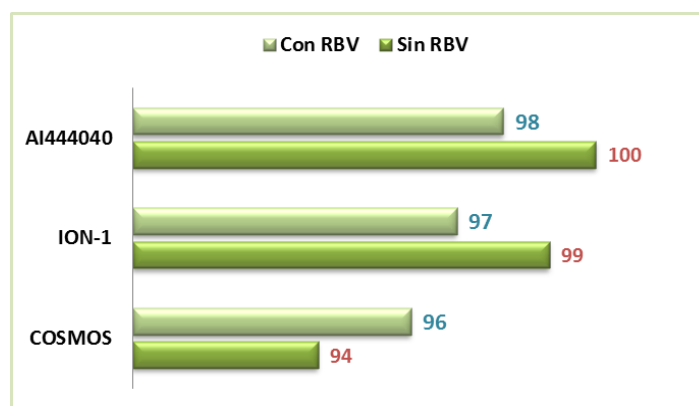
- **Pacientes tratados previamente con fracaso terapéutico**

En la cohorte 2 del estudio *COSMOS* se obtuvieron tasas de RVS de SOF/SMV del 93%, algo inferiores a la terapia combinada con RBV (96%). En casos de no cirrosis o cirrosis en los que había fracasado el tratamiento previo con una pauta basada en PegIFN, incluidas pautas que contenían un inhibidor de proteasa, con *ION-2* se obtuvieron RVS muy altas del 94 al 99%. Estos valores obtenidos han sido los más altos documentados hasta la fecha para el genotipo 1. Además con la biterapia SOF/LDV durante 12 semanas se consiguió menor proporción de efectos adversos que sí aparecieron acentuados en la combinación con RBV. Estos fueron fatiga, irritabilidad, náuseas, artralgias, disnea y anemia. En ensayo *AI444040* en aquellos pacientes previamente tratados con inhibidores de proteasa (BOC o TVR) se obtuvieron también muy buenas tasas de RVS (**Gráfico 2**).



**Gráfico 2.** % RVS<sub>12</sub> estudios con previo fracaso terapéutico

Todos los tratamientos analizados en el presente trabajo, ofrecen una opción terapéutica de gran eficacia para el genotipo 1, con elevadas tasas de RVS próximas al 100% que son seleccionadas en aquellos casos más resistentes o con pobres respuestas a otros tratamientos como aquellos que combinan PegIFN/RBV o SOF/RBV con o sin PegIFN que alcanzan tasas de RVS muy inferiores en torno al 50%. Además hay determinados pacientes que no toleran los tratamientos con RBV o PegIFN debido a las reacciones adversas que pueden presentarse de uso o intolerancias. A esto hay que sumar que la combinación con RBV con las terapias analizadas no ofrece mejoras en la tasa de RVS (**Gráfico 3**).



**Gráfico 3.** % RVS<sub>12</sub> con o sin RBV

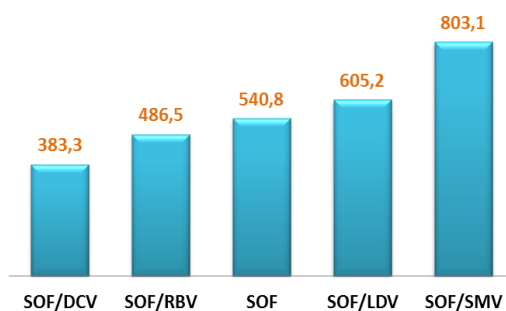
Los problemas de seguridad, son otro de los parámetros a tener en cuenta en la terapéutica. Están bien documentados los problemas asociados al uso de terapias combinadas con RBV como son las hepatitis descompensadas, hemoglobinopatías, insuficiencia renal y enfermedad cerebrovascular<sup>35</sup>. Por ello, las nuevas terapias ofrecen una alternativa optimista en el tratamiento de genotipo 1, tanto desde el punto de vista de eficacia como de seguridad.

## 6. CONCLUSIÓN

Hasta 2014, la terapia estándar convencional para el tratamiento de genotipo 1 combina SOF/RBV o SOF/RBV/PegIFN. En pacientes *naïve* con genotipo 1 tratados con SOF/RBV se observan tasas de RVS tanto intermedias en torno al 50%, tanto en tratamientos de 12 semanas como de 24. En pacientes con fracaso previo del tratamiento no se han encontrado estudios concluyentes para la combinación SOF/RBV.

Por este motivo, es necesario la investigación de nuevos fármacos y nuevas combinaciones que mejoren la eficacia y seguridad de la terapia antivírica. A partir de la inclusión reciente de los nuevos fármacos, las 3 opciones terapéuticas analizadas, SOF/SMV, SOF/LDV y SOF/DCV ofrecen muy buenos resultados en torno al 100% en la RVS<sub>12</sub> tanto en pacientes *naïve* como pretratados así como en diferentes estadios de la enfermedad. Están incluidas dentro de las opciones que se recogen en el Plan estratégico del Sistema Nacional de Salud publicado el 1 de Abril de 2015.

Uno de los aspectos negativos que presenta la farmacoterapia convencional, es la elevada duración del tratamiento, mínimo 24/48 semanas y la aparición de efectos adversos. Con las terapias analizadas, tan solo en 12 semanas la carga viral es indetectable. El aspecto negativo actual más importante de estas terapias es el precio del tratamiento, siendo caros y llevarlos a cabo compromete a la sostenibilidad del sistema sanitario. En el **gráfico 4** se representa el coste (euros) por persona y día de las diferentes opciones terapéuticas.



**Gráfico 4.** Coste (euros) por persona y día <sup>36, 37, 38, 39,40</sup>

Las terapias analizadas, necesitan tiempo y metodología de trabajo para que sean concluyentes. Es necesario unificar protocolos a nivel estatal que nos ayuden a diferenciar las ventajas e inconvenientes de las 3 terapias en la práctica clínica que valoren la eficiencia real de las diferentes alternativas.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> OMS – Organización Mundial de la Salud.
- <sup>2</sup> Esteban JI, Saudela S, Quer J. *The changing epidemiology of the hepatitis C virus infection in Europe. J Hepatology* 2008.
- <sup>3</sup> Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. 2015. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad.
- <sup>4</sup> Hepatitis por el VHC. Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)
- <sup>5</sup> H James Hnatyszyn. *Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. Antiviral therapy* 10:1 -11
- <sup>6</sup> G. López-Alonso, M. Ágreda, M. J. Devesa, F. Cuenca, A. Suárez, M. Díaz-Rubio y J. M. Ladero. Resultado del tratamiento de la hepatitis crónica por VHC genotipo 4. Un análisis comparativo con el genotipo 1.
- <sup>7</sup> PAM. Panorama actual del medicamento. Publicación del Consejo General de colegios oficiales de farmacéuticos. 377 Vol 38 Octubre de 2014 ( 821-928)
- <sup>8</sup> Usman Ali Ashfaq, Shaheen N Khan, Zafar Nawaz and Sheikh Riazuddin. *In-vitro model systems to study Hepatitis C virus. Genetics vaccines and therapy.*
- <sup>9</sup> R. Jiménez Galán, Á. Albacete Ramírez, P. Monje Agudo, Y. Borrego Izquierdo y R. Morillo Verdugo. Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C.
- <sup>10,11</sup> AEMPS. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Boletín mensual
- <sup>12</sup> Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico.
- <sup>13,14</sup> Bennett C Noell, Siddesh V Besur, Andrew S de Lemos. *Changing the face of hepatitis c management – The design and development of sofosbuvir. Drug, design, development and therapy.*
- <sup>15,16</sup> EMA. Agencia Europea del Medicamento. Sovaldi, N,N- sofosbuvir
- <sup>17</sup> Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, et al. *Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naive patients with HCV infection: the QUANTUM study. Program and*

*abstracts of the 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 24-28, 2013, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 845*

<sup>18</sup> *Efficacy of Sofosbuvir With Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. National Cancer Institute.*

<sup>19</sup> EMA. Agencia Europea del Medicamento. Olysio. N, N- simeprevir

<sup>20</sup> Agnes Cha, PharmD, AAHIVP, BCACP, Aliaksandr Budovich, PharmD. Sofosbuvir: *A new oral once-daily agent for the treatment of Hepatitis C Virus infection.*

<sup>21, 22, 23, 24</sup> Lawitz E, Sulkowski MS, 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 Jul 26.

<sup>25</sup> Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/67505836

<sup>26</sup> Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P; ION-1 Investigators. *Ledispavir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. The new England journal of medicine* 2014;370:1889-98.

<sup>27, 28</sup> Nezam Afdhal, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Paul Kwo, M.D., Mario Chojkier, M.D., Norman Gitlin, M.D, Massimo Puoti, M.D, Manuel Romero-Gomez, M.D, Ph.D, Jean-Pierre Zarski, M.D, Ph.D, Kosh Agarwal, M.D, Peter Buggisch, M.D, Graham R. Foster, Ph.D, Norbert Br.u, M.D, M.B.A, Maria Buti, M.D, Ph.D, Ira M. Jacobson, M.D, G. Mani Subramanian, M.D, Ph.D, Xiao Ding, Ph.D, Hongmei Mo, M.D, Jenny C. Yang, Pharm.D, Phillip S. Pang, M.D, Ph.D, William T. Symonds, Pharm.D, John G. McHutchison, M.D, Andrew J. Muir, M.D, M.H.S, Alessandra Mangia, M.D, and Patrick Marcellin, M.D, Ph.D, for the ION-1 Investigators. *Ledispavir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. The new England Journal of Medicine* 2014;370:1879-88

<sup>29</sup> Nezam Afdhal, M.D, K. Rajender Reddy, M.D, David R. Nelson, M.D, Eric Lawitz, M.D, Stuart C. Gordon, M.D, Eugene Schiff, M.D, Ronald Nahass, M.D, Reem Ghalib, M.D, Norman Gitlin, M.D, Robert Herring, M.D, Jacob Lalezari, M.D, Ziad H. Younes, M.D, Paul J. Pockros, M.D, Adrian M. Di Bisceglie, M.D, Sanjeev Arora, M.D, G. Mani Subramanian, M.D, Ph.D, Yanni Zhu, Ph.D, Hadas Dvory-Sobol, Ph.D, Jenny C. Yang, Pharm.D, Phillip S.

Pang, M.D, Ph.D, William T. Symonds, Pharm.D, John G. McHutchison, M.D, Andrew J. Muir, M.D, Mark Sulkowski, M.D, and Paul Kwo, M.D, for the ION-2 Investigators. *Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously treated HCV genotype 1 infection. The new England Journal of Medecine* 2014;370:1483-93

<sup>30, 31, 32</sup> EMA. Agencia Europea del Medicamento. Daklinza. N, N- Daclatasvir

<sup>33</sup> FDA. *Federal drugs administration.*

<sup>34</sup> Mark S. Sulkowski, M.D, David F. Gardiner, M.D, Maribel Rodriguez-Torres, M.D, K. Rajender Reddy, M.D, Tarek Hassanein, M.D, Ira Jacobson, M.D, Eric Lawitz, M.D, Anna S. Lok, M.D, Federico Hinestrosa, M.D, Paul J. Thuluvath, M.D, Howard Schwartz, M.D, David R. Nelson, M.D, Gregory T. Everson, M.D, Timothy Eley, Ph.D, Megan Wind-Rotolo, Ph.D, Shu-Pang Huang, Ph.D, Min Gao, Ph.D, Dennis Hernandez, Ph.D, Fiona McPhee, Ph.D, Diane Sherman, M.S, Robert Hindes, M.D, William Symonds, Pharm.D, Claudio Pasquinelli, M.D, Ph.D, and Dennis M. Grasela, Pharm.D, Ph.D, for the AI444040 *Study Group.* *Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. The new England Journal of Medecine.*

<sup>35</sup> J Richard Thompson. *Emerging therapeutic options for the management of hepatitis C infection. World J Gastroenterol* 2014 June 21; 20(23): 7079-7088

<sup>36</sup> Informe Génesis-SEFH. Sofosbuvir en VHC.

<sup>37</sup> Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA). Sofosbuvir: tractament de l'hepatitis C crònica. CatSalut.

<sup>38</sup> Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA). Simeprevir: tractament de l'hepatitis C crònica. CatSalut.

<sup>39</sup> Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA). Ledipasvir: tractament de l'hepatitis C crònica. CatSalut.

<sup>40</sup> Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA). Daclatasvir: tractament de l'hepatitis C crònica. CatSalut.