



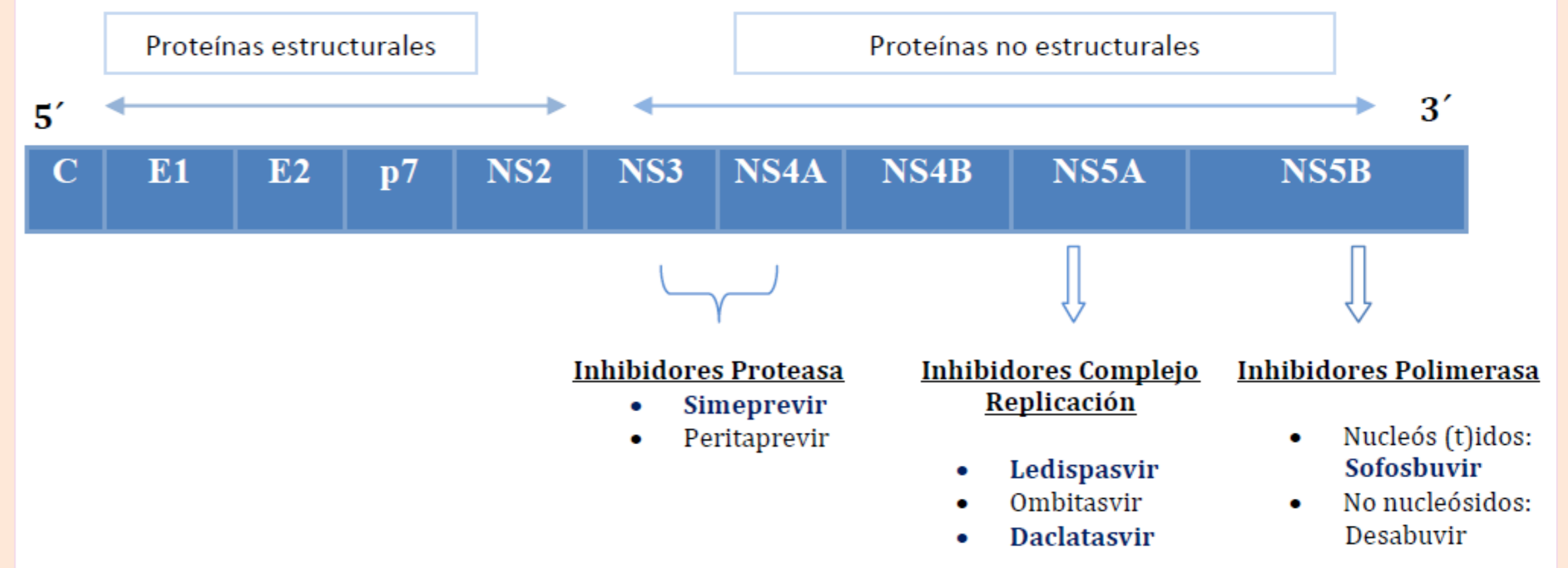
# EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE NUEVOS ANTIVÍRICOS FRENTE A GENOTIPO 1 DE VHC EN COMBINACIÓN CON SOFOSBUVIR

LAURA MARTÍN-ENGEÑOS PASCUAL-MUERTE

TUTOR: VICTOR JIMÉNEZ CID

## INTRODUCCIÓN

- La prevalencia de infección en España por VHC oscila entre 2,5-3,5% (460.000-780.000).
- El genotipo 1 es responsable 60-70% de hepatitis crónicas. Hay una elevada tasa de resistencia al tratamiento.
- Gran evolución en el tratamiento en los últimos años
- Los nuevos fármacos mejoran la tasa de respuesta viral sostenida (RVS)



## OBJETIVO

Evaluar la eficacia de los antivíricos de acción directa en tratamiento con biterapia y compararla con terapia SOF/RBV



## MATERIAL Y MÉTODOS

1. Selección de ensayos clínicos Fase II, III y IV y estudios metaanálisis de PubMed y ClinicalKey.
2. Criterios de inclusión: actualidad, idioma castellano o inglés.
3. Criterios de exclusión: estudios observacionales y ensayos que implicaran una coinfección con otros virus (VIH) y terapia combinada con PegIFN
4. La eficacia se analizó con la RVS tanto pacientes *naïve* como pretratados con genotipo 1 con diferente duración de tratamiento.

## RESULTADOS

### COSMOS – SOF/SMV

- 400 mg SOF/ 150 mg SMV
- Con o sin RBV
- 12 semanas tratamiento
- 2 cohortes: (Tabla 1)

	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	93-100

#### Cohorte 1:

- n=80
- Edad media 54 años
- Respondedores nulos previos a PegIFN/RBV

#### Cohorte 2:

- n= 87
- Edad media 57 años
- 54% respondedores nulos y 46% *naïve*

➤ RVS12: 93-100%

### ION-1,2,3 – SOF/LDV

#### ION-1:

- 12/24 semanas con o sin RBV
- n=865 pacientes *naïve*
- RVS12: 99% y RVS24: 98%

#### ION-2:

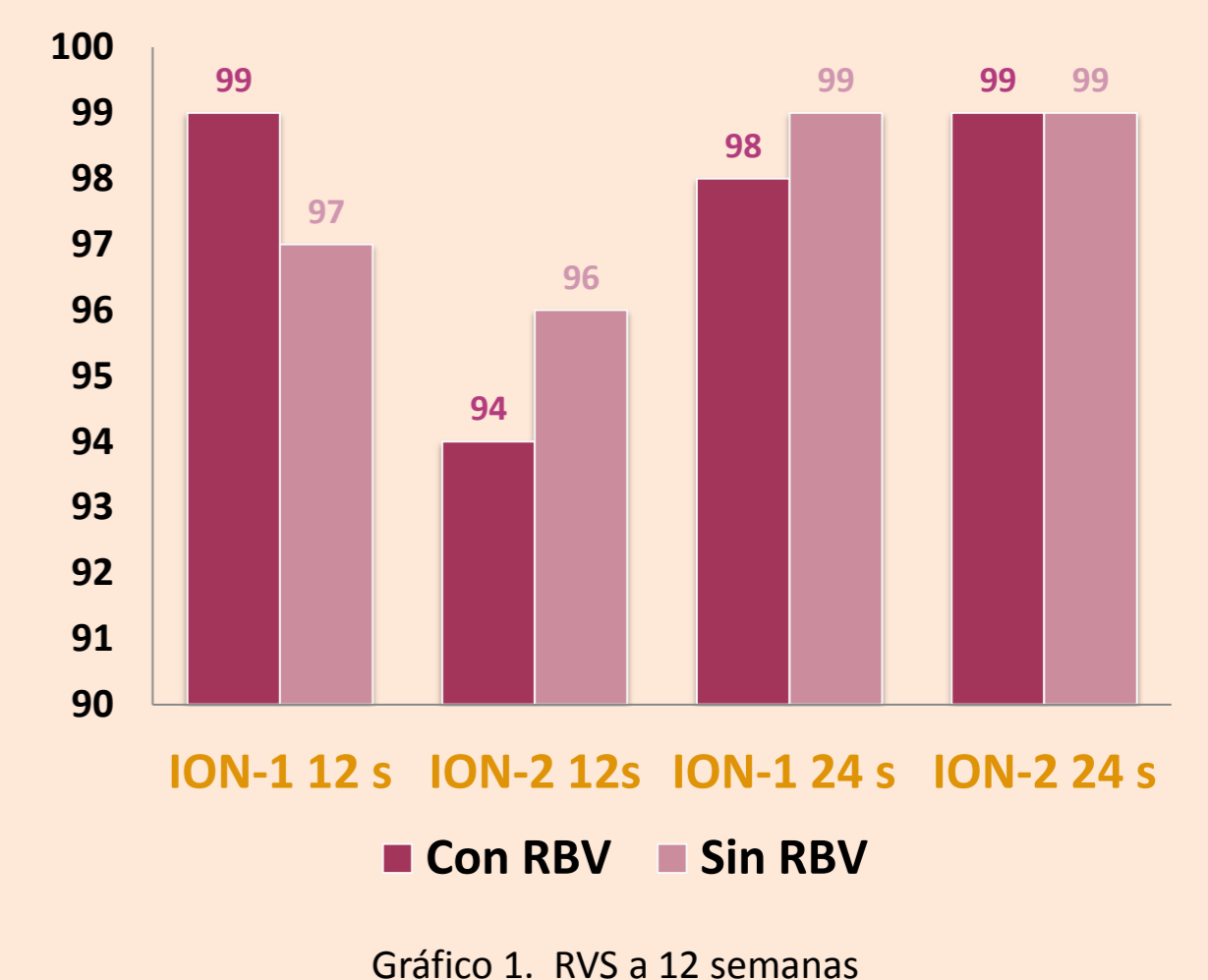
- 12/24 semanas con o sin RBV
- Pacientes en los que fracasó tratamiento previo con PegIFN
- n=440
- RVS12: 94% y RVS24: 99%

#### ION-3:

- 8/12 semanas con o sin RBV
- Sin tratamiento previo y sin cirrosis
- RVS8: 94% y RVS12:96%

### QUANTUM – SOF/RBV

- n=235
- Pacientes *naïve*
- 12/24 semanas
- RVS12=55% y RVS24=52%



### A1444040 – SOF/DCV

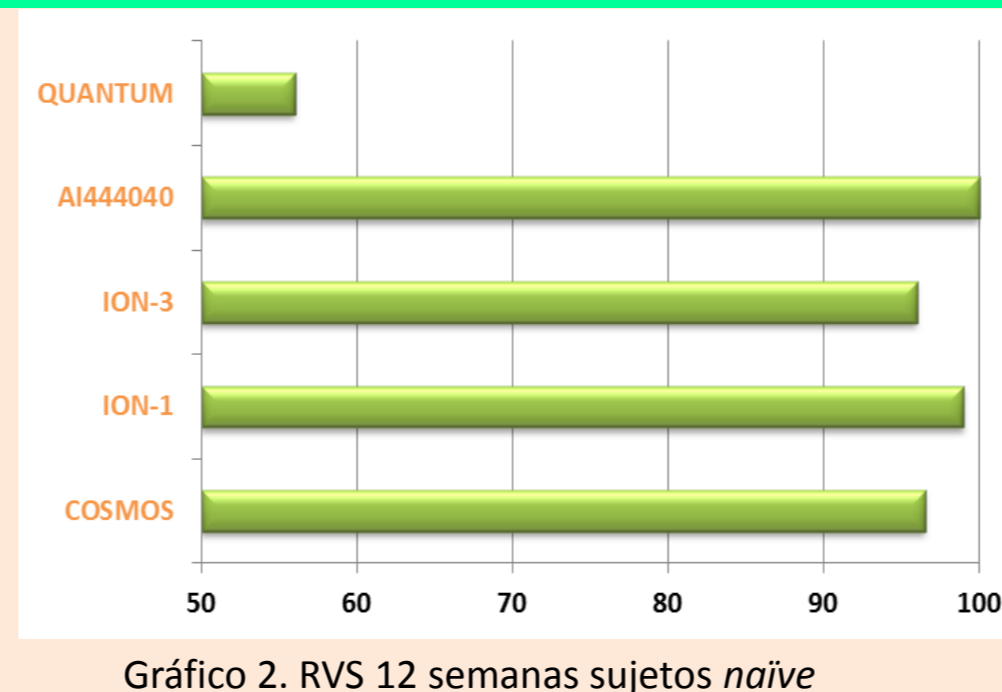
- 400 mg SOF/60 mg DCV con o sin RBV
- n=221
- 12/24 semanas tratamiento
- 167 genotipo 1:
  - 126 *naïve*
  - 41 fracaso anterior

➤ RVS12: 99% y RVS24: 100%

## DISCUSIÓN

### TERAPIA SUJETOS NAIVE CON O SIN CIRROSIS

- Se obtienen buenas tasas de RVS entre 93-100% para SOF/SMV, SOF/LDV y SOF/DCV en comparación con SOF/RBV (Gráfico 2)
- La terapia combinada con RBV no ofrece resultados adicionales.
- Tampoco ofrece mejora en la tasa de RVS la prolongación de tratamiento de 12 a 24 semanas

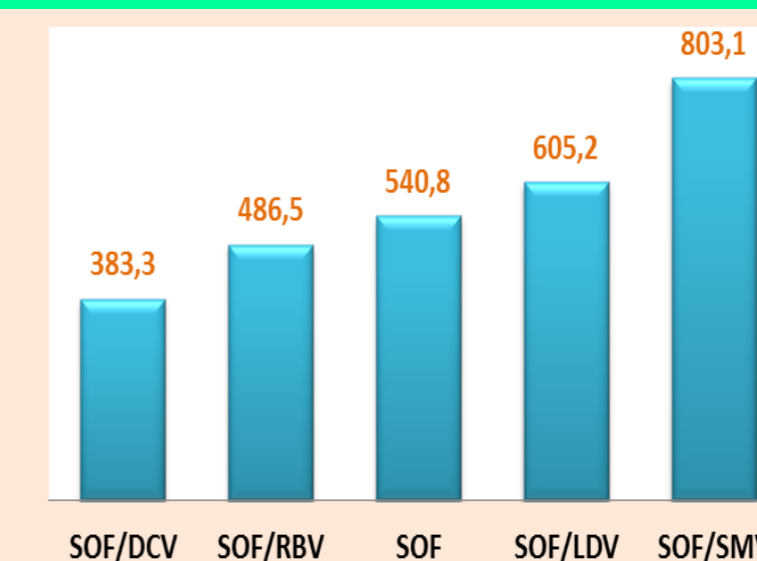


### PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE CON FRACASO TERAPÉUTICO

- Estudio COSMOS tasas algo inferiores en la combinación con RBV
- Con biterapia SOF/LDV en pacientes durante 12 semanas menos proporción de efectos adversos que con la combinación con RBV

## CONCLUSIONES

1. Las alternativas terapéuticas analizadas tienen elevadas tasas RVS próximas al 100% en comparación con la terapia SOF/RBV donde es del 50%.
2. Se disminuye la duración del tratamiento a 12 semanas u 8 en el caso de SOF/LDV
3. El aspecto negativo del tratamiento es el precio: alto costo para el sistema sanitario (Gráfica 3)



## BIBLIOGRAFÍA

1 OMS – Organización Mundial de la Salud.  
 2 Esteban JI, Sauteda S, Quer J. The changing epidemiology of the hepatitis C virus infection in Europe. J Hepatology 2008.  
 3 Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. 2015. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad.  
 4 Hepatitis por el VHC. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)  
 5 H James Hnatyszyn. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. Antiviral therapy 10:1-11  
 6 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.  
 7 PAM. Panorama actual del medicamento. Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 377 Vol 38 Octubre de 2014 ( 821-928)  
 8 Usman Ali Ashfaq, Shaheen N Khan, Zafar Nawaz, and Sheikh Riyaazuddin. In-vitro model systems to study Hepatitis C virus. Genetics vaccines and therapy.  
 9 R. Jiménez Galán, A. Albacete Ramírez, F. Monje Agudo, Y. Borrego Izquierdo y R. Morillo Verdugo. Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C.  
 10,11 AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín mensual  
 12 Ministerio de Sanidad, Política social e igualdad. AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico.  
 13,14 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.  
 15,16 EMA. Agencia Europea del Medicamento. Sofaldi, N,N- sofosbuvir.  
 17 Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, et al. Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve 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.  
 18 Efficacy of Sofosbuvir With Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. National Cancer Institute.  
 19 EMA. Agencia Europea del Medicamento. Olysio, N,N- simeprevir  
 20 Agnes Cha, PharmD, AAHVP, BCACP, Aleksandr Budovich, PharmD. Sofosbuvir: A new oral once-daily agent for the treatment of Hepatitis C Virus infection.  
 21, 22, 23, 24 Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodríguez-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-naïve patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014 Jul 26.  
 25 Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/67505836  
 26 Afzal 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. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. The new England journal of medicine 2014;370:1889-98.  
 27, 28 Nezam Afzal, 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 Bräu, 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. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. The new England Journal of Medicine.  
 29 Nezam Afzal, 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., 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 Medicine.  
 30, 31, 32 EMA. Agencia Europea del Medicamento. Daklinza, N, N- Daclatasvir  
 33 FDA. Federal drugs administration.  
 34 Mark S. Sulkowski, M.D., David F. Gardner, M.D., Maribel Rodríguez-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 Gas, 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. Gaseia, Pharm.D., Ph.D., for the A1444040 Study Group. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. The new England Journal of Medicine.  
 35 Informe Génesis-SEFH. Sofosbuvir en VHC.  
 36 Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA). Sofosbuvir: tractament de l'hepatitis C crònica. CatSalut.  
 37 Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA). Simeprevir: tractament de l'hepatitis C crònica. CatSalut.  
 38 Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA). Ledipasvir: tractament de l'hepatitis C crònica. CatSalut.  
 39 Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA). Daclatasvir: tractament de l'hepatitis C crònica. CatSalut.