



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) en hepatitis C

IPT, 19/2017. V1

Fecha de publicación: 8 de junio de 2017¹

Pese a los recientes avances en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), esta sigue constituyendo un importante problema de salud. En España, las cifras previas a la introducción de los nuevos tratamientos con antivirales de acción directa establecían una prevalencia de alrededor del 1% de la población, la mayoría por genotipo 1. Se calcula que sólo un 40% de los infectados en nuestro país está diagnosticado y, de estos, sólo el 50% recibe atención especializada. Siguen detectándose nuevos casos de adquisición de la enfermedad, sobre todo entre jóvenes y adictos a drogas por vía parenteral. Igualmente, asistimos a un fenómeno relativamente nuevo, como es el de la reinfección tras curación (1).

Sin tratamiento, la enfermedad evoluciona en un número significativo de casos a cirrosis y sus complicaciones (15-30%), como insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular y muerte. En la actualidad, la hepatitis C sigue siendo la principal causa de trasplante en nuestro medio.

La elección del tratamiento más adecuado para cada paciente, dependerá de la situación clínica del mismo, la presencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes, la evaluación del daño hepático y el genotipo/ subtipo viral. Así como de la eficiencia de las distintas opciones terapéuticas.

En la actualidad, las terapias de referencia para la hepatitis crónica C son los antivirales de acción directa (AAD) en pautas libres de interferón. Hay 3 clases diferentes de AAD: los inhibidores de proteasa NS3/4A (simeprevir, paritaprevir y grazoprevir), inhibidores de NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir y elbasvir) y los inhibidores de la polimerasa NS5B (sofosbuvir, dasabuvir). Todas estas nuevas moléculas se han estudiado en diversas combinaciones entre sí, con o sin ribavirina (RBV) y con distintas duraciones de tratamiento. En general las pautas libres de interferón muestran elevados porcentajes de respuesta viral sostenida (RVS), en la mayoría de los casos superiores al 90%, consistente tanto en los estudios como en práctica clínica real (2).

El objetivo del tratamiento es la RVS, la cual se asocia a importantes beneficios clínicos, histológicos y pronósticos para los pacientes. Los regímenes recientemente aprobados siguen presentando algunas limitaciones, como son porcentajes de curación aún insuficientes en algunos subgrupos, necesidad en ocasiones de asociar ribavirina (RBV) y/o usar pautas más prolongadas de tratamiento, o su aplicabilidad en pacientes con insuficiencia renal, así como la eficacia de estos tratamientos en pacientes previamente tratados con pautas libres de interferón.

Por lo tanto, la introducción de nuevas opciones terapéuticas contribuye a mejorar nuestra capacidad de respuesta frente a esta enfermedad con el objetivo final de su erradicación completa.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de febrero de 2017

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR (EPCLUSA®)

Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) ha sido autorizado para el tratamiento de hepatitis C crónica en adultos. Es una combinación a dosis fija formada por 400 mg de SOF y 100 mg de VEL.

La pauta posológica recomendada es un comprimido administrado por vía oral una vez al día, acompañado o no de alimentos.

Tratamiento y duración recomendada para todos los genotipos (3):

Población de pacientes ^a	Tratamiento y duración
Pacientes sin cirrosis y pacientes con cirrosis compensada	SOF/VEL durante 12 semanas. Se puede contemplar la adición de RBV en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada
Pacientes con cirrosis descompensada	SOF/VEL + RBV durante 12 semanas.

a. Incluye pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pacientes con VHC recurrente después de un trasplante hepático.

Farmacología (3,4)

Epclusa® combina dos antivirales con mecanismos de acción diferenciados y perfiles de resistencia no solapados, actuando contra diferentes puntos del ciclo replicativo del virus C.

SOF es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN (inhibidor de NS5B) del VHC, que es esencial para la replicación viral. Se caracteriza por tener actividad frente a todos los genotipos de VHC (pangenotípico).

La eliminación SOF es casi exclusivamente por vía renal, mientras que VEL se elimina mediante excreción biliar.

El uso concomitante con inductores potentes de CYP3A y de gpP está contraindicado ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de SOF o VEL y el uso concomitante con inductores moderados no está recomendado.

VEL inhibidor del complejo de replicación NS5A, esencial para la replicación viral. VEL es un inhibidor del transportador de fármacos gpP, de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM) del polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 y PTAO1B3. La administración concomitante de SOF/VEL con medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede aumentar la exposición a dichos medicamentos.

En pacientes co-infectados VHC/VIH, SOF/VEL puede administrarse conjuntamente con la mayoría de los antirretrovirales, a excepción de efavirenz, etravirina y nevirapina. SOF/VEL ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir, especialmente cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). Los pacientes que reciban SOF/VEL de forma concomitante con tenofovir disoproxil fumarato requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir, especialmente la monitorización de la función renal.

Eficacia

La eficacia de SOF/VEL se evaluó en tres estudios de fase 3 en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1 a 6 con o sin cirrosis compensada y en un ensayo de fase 3 en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1 a 6 con cirrosis descompensada, como se resume en la tabla 1.

Tabla 1: Ensayos realizados con SOF/VEL en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6

Estudio	Población	Grupos del estudio (número de pacientes tratados)
ASTRAL-1	Genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 ST y CT, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Epclusa 12 semanas (624) Placebo 12 semanas (116)
ASTRAL-2	Genotipo 2 ST y CT, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Epclusa 12 semanas (134) SOF + RBV 12 semanas (132)
ASTRAL-3	Genotipo 3 ST y CT, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Epclusa 12 semanas (277) SOF + RBV 24 semanas (275)
ASTRAL-4	Genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 ST y CT, con cirrosis de clase B de CPT descompensada	Epclusa 12 semanas (90) Epclusa + RBV 12 semanas (87) Epclusa 24 semanas (90)

ST = pacientes sin tratamiento previo; CT = pacientes con tratamientos previos (incluso en quienes ha fracasado una pauta basada en peginterferón alfa + ribavirina con o sin un inhibidor de la proteasa del VHC).

En los ensayos en los que se administró RBV, se administró en función del peso (1.000 mg diarios para los pacientes < 75 kg y 1.200 mg para los ≥ 75 kg, administrados en dos tomas. En los ensayos ASTRAL -1, -2 y -3 aproximadamente el 20% de los pacientes habían recibido tratamiento previo y aproximadamente el 20% presentaban cirrosis compensada. El ensayo ASTRAL-4 incluyó pacientes con cirrosis descompensada (CPT clase B).

Todos los estudios excluyeron pacientes que habían sido tratados previamente con SOF u otro inhibidor VHC NS5B o cualquier inhibidor de VHC NS5A, así como pacientes coinfectados con el VHB o VIH.

La variable principal para determinar la tasa de curación del VHC en todos los ensayos fue la respuesta virológica sostenida (RVS12), definida como niveles de ARN del VHC inferiores al límite inferior de cuantificación (15 UI/ml) a las 12 semanas después de la finalización del tratamiento.

En un estudio de fase 2 (ensayo 342-0102) (4) se evaluó la eficacia de la combinación a diferentes dosis de VEL (25 y 100 mg) y distintas duraciones de tratamiento (8 y 12 semanas) con y sin RBV. Se incluyeron pacientes no tratados previamente sin cirrosis con genotipos 1-6. En la tabla 2 se presenta la RVS12 para el ensayo 342-0102 en los genotipos estudiados.

Tabla 2: RVS12 en el ensayo 342-0102 por genotipo del VHC

	GT-1	GT-2
SOF + VEL (25 ó 100 mg) + RBV 8 semanas		
25 mg	86% (26/30)	77% (20/26)
100 mg	90% (26/29)	88% (23/26)
SOF + VEL (25 ó 100 mg) sin RBV 8 semanas		
25 mg	83% (25/30)	88% (22/25)
100 mg	81% (25/31)	88% (23/26)

En un estudio de fase 2 (estudio 227-0122, ELECTRON-2) (4) se incluyó una cohorte de pacientes no tratados previamente, sin cirrosis, con genotipo 3. El estudio mostró que 8 semanas de tratamiento obtenían tasas de RVS12 de 96,3% (26/27).

Pacientes sin cirrosis y pacientes con cirrosis compensada

Adultos infectados por el VHC genotipos 1, 2, 4, 5 y 6

ASTRAL 1 (3, 4, 5) fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para el análisis de la seguridad, en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con SOF/VEL en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 4, 5 o 6. El análisis de eficacia se planteó como un estudio de superioridad frente a una tasa de RVS del 85%. Se aleatorizó a los pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 4 o 6 en proporción 5:1 al tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas o placebo durante 12 semanas. Los pacientes con infección por el VHC de genotipo 5 se incluyeron en el grupo de SOF/VEL. La aleatorización se estratificó en función del genotipo del VHC (1, 2, 4, 6 e indeterminado) y la presencia o

ausencia de cirrosis. Los pacientes incluidos en el grupo placebo, recibieron posteriormente el tratamiento activo.

Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre el grupo de SOF/VEL y el del placebo. De los 740 pacientes incluidos; las proporciones de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 eran del 53%, 17%, 19%, 5% y 7%, respectivamente; el 69% tenían alelos IL28B no CC (CT o TT), el 74% tenían niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/ml, el 19% tenían cirrosis compensada y el 32% habían recibido tratamiento previo.

En la tabla 3 se presenta la RVS12 para el ensayo ASTRAL 1 por genotipo del VHC.

Tabla 3: RVS12 en el ensayo ASTRAL 1 por genotipo del VHC

	Epclusa 12 semanas. (n = 624)							
	Total (todos los GT) (n = 624)	GT-1		Total (n = 328)	GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)					
SVR12	99 % (618/624)	98 % (206/210)	99 % (117/118)	98 % (323/328)	100 % (104/104)	100 % (116/116)	97 % (34/35)	100 % (41/41)
Resultado para los pacientes sin RVS12								
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Recaída ^a	<1 % (2/623)	<1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Otros ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = genotipo.

a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LidC en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

Adultos infectados por el VHC de genotipo 2

ASTRAL 2 (3, 4, 6) fue un ensayo aleatorizado, abierto y de no inferioridad (margen de no inferioridad del 10%) en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con SOF/VEL en comparación con 12 semanas de tratamiento con SOF + RBV en pacientes con infección por el VHC de genotipo 2. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1 al tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas o SOF + RBV durante 12 semanas. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis y la experiencia de tratamientos anteriores (sin tratamiento previo frente a quienes habían recibido tratamiento previo).

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en ambos grupos de tratamiento. De los 266 pacientes incluidos, el 62% tenían alelos IL28B no CC (CT o TT), el 80% tenían niveles basales de ARN del VHC ≥ 800 000 UI/ml, el 14% tenían cirrosis compensada y el 15% habían recibido tratamiento previo.

En la tabla 4 se presenta la RVS12 para el ensayo ASTRAL 2.

Tabla 4: RVS12 en el ensayo ASTRAL-2 (genotipo 2 del VHC)

	Epclusa 12 semanas. (n = 134)	SOF + RBV 12 semanas (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Resultado para los pacientes sin RVS12		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/134	0/132
Recaída ^a	0/133	5 % (6/132)
Otros ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LidC en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

El tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas demostró superioridad estadística (p = 0,018) sobre el tratamiento con SOF + RBV durante 12 semanas (diferencia 5,2%; intervalo de confianza del 95%: 0,2% al 10,3%).

Adultos infectados por el VHC de genotipo 3

ASTRAL 3 (3, 4, 6) fue un estudio aleatorizado, abierto y de no inferioridad (margen de no inferioridad del 10%) en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con SOF/VEL en comparación

con 24 semanas de tratamiento con SOF + RBV en pacientes con infección por el VHC de genotipo 3. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1 al tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas o SOF + RBV durante 24 semanas. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis y la experiencia de tratamientos anteriores (sin tratamiento previo frente a quienes habían recibido tratamiento previo).

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en ambos grupos de tratamiento. De los 552 pacientes incluidos, el 61% tenían alelos IL28B no CC (CT o TT), el 70% tenían niveles basales de ARN del VHC de al menos 800 000 UI/ml, el 30% tenían cirrosis compensada y el 26% habían recibido tratamiento previo.

En la tabla 5 se presenta la RVS12 para el ensayo ASTRAL 3.

Tabla 5: RVS12 en el ensayo ASTRAL-3 (genotipo 3 del VHC)

	Epclusa 12 semanas. (n = 277)	SOF + RBV 24 semanas (n = 275)
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Resultado para los pacientes sin RVS12		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/277	<1 % (1/275)
Recaída ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Otros ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LidC en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

El tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas demostró superioridad estadística ($p < 0,001$) en comparación con el tratamiento con SOF + RBV durante 24 semanas (diferencia 14,8%; intervalo de confianza del 95%: 9,6% al 20,0%).

En la tabla 6 se muestran las RVS12 para subgrupos seleccionados.

Tabla 6: RVS12 para subgrupos seleccionados en el ensayo ASTRAL-3 (genotipo 3 del VHC)

	Epclusa 12 semanas		SOF + RBV 24 semanas ^a	
	Sin ningún tratamiento previo (n = 206)	Con tratamiento previo (n = 71)	Sin ningún tratamiento previo (n = 201)	Con tratamiento previo (n = 69)
Sin cirrosis	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
Con cirrosis	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a. Se excluyó de este análisis de subgrupos a cinco pacientes que carecían de estado de cirrosis en el grupo de SOF + RBV durante 24 semanas.

En la tabla 7 se muestran las tasas de fracaso virológico en función de la presencia o no de factores que influyen negativamente en la RVS.

Tabla 7: Fracaso virológico para subgrupos seleccionados en el ensayo ASTRAL-3 (genotipo 3 del VHC)

Parámetro basal	Con	Sin
Cirrosis (compensada)	7/80 (8.8%)	4/97 (2.0%)
NS5A RAV	5/43 (11.6%)	6/233 (2.6%)
VHC \geq 800,000 IU/ml	10/191 (5.2%)	1/86 (1.2%)
Fracaso a tratamiento previo	7/71 (9.9%)	4/206 (1.9%)

En un análisis retrospectivo de los datos de los estudios ASTRAL-1, -2 y -3, se evaluó el posible impacto que podían tener distintos factores presentes al inicio del tratamiento. En el análisis multivariado, tanto en pacientes naive como pretratados, ni viremia basal, RAVs (presencia de variantes asociadas a resistencia) en NS5A ni cirrosis influyeron en la RVS (7).

Pacientes con cirrosis descompensada

ASTRAL 4 (3, 4, 8) fue un estudio aleatorizado y abierto en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y cirrosis de clase B de CPT. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1:1 al tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas, SOF/VEL + RBV durante 12 semanas o SOF/VEL durante 24 semanas. La aleatorización se estratificó en función del genotipo del

VHC (1, 2, 3, 4, 5, 6 e indeterminado). La eficacia se evaluó comparando cada grupo con una tasa de respuesta espontánea del 1%. El estudio no fue diseñado para detectar diferencias en las tasas de RVS entre los grupos de tratamiento.

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en todos los grupos de tratamiento. De los 267 pacientes incluidos, las proporciones de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 eran del 78%, 4%, 15%, 3% y <1% (1 paciente), respectivamente. No se incluyó a pacientes con infección por el VHC de genotipo 5. El 76% de los pacientes tenían alelos IL28B no CC (CT o TT), el 56% tenían niveles basales de ARN del VHC de al menos 800 000 UI/ml, el 55% habían recibido tratamiento previo, el 90% y el 95% de los pacientes tenían cirrosis de clase B de CPT y una puntuación del modelo de hepatopatía terminal (MELD) \leq 15 en la situación basal, respectivamente.

En la tabla 8 se presenta la RVS12 para el ensayo ASTRAL 4 por genotipo del VHC.

Tabla 8: RVS12 por genotipo del VHC en el ensayo ASTRAL-4

	Epclusa 12 semanas (n = 90)	Epclusa + RBV 12 semanas (n = 87)	Epclusa 24 semanas (n = 90)
RVS12 global	83 % (75/90)	94 % (82/87)	86 % (77/90)
Genotipo 1	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
Genotipo 1a	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
Genotipo 1b	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)
Genotipo 3	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)
Genotipos 2, 4 o 6	100 % (8/8) ^a	100 % (6/6) ^b	86 % (6/7) ^c

a. n = 4 para el genotipo 2 y n = 4 para el genotipo 4.

b. n = 4 para el genotipo 2 y n = 2 para el genotipo 4.

c. n = 4 para el genotipo 2, n = 2 para el genotipo 4 y n = 1 para el genotipo 6.

En la tabla 9 se presenta el resultado virológico para los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1 o 3 en el ensayo ASTRAL-4. Ninguno de los pacientes con infección por VHC de genotipo 2, 4 o 6 experimentó fracaso virológico.

Tabla 9: Fracaso virológico para los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1 o 3 en el ensayo ASTRAL-4

	Epclusa 12 semanas.	Epclusa + RBV 12 semanas	Epclusa 24 semanas.
Fracaso virológico (recaída y fracaso durante el tratamiento)			
Genotipo 1 ^a	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
Genotipo 1a	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
Genotipo 1b	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
Genotipo 3	43 % (6/14)	15 % (2/13)	42 % (5/12)
Otros ^d	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. Ninguno de los pacientes con infección por VHC de genotipo 1 presentó fracaso virológico durante el tratamiento.

b. Un paciente presentó fracaso virológico durante el tratamiento; los datos farmacocinéticos de este paciente eran compatibles con la no adherencia del tratamiento.

c. Un paciente presentó fracaso virológico durante el tratamiento.

d. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

Pacientes coinfectados VHC/VIH

ASTRAL-5 es un estudio abierto, no comparativo, de un solo brazo en pacientes con infección por el VHC y con infección por el VIH (Datos presentados en GEHEP 2016, 9). Se incluyó tanto a pacientes cirróticos como no cirróticos y a naive y pretratados para la infección por VHC. Los pacientes recibieron 12 semanas de tratamiento con SOF/VEL.

De los 106 pacientes incluidos, el 18% tenían cirrosis compensada y el 29% habían recibido tratamiento previo para el VHC. Aproximadamente el 75% tenían genotipo 1 y el nivel basal medio de ARN del VHC era de 6,3 log₁₀ UI/ml. Respecto al tratamiento antirretroviral que recibían, el 47% incluía un inhibidor de la proteasa, un 34% incluía un inhibidor de la integrasa y un 12% un análogo no nucleosídico (rilpivirina). El 53% recibía un régimen que incluía tenofovir más ritonavir o cobicistat como potenciador.

De los 106 pacientes, el 95% (101) alcanzó RVS12, sin diferencias significativas entre los distintos genotipos. De los 19 pacientes con cirrosis compensada, el 100% alcanzó RVS12. De los pacientes que habían recibido tratamiento previo para el VHC, 30/31 (97%) alcanzaron RVS12. 12/103 (12%) de los pacientes presentaban al inicio del tratamiento mutaciones asociadas a resistencia de la NS5A, de los cuales, el 100% alcanzó RVS12.

Efecto de las variantes basales del VHC asociadas a resistencia (VAR) sobre el resultado del tratamiento.

Ensayos en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada

Se llevó a cabo un análisis para explorar la asociación entre las VAR de la NS5A basales preexistentes y el resultado del tratamiento en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada en tres ensayos clínicos de fase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2 y ASTRAL-3). En el análisis se incluyeron un total de 1.023 pacientes, de los cuales, 380 presentaban VHC con VAR de la NS5A basales. La tabla 10 muestra la RVS12 en los distintos genotipos en función de la presencia o no de estas VAR.

Las VAR basales no tuvieron una repercusión relevante sobre las tasas de RVS12 en los pacientes infectados por el VHC de genotipo 1, 2, 4, 5 y 6, como se resume en la tabla 10. Los pacientes infectados por el genotipo 3 con VAR de la NS5A Y93H en la situación basal tenían una tasa de RVS12 menor que los pacientes sin Y93H tras el tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas.

Tabla 10: RVS12 en pacientes con o sin VAR de la NS5A basales por genotipo del VHC (ensayos ASTRAL-1, ASTRAL-2 y ASTRAL-3)

	Eplusa 12 semanas.			
	Genotipo 1	Genotipo 3	Genotipos 2, 4, 5 o 6	Total
Con cualquier VAR de la NS5A basal	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Sin VAR de la NS5A basales	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Estudios en pacientes con cirrosis descompensada (clase B de CTP)

Se llevaron a cabo análisis para explorar la asociación entre las VAR de la NS5A basales preexistentes y el resultado del tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada en un ensayo de fase 3 (ASTRAL-4). En el análisis se incluyeron un total de 85 pacientes, de los cuales, 25 (29%) presentaban VHC con VAR de la NS5A basales.

La RVS12 en pacientes con o sin VAR de la NS5A basales en el grupo tratado con SOF/VEL + RBV durante 12 semanas para este ensayo se muestra en la tabla 11.

Tabla 11: RVS12 en pacientes con o sin VAR de la NS5A basales por genotipo del VHC (ensayo ASTRAL-4)

	Eplusa + RBV 12 semanas			
	Genotipo 1	Genotipo 3	Genotipos 2 o 4	Total
Con cualquier VAR de la NS5A basal	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Sin VAR de la NS5A basales	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

Estudios en pacientes que han fracasado a tratamiento previo con un régimen que incluye un inhibidor de NS5A

GSUS-342-1553 (10) es un estudio abierto, no comparativo, de un solo brazo en pacientes que han fracasado a un tratamiento previo con un régimen que incluía un inhibidor de NS5A (SOF/VEL durante 4 a 12 semanas) (Datos presentados en EASL 2016). Estos pacientes fueron retratados con la misma combinación (SOF/VEL) + RBV durante 24 semanas.

De los 69 pacientes tratados, el 97% (33/34) de los pacientes infectados con VHC genotipo 1, el 91% (13/14) de los pacientes infectados por VHC genotipo 2 y 76% (13/17) de los pacientes infectados con VHC genotipo 3 alcanzó RVS12.

Se llevó a cabo un análisis de los pacientes incluidos en los estudios ASTRAL para analizar el posible impacto que tenía la presencia de VAR de la NS5A sobre la RVS12. La prevalencia global de estas VAR de la NS5A en los estudios ASTRAL 1-3 fue del 36%. La tasa de RVS12 observada en estos pacientes con RAV

basales NS5A tratados con SOF/VEL 12 semanas fue de 97-100% en genotipo 1-2, 4-6 y del 88% en genotipo 3. Los resultados de este análisis se presentan en la tabla 12 a continuación (11).

Tabla 12. RVS12 en pacientes con y sin VAR NS5A, por genotipo (SOF/VEL 12 semanas, Estudios ASTRAL 1-3)

VAR NS5A basales	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6	Total
RVS12 en pacientes con VAR basal	97.3% (73/75)	100% (162/162)	88.4% (38/43)	100% (72/72)	100% (6/6)	100% (22/22)	98% (373/380)
RVS12 en pacientes sin VAR basal	100% (251/251)	100% (70/70)	100% (43/43)	100% (43/43)	100% (28/28)	100% (20/20)	99% (637/643)

Pacientes consumidores habituales de drogas

Se llevó a cabo un análisis de la RVS12 en aquellos pacientes incluidos en los estudios ASTRAL 1,2 y 3 que estaban en tratamiento con agonistas de opiáceos (metadona, buprenorfina) y que eran consumidores habituales de drogas. De los 1035 pacientes incluidos en estos estudios, 51 (5%) estaban siendo tratados con agonistas de opiáceos. En este análisis no observa un impacto en cuanto al cumplimiento, adherencia o RVS en estos pacientes (RVS12 96%) (12).

Seguridad

En total, se ha recogido la experiencia de seguridad en 2603 pacientes tratados en estudios fase I-III, incluyendo 1302 pacientes en los ensayos de fase 3 (ASTRAL 1-4)

En los estudios ASTRAL1-3, el perfil de seguridad fue similar entre los brazos de tratamiento activo (SOF/VEL) y el brazo placebo del estudio ASTRAL-1. En cuanto a la incidencia total de efectos adversos (EA) (79,4%-76,7%), los EA graves (2,2%-0%), los posiblemente relacionados con la medicación (50,2%-44,8%), la mortalidad (0,3%-0%) y las interrupciones del tratamiento (0,2%-1,7%). Los efectos adversos más frecuentemente notificados (>10%) fueron cefalea, fatiga y náuseas (aproximadamente 30%, 20% y 10%, respectivamente). En los estudios ASTRAL-2 y ASTRAL-3 el régimen SOF/RBV presentó mayor frecuencia tanto de efectos adversos, como de efectos adversos graves, con las mayores diferencias en la frecuencia de fatiga y anemia, 2 efectos adversos comunes de RBV. En pacientes con cirrosis descompensada (ASTRAL-4) se observó el mismo patrón de EA, aumentando la frecuencia de EA de grado 3 y 4, debido fundamentalmente a la gravedad de la enfermedad hepática que presentaban los pacientes.

La incidencia de efectos adversos cardíacos en los estudios ASTRAL 1-3 fue baja (<0,3%), incluyendo pacientes que recibían un agente betabloqueante o bloqueantes de canales de calcio, siendo similar la frecuencia de efectos adversos en estos pacientes que en aquellos que no recibían este tipo de medicamentos. Ningún paciente en los estudios ASTRAL 1-4 recibió amiodarona durante el periodo de estudio.

Se notificaron efectos adversos graves (EAG) en 23 pacientes de los estudios ASTRAL 1-3, ninguno de ellos relacionados con el fármaco. Dos pacientes con factores de riesgo cardiovasculares asociados sufrieron infarto agudo de miocardio En pacientes con enfermedad hepática descompensada (ASTRAL-4), los EAG notificados no se consideraron en relación con el fármaco de estudio; únicamente un paciente tratado con SOF/VEL 24 semanas experimentó un síndrome hepatorenal (grado 4), peritonitis (grado 3), sepsis (grado 4) e hipertensión (grado 4) a los 35 días de tratamiento que condujo a la interrupción del tratamiento. Posteriormente, este paciente recibió trasplante hepático y alcanzó SVR12. Se han reportado un total de 15 muertes, ninguna relacionada con la terapia.

Once pacientes interrumpieron el tratamiento, 9 en el estudio ASTRAL-4. En 2 casos se relacionó con la terapia: un caso de ansiedad grado 3 que se resolvió al día siguiente y el paciente del estudio ASTRAL-4 descrito anteriormente.

En pacientes con coinfección por el VHC/VIH, el perfil de efectos adversos fue similar al de pacientes mono infectados

No existen datos de seguridad en niños, embarazadas, madres lactantes ni trasplantados hepáticos.

Riesgo de reactivación de hepatitis B

Los datos disponibles muestran que existe un riesgo de reactivación del VHB en el contexto de cualquier tratamiento con AAD, si el paciente está coinfectado con el VHB y VHC. En general, en los casos notificados de reactivación del VHB, ésta ocurrió poco después de iniciarse el tratamiento con AAD, en relación con la rápida reducción de la carga viral del VHC característica del tratamiento con AAD. Aunque se han descrito en la literatura algunos casos graves e incluso mortales, la información disponible indica que la reactivación de la replicación del VHB puede ser moderada y sin consecuencias clínicas. Actualmente no se puede establecer la influencia del tipo de hepatitis C (genotipo, carga viral y estado histopatológico) sobre este riesgo. Es recomendable realizar serología frente a VHB antes del inicio del tratamiento con AAD en todos los pacientes candidatos a este tratamiento, así como en los actualmente en tratamiento. El seguimiento y tratamiento de los pacientes coinfectados con VHB y VHC deberá realizarse según las guías de práctica clínica actuales (13).

DISCUSIÓN

La evidencia de la eficacia y seguridad de SOF/VEL en el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos proviene de 4 ensayos clínicos pivotaes que incluyen un número adecuado de pacientes, lo que permite sacar conclusiones sólidas en las poblaciones estudiadas.

No se dispone de estudios en los que se compare la eficacia de manera directa con las pautas libres de interferón más eficaces disponibles en la actualidad. Únicamente en 2 estudios (ASTRAL-2 y ASTRAL-3) se establecen comparaciones frente a la pauta SOF+RBV, que ha demostrado ser subóptima para genotipo 3. En los estudios ASTRAL-1 y ASTRAL-4 la comparación de la eficacia se establece respecto a una tasa de respuesta del 85% y el 1% respectivamente. El estudio ASTRAL-1, placebo como comparador, lo que permite una evaluación adecuada del perfil de seguridad.

Los ensayos clínicos de fase III indican que la pauta de SOF/VEL durante 12 semanas es adecuada para la mayoría de los pacientes, independientemente del genotipo y de la presencia de cirrosis compensada u otros factores que influyen negativamente en la probabilidad de obtener RVS12. En general, la pauta de SOF/VEL sin RBV durante 12 semanas obtiene elevadas tasas de RVS (>95%) en todos los genotipos (1-6) y pacientes estudiados (desde F0 hasta cirrosis compensada, tanto en pacientes *naïve* como en no respondedores a interferón pegilado y RBV).

En base a los resultados de los ensayos clínicos, se ha considerado que la pauta de SOF/VEL durante 8 semanas no es suficiente para obtener tasas de RVS12 óptimas.

El estudio ASTRAL 3 es, con diferencia, el ensayo que más pacientes con genotipo 3 ha incluido hasta la fecha. En pacientes con infección por genotipo 3, la pauta de SOF/VEL sin RBV durante 12 semanas es adecuada para la mayoría de los pacientes; sin embargo, los pacientes con cirrosis compensada obtuvieron tasas de respuesta algo inferiores a las observadas en pacientes sin cirrosis (97% vs 91,3%). La presencia de otros factores que influyen negativamente en la RVS (variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A,

pacientes que habían fracasado a tratamiento previo y carga viral HCV \geq 800.000 IU/ml, también se asociaron a tasas de RVS12 ligeramente inferiores (Tabla 7). La presencia simultánea de algunos de estos factores indica que existe cierta interacción entre los mismos. La RVS12 en pacientes que han fracasado a un tratamiento previo y tienen cirrosis fue 89% (33/37). Teniendo en cuenta los resultados del ensayo ASTRAL 4, donde la adición de RBV incrementa las tasas de RVS en los pacientes con cirrosis descompensada y considerando que los pacientes con genotipo 3 que fracasen a terapias con AAD carecen de alternativas terapéuticas, la ficha técnica contempla la adición de RBV como una opción en pacientes con genotipo 3 y cirrosis compensada, aunque no se dispone de evidencia que lo haya evaluado.

En pacientes con cirrosis descompensada, a pesar de que el ensayo ASTRAL 4 no fue diseñado para comparar las distintas pautas de tratamiento, la adición de RBV a la pauta de 12 semanas parece incrementar la probabilidad de alcanzar RVS12 y minimiza el riesgo de recaída, por lo que esta es la pauta recomendada en este tipo de pacientes, independientemente del genotipo.

Los datos clínicos que respaldan la eficacia de SOF/VEL para el tratamiento de pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene otro inhibidor de NS5A son muy limitados. Se dispone de datos en 69 pacientes que habían fracasado a un tratamiento de entre 4 y 12 semanas con SOF/VEL y que fueron retratados con la misma combinación durante 24 semanas + RBV. Los resultados en este número reducido de pacientes indican que esta pauta podría ser adecuada, especialmente en genotipo 1 y 2, donde se alcanzan tasas de RVS de 97% y 91% respectivamente. En genotipo 3 la RVS alcanzada fue 76%. No obstante, de acuerdo a las VAR de la NS5A que suelen observarse en estos pacientes, la farmacología in vitro de VEL y los resultados del tratamiento con SOF/VEL en pacientes sin exposición previa a un inhibidor de la NS5A y con VAR de la NS5A basales incluidos en los ensayos ASTRAL, se puede contemplar el tratamiento con SOF/VEL + RBV durante 24 semanas para los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene un inhibidor de la NS5A, considerados de alto riesgo de progresión de la enfermedad y carecen de opciones de tratamiento alternativo.

Es destacable que, a pesar de estar autorizado en pacientes con cirrosis descompensada y trasplantados hepáticos, no hay evidencia del régimen SOF/VEL ni en pacientes cuya descompensación hepática es grado C de *Child Pugh*, ni en trasplantados hepáticos.

CONCLUSIÓN

El régimen SOF/VEL \pm RBV ha mostrado una elevada eficacia en pacientes con genotipo 1-6, tanto mono como coinfectados por VIH, con y sin cirrosis compensada y en pacientes con enfermedad hepática descompensada (clase B de CPT). En prácticamente todos los casos consigue tasas de RVS12 por encima del 90%, llegando a estar muy cerca del 100% en los subgrupos con características basales más favorables. Las tasas de RVS12 más bajas se han observado en pacientes con genotipo 3 y características basales desfavorables (variaciones asociadas a resistencia de la proteína NS5A, carga viral basal \geq 800.000 UI/ml, cirróticos y/o pretratados).

No existe evidencia del uso de SOF/VEL en pacientes con enfermedad hepática descompensada grado C de *Child Pugh* ni en trasplantados hepáticos ni en pacientes con insuficiencia renal grave.

El régimen SOF/VEL se considera seguro en las poblaciones estudiadas. En la población sin enfermedad hepática descompensada, SOF/VEL presentó una incidencia de EA sin diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo (79,4% vs. 76,7%) y pocos EA graves (2,2%). El perfil de seguridad resulta más desfavorable en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

SOF/VEL ± RBV durante 12 semanas puede considerarse una alternativa terapéutica a otras combinaciones de AAD en todos los genotipos, mono y coinfectados con VIH, con y sin cirrosis y en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

En aquellos pacientes que han fracasado al tratamiento con una pauta que contenga NS5A, es difícil establecer por el momento qué tratamientos y duración de los mismos en función de los distintos genotipos pueden ser más beneficiosos. Considerando que en este escenario las opciones disponibles son escasas y a pesar de las limitaciones de los datos clínicos disponibles, podría valorarse el uso de SOF/VEL + RBV durante 24 semanas en aquellos casos en los que el paciente, por su situación clínica, no sea posible esperar a que se disponga de los resultados de los nuevos estudios.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Epclusa® ha sido financiado en pacientes con genotipos 2 y 3.

En las situaciones financiadas para los medicamentos indicados en el tratamiento de la hepatitis C, la elección entre los mismos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2016. Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>
3. Ficha técnica Epclusa®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf
4. EMA/CHMP European Public Assessment Report: Epclusa®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004210/WC500211152.pdf
5. ASTRAL-1.: Jordan J. Feld, M.D., M.P.H., Ira M. Jacobson, M.D., Christophe Hézode, M.D., Tarik Asselah, M.D., Ph.D et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *Engl J Med* 373:2599, December 31, 2015
6. ASTRAL 2 y 3: Graham R. Foster, Ph.D., Nezam Afdhal, M.D., Stuart K. Roberts, M.D., Norbert Bräu, M.D., M.B.A., Edward J. Gane, M.D. et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:2608-2617
7. Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks Results in high SVR12 rates in Patients with negative predictors of response to treatment: an integrated analysis of efficacy from the ASTRAL-1, ASTRAL-2 and ASTRAL-3 studies. Kosh Agarwal et al. EASL 2016, Poster SAT-195.
8. ASTRAL 4: Michael P. Curry, M.D., Jacqueline G. O'Leary, M.D., M.P.H., Natalie Bzowej, M.D et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373:2618-2628.
9. ASTRAL 5: García del Toro M, Wyles D, Brau N, Kottlilil S, Daar E, Workowski K, Luetkemeyer A, et al. ASTRAL 5: Estudio Fase III de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas en pacientes coinfectados por VHC y VIH-1. II Congreso Nacional del Grupo de Estudio de las Hepatitis Víricas (GEHEP) de la SEIMC, Valencia, 29 Sept-1 Octubre, Poster P-78. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34(Espec Cong 2):36.
10. Gane EJ, Shiffman M, Etzkorn K, Morelli G, Stedman C, Davis MN, et al. Sofosbuvir/velpatasvir in combination with ribavirin for 24 weeks is effective retreatment for patients who failed prior NS5A-containing DAA regimens: results of the retreatment study. *J Hepatol* 2016;64:S147.
11. Resistance analysis in 1284 patients with genotype 1 to 6 hec infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase 3 astral-1, astral-2, astral-3 and astral-4 studies c. Hezodel et al. The international Liver Congress 2016. Poster THU-216.
12. Grebely et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials. *CID* 2016;63:1479-81.
13. Nota informativa AEMPS: Antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis c: evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis b y recurrencia de carcinoma hepatocelular (recomendaciones del comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia europeo-prac1). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/Ni-MUH_FV_17-antivirales.pdf



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha

**Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso en el
Ámbito Hospitalario de Euskadi**

**Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad
de Madrid**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Trasplante Hepático, la Asociación Española para el Estudio del Hígado, la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos, la Federación Española de Hemofilia y el Foro Español de Activistas en Tratamientos del VIH han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.