



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: Abordaje terapéutico en el Virus de la
Hepatitis C: ¿Simeprevir o Sofosbuvir?**

Autor: Cristina Mencías Castillejo
D.N.I.: 04852542 W
Tutor: Mario Fernández Román
Convocatoria: 20 Febrero 2015

Abordaje terapéutico en el virus de la hepatitis C: ¿Simeprevir o Sofosbuvir?

C.Mencías Castillejo

Universidad Complutense de Madrid, España.

Resumen

La prevalencia de personas infectadas con el Virus de la Hepatitis C (VHC) es de 140 millones en todo el mundo. La infección crónica además aumenta la probabilidad de aparición de cirrosis y carcinoma hepático. Se ha producido una gran evolución en el tratamiento farmacoterapéutico del VHC en los últimos años alcanzando tasas de curación mayores. Por este motivo el objetivo de esta revisión bibliográfica es definir cuál de los dos fármacos recientemente aprobados por la AEMPS, Simeprevir o Sofosbuvir, es más adecuado para el tratamiento Hepatitis C crónica en función del tipo de paciente. Para ello se realizaron dos búsquedas en la base de datos electrónica PubMed con las palabras clave “Hepatitis C”, “Simeprevir” y “Sofosbuvir”. De todos los artículos filtrados, un total de 18 EC cumplieron los criterios de inclusión. Los resultados se muestran mediante la variable principal, Respuesta Viral Sostenida, en función del tipo de paciente, duración del tratamiento y dosis. La conclusión

del estudio muestra que Sofosbuvir puede aportar mejores tasas de curación en los pacientes naïve con genotipo 1 del VHC, y en pacientes con genotipos 2 y 3, mientras que Simeprevir es adecuado para el tratamiento de pacientes con genotipo 1 pretratados, cirróticos o que no toleran una terapia basada en la administración de PegINF.

Palabras clave: Hepatitis C crónica; Sofosbuvir; Simeprevir.

Abstract

The prevalence of people infected with the Hepatitis C virus (HCV) is 140 million worldwide. Chronic infection also increases the probability of developing cirrhosis and liver carcinoma. There has been a great evolution in the pharmacotherapeutic treatment of HCV, reaching higher cure rates. Therefore the aim of this review is to define which of the two recently approved by the AEMPS, Sofosbuvir or Simeprevir, is more suitable for chronic Hepatitis C treatment, depending on the type of patient. For this, we carried out

a research in the electronic PubMed with the keywords "Hepatitis C", "Simeprevir" and "Sofosbuvir". Of all the filtered articles, a total of 18 EC met the inclusion criteria. The results are shown by the primary endpoint, Sustained Viral Response, depending on the type of patient, duration of treatment and dosage. The conclusion shows that Sofosbuvir can provide better cure rates in naïve patients with genotype 1 HCV, and in patients with genotypes 2 and 3, while Simeprevir is suitable for the treatment of patients with genotype 1 infection, cirrhosis or not tolerate a therapy based on PegINF.

Keywords: Chronic Hepatitis C; Sofosbuvir; Simeprevir.

Introducción

En todo el mundo existen alrededor de 140 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C. Las personas con infección crónica tienen además una probabilidad elevada de desarrollar cirrosis o carcinoma hepático y aproximadamente 400.000 personas mueren anualmente por enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis C.¹

El virus de la hepatitis C (VHC) se clasifica dentro de la familia Flaviridae y del género Hepacivirus.

Posee un diámetro aproximado de 50nm y una sola cadena de ARN en sentido positivo (5'-3'). Existen varios genotipos del VHC: en Europa y EEUU predomina el genotipo 1 seguido del 2 y 3, en África del Norte y Central es frecuente el 2 y 4, y en Asia el 2 y 6.

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 dos 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 las proteínas NS4B, cuya función no se comprende, NS5A, polimerasa dependiente de fosfoproteína, y NS5B, polimerasa de ARN dependiente. Esta última es la responsable de producir la hebra de ARN complementaria que servirá de molde para producir las hebras de ARN viral. Este podrá ser traducido o empaquetado y liberado mediante exocitosis para la formación de nuevas partículas virales.²

Es sorprendente la evolución que se ha llevado a cabo en el tratamiento de esta enfermedad en el último año, ya que el inicio del tratamiento en los años 80 consistía en monoterapia con interferon. Más tarde en los años 90 se modificó la terapia con el uso de interferon pegilado (PegINF), que puede ser alfa-2a o alfa-2b, y la adición de Ribavirina (RBV)³, ambos administrados durante 24-48 semanas. Con esta biterapia solo el 50% de los pacientes afectados con el genotipo 1 alcanzaban una Respuesta Viral Sostenida (RVS). En el 2011 apareció una línea de fármacos nueva: Boceprevir y Telaprevir, ambos inhibidores selectivos y reversibles de la proteasa NS3. Son utilizados para el tratamiento de pacientes infectados por VHC de genotipo 1, tanto no tratados previamente (naïve), como tratados con anterioridad. La terapia consiste en la combinación de PegINF y RBV con uno de los dos fármacos. Con esta triple terapia la tasa de RVS aumenta a un 73%⁴, y acorta la duración del tratamiento en algunos casos de 48 a 24 semanas. Sin embargo estos fármacos poseen perfiles toxicológicos que pueden llevar a suspender el tratamiento de algunos pacientes.

Por último, en el año 2014 se han aprobado dos nuevos fármacos:

Simeprevir (SMV), inhibidor del complejo proteasa de serina NS3/4A, y Sofosbuvir (SOF), inhibidor de NS5B. El primero vio aprobada su indicación por la AEMPS en marzo de 2014⁵ y fue comercializado a partir del 1 de agosto de 2014⁶. Sofosbuvir fue aprobado por la AEMPS mediante uso compasivo en enero de 2014⁷ y comenzó su financiación en España a partir del 1 de octubre de 2014 para el tratamiento de determinados grupos de pacientes⁸.

Estos nuevos fármacos pretenden mejorar las tasas de RVS en pacientes que poseen un perfil desfavorable, además de buscar terapias mejor toleradas libres de interferon.

Por ello el objetivo de este estudio es definir cuál de los dos fármacos, Simeprevir o Sofosbuvir, es el más óptimo para el tratamiento del VHC, a través de una revisión bibliográfica de ensayos clínicos recientes. Además observar sobre que genotipos y tipo de paciente se pueden utilizar y la combinación con fármacos que garanticen una mejor respuesta, incluyendo la terapia libre de interferon.

Material y métodos

Los artículos a partir de los cuales se realizó la revisión bibliográfica fueron hallados mediante una búsqueda en la base de datos electrónica PubMed.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Que el artículo publicado estuviese escrito en español o inglés y que el diseño del estudio fuese un ensayo clínico cuyos objetivos fuesen evaluar eficacia y seguridad de SOF y/o SMV frente a VHC.

Los criterios de exclusión fueron los que se explican a continuación: Se eliminaron del estudio las revisiones bibliográficas, estudios observacionales y estudios experimentales que no fuesen ensayos clínicos en fase II, III o IV. También aquellos en los que se medía su efectividad en pacientes coinfectados con el VIH y estudios en los cuales se analizaban otros fármacos junto con SOF y SMV como son el Telaprevir, Vedropevir, Tegobuvir, Ledipasvir y Daclastavir.

Se realizaron dos búsquedas en la base de datos: En la primera se introdujeron los términos "Hepatitis C" y "Sofosbuvir" y en la segunda los términos "Hepatitis C" y "Simeprevir".

En los artículos se analizó la eficacia mediante la tasa de RVS tanto en pacientes naïve como en pacientes

pretratados. Además se evaluaron en diferentes genotipos y en diversos tiempos de duración de tratamiento, aunque la variable principal, RVS, se midiese en la mayor parte de los estudios a las 12 semanas de tratamiento. En cuanto a la seguridad del tratamiento se analizaron los efectos adversos que aparecían con mayor frecuencia.

Resultados

A partir de la primera búsqueda con las palabras clave "Hepatitis C" y "Sofosbuvir" se filtraron 273 artículos, de los cuales 10 cumplieron los criterios de selección. En la segunda búsqueda con los términos "Hepatitis C" y "Simeprevir" se filtraron 152 artículos de los cuales 8 fueron incluidos en la revisión bibliográfica.

Simeprevir

Simeprevir es un inhibidor no covalente del complejo proteasa de serina NS3/4A cuya estructura es macrocíclica como se muestra en la figura 1. Su administración es por vía oral y se distribuye rápidamente por el hígado y tracto intestinal. La biodisponibilidad es de un 44% tras una sola toma y las concentraciones en plasma e hígado permanecen hasta 8

horas. Para prevenir resistencias a este fármaco debe administrarse en combinación con PegINF y Ribavirina⁹.

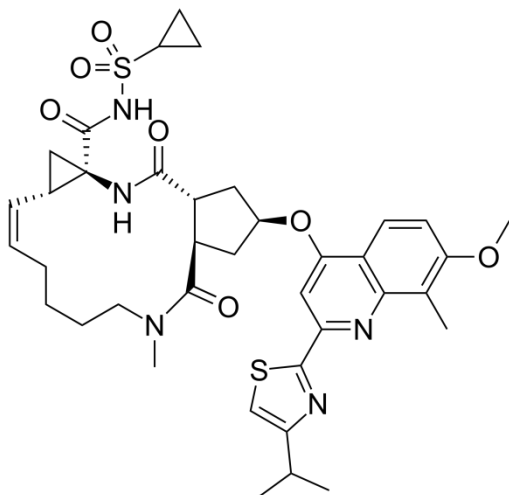


Figura 1. Estructura química de Simeprevir.¹⁰

Todos los ensayos clínicos seleccionados que estudiaban eficacia y seguridad de Simeprevir tenían en común que el fármaco en cuestión se administraba en triterapia con PegINF α -2a o α -2b. Además en todos ellos los pacientes incluidos poseían el genotipo 1 y fueron controlados con grupo placebo a excepción del estudio *Concerto* y *Dragon*. La variable principal medida es la RVS a varios tiempos, diferentes dosis de SMV y medida en diversos tipos de pacientes (naïve, pretratados, con diferentes grados de fibrosis, etc).

El estudio *Quest-1*, en fase III, aleatorizado y doble ciego, muestra tasas de RVS a las 12 semanas en dos

grupos: uno en tratamiento con SMV, PegINF α -2a y RBV, y otro con placebo, PegINF α -2a y RBV. En el primer grupo la tasa de RVS₁₂ fue del 80% (210 pacientes de un total de 264) frente a un 50% (65 pacientes de un total de 130) ($p < 0.0001$). Los efectos adversos provocaron el abandono del tratamiento en dos pacientes del grupo al cual se le administraba SMV ($< 1\%$) y en un paciente del grupo placebo ($< 1\%$). Los eventos adversos que aparecieron con mayor frecuencia se muestran a continuación en el grupo de SMV y grupo placebo respectivamente: fatiga (40% vs 38%), dolor de cabeza (31% vs 37%), anemia (16% vs 11%) y rash (27% vs 25%).¹¹

El estudio *Concerto* no fue controlado con grupo placebo. Fue un estudio en fase IV, abierto, multicéntrico en el cual se medían tasas de RVS a las 12 semanas de tratamiento con SMV (100mg), PegINF α -2b y RBV en diferentes tipos de pacientes: naïve, pacientes que han recaído y no respondedores a terapia con interferon. En los dos primeros grupos de pacientes se realizó un seguimiento de respuesta guiada durante 24-48 semanas con terapia de PegINF α -2b/RBV. La tasa de RVS₁₂ fue de un 91,7% en pacientes naïve, de un 100% en pacientes que habían recaído y de un 38,5% en no

respondedores. La mayoría de los efectos adversos que aparecían eran de severidad grado 1 o 2. Sin embargo, apareció neutropenia en un 6,3% de los sujetos.¹²

El ensayo en fase III *Quest-2*, era un ensayo doble ciego aleatorizado y controlado con grupo placebo. En él se medía la eficacia de SMV, PegINF α -2a/2b y RBV frente al tratamiento con placebo, PegINF α -2a/2b y RBV en pacientes naïve. Las tasas de RVS a las 12 semanas fueron de 81% (209/257) frente a 50% (67/34) respectivamente ($p < 0.0001$). La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos siendo de 96% frente a 97% en grupo placebo. Los eventos adversos más comunes fueron dolor de cabeza (37% vs 34%), fatiga (35% vs 39%), fiebre (30% vs 36%) y afecciones de tipo gripal (26% vs 25%). Apareció rash cutáneo en el 24% de los tratados con SMV y 11% en el grupo placebo. No hubo diferencias en la prevalencia de anemia (14% vs 16%).¹³

El ensayo *Aspire* en fase IIb aleatorizado y doble ciego se evaluó la eficacia y seguridad de SMV en pacientes que habían sido ya tratados con biterapia (PegINF/RBV). Entre ellos se incluían pacientes que no respondieron a la biterapia, respondedores parciales y aquellos que

habían recaído tras el tratamiento. Fueron asignados a distintos grupos en los cuales se midió RVS a las 24 semanas. En el grupo en el cual se administraba como terapia SMV (100-150mg/día) con PegINF α -2a y RBV la tasa de RVS₂₄ fue de 61-80% en comparación con 23% en el grupo al cual se le administraba placebo, PegINF α -2a y RBV ($p < 0.001$). Indicando primero la tasa de RVS en el grupo con SMV y después el grupo placebo, se muestran las diferentes tasas en función del tipo de sujeto: en pacientes no respondedores a biterapia la RVS₂₄ fue de 38-59% vs 19%; en respondedores parciales 48-86% vs 9%; y en recaídos 77%-89% vs 37%. En pacientes con cirrosis las tasas de RVS fueron inferiores aunque muy positivas frente al grupo placebo (61% vs 0%). Un 8,8% de pacientes abandonaron el tratamiento con SMV y un 4,5% el tratamiento con biterapia, sin embargo los efectos adversos fueron comparables en ambos grupos.¹⁴

El ensayo en fase III *Concerto-1* se basó en el tratamiento de pacientes naïve mayores de 70 años. Este estudio doble ciego controlado con placebo, muestra tasas de RVS a las 12 semanas en un grupo con SMV (100mg/día), PegINF α -2a y RBV. Este grupo siguió

con terapia de respuesta guiada con PegINF α -2a y RBV de 12 a 36 semanas. El grupo control consistía en la administración de placebo con PegINF α -2a y RBV por 12 semanas más biterapia por 36 semanas. El número de pacientes tratados fue de 183 cuya tasa de RVS₁₂ fue de 88,6% en el grupo SMV y de 61,7% en el grupo placebo ($p < 0.0001$). El 91,1% de los tratados con SMV acabaron el tratamiento a las 24 semanas. Un paciente del grupo SMV (0,8%) y dos (3,3%) del grupo placebo abandonaron el tratamiento y respectivamente las recaídas fueron de un 7,6% y un 30,0%. Los efectos adversos fueron comparables en ambos grupos.¹⁵

El ensayo *Promise* en fase III, incluye pacientes que han recaído tras una terapia previa, que tenían un grado de fibrosis F0-F4 según la escala METAVIR, siempre que se hubiera descartado la presencia de carcinoma hepático y coinfección con VIH. En el estudio, doble ciego y multicéntrico, se distribuyeron aleatoriamente 393 pacientes a un grupo con SMV (150mg/día), PegINF α -2a y RBV por 12 semanas seguido de 12 o 36 semanas con PegINF α -2a/RBV con terapia de respuesta guiada (TGR), o a un grupo placebo con PegINF α -2a/RBV por 12 semanas más 36 semanas de PegINF α -

2a/RBV. Un total de 260 participantes fueron tratados con SMV de los cuales la tasa de RVS fue de un 79,2%, frente a un 36,1% de los 133 asignados al grupo placebo ($p < 0.001$). Además la Respuesta Viral Rápida (RVR), es decir, la obtención de carga viral negativa en la semana 4 de tratamiento, apareció en un 86,5% en pacientes del grupo SMV. En pacientes con fibrosis y en ambos subgenotipos las tasas de RVS₁₂ fueron mayores en el grupo SMV, sin embargo se observó que la presencia de un polimorfismo Q80K estaba asociada con tasas de RVS₁₂ más bajas (46,7% en comparación con los no poseedores de polimorfismo que mostraron un 78,5%). La tasa de tratamiento que fracasaron fueron de 3,1% en el grupo de SMV y de 27,1% en el grupo placebo. Los efectos adversos más frecuentes en el grupo SMV fueron dolor de cabeza, fatiga y afecciones de tipo gripales (>35%). Los efectos secundarios graves fueron de un 1,2% y 2,3% en el grupo SMV y en el grupo placebo respectivamente.¹⁶

En el estudio *Dragon* se midió la eficacia de SMV en pacientes naïve. En este ensayo en fase IIb, abierto y comparativo sólo se analizaron pacientes con el subgenotipo 1b sin cirrosis. Se asignaron a diferentes grupos en los cuales las tasas de RVS se

midieron a las 24 semanas, de tal forma que la tasa de RVS₂₄ en el grupo tratado con SMV (100mg-150mg/día), PegINF y RBV fue de un 78%-92% en comparación con un 46% del grupo tratado con biterapia. Se realizó TGR de tal forma que los pacientes que no presentaban ARN-VHC <1,4 log 10UI/ml en la semana 4 y carga viral en las semanas 12,16 y 24 se mantenía el tratamiento con biterapia hasta la semana 48. En el grupo SMV presentaron RVR un 83-90% de los pacientes frente a un 8% del grupo con biterapia.¹⁷

Por último el ensayo *Pillar* en fase IIb y doble ciego, incluye 386 pacientes naïve a los cuales se distribuyó de manera aleatoria a distintos grupos: SMV (75 o 150mg/día) por 12 o 24 semanas o placebo, ambos grupos en combinación con PegIFN α -2a y RBV. Los participantes que fueron asignados al grupo de 12 semanas con SMV recibieron 12 semanas adicionales con biterapia. Además los pacientes que recibían SMV fueron controlados por RGT, de tal forma que se podía acortar la duración del tratamiento o por el contrario continuar hasta 48 semanas con biterapia. Este criterio no se aplicó

al grupo placebo, éstos fueron tratados las 48 semanas. La tasa de RVS₂₄ fue de un 74,7-86,1% en el grupo tratado con SMV y de un 64,9% en el grupo que recibía biterapia. Un total de 68,0-75,6% obtuvieron RVR en el grupo SMV, mientras que en el grupo placebo fue de un 5,2%. Se encontró que en el grupo al cual se le administraban 75mg de SMV durante 24 semanas, las tasas de RVS fueron más bajas para el genotipo 1a en comparación con el 1b (66,2% vs 88,9%). No sucedió lo mismo con dosis de SMV de 150mg (82,4% vs 83,8%). Las tasas de RVS en el grupo placebo fueron de un 66,7% para el genotipo 1a y un 63,8% para el genotipo 1b. En pacientes con grados de fibrosis el tratamiento con SMV aumentó las tasas de RVS, siendo de un 81,7-84,6% (75 y 150 mg respectivamente) frente al grupo placebo que fue de un 64,3%. Los pacientes que poseían el polimorfismo Q80K obtuvieron tasas de RVS de un 66,7% con 150mg de SMV y un 55% con 75mg de SMV. Sin embargo los no poseedores del polimorfismo obtuvieron una tasa de RVS de 85,5% y 70,6% respectivamente.¹⁸

Tabla 1. Tasas de RVS globales independientes de la duración del tratamiento, del tipo de paciente y de la dosis de SMV.

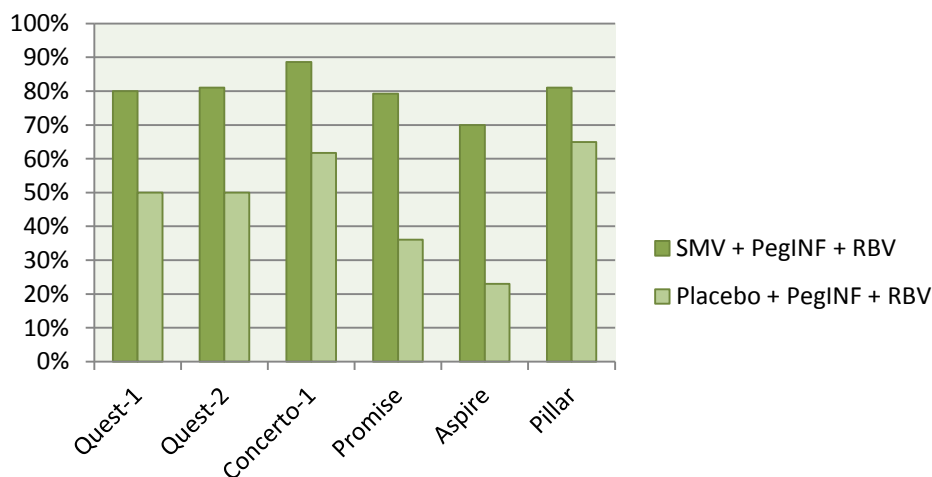
Estudio	SMV + PegINF + RBV	Placebo + PegINF + RBV
Quest-1	80%	50%
Quest-2	81%	50%
Concerto-1	88,6%	61,7%
Promise	79,2%	36,1%
Aspire	61-80%	23%
Pillar	74,1-86,1%	64,9%

Tabla 2. Tasas de RVS en pacientes con triple terapia (SMV/PegINF/RBV) en función de la duración del tratamiento (12 semanas y 24 semanas)

Estudio	RVS₁₂	Estudio	RVS₂₄
Quest-1	80%	Dragon	78-92%
Quest-2	81%	Aspire	61-80%
Concerto-1	88,6%	Pillar	74,1-86,1%
Promise	79,2%		

Tabla 3. Tasas de RVS en pacientes con triple terapia (SMV/PegINF/RBV) en función de la respuesta previa del paciente a la biterapia (PegINF/RBV).

Estudio	Naïve	Respondedores parciales	No respondedores	Tras recaída
Quest-1	80%	----	----	----
Concerto	91,7%	----	38,5%	100%
Quest-2	81%	----	----	----
Concerto-1	88,6%	----	----	----
Promise	----	----	----	79,2%
Dragon	78-92%	----	----	----
Aspire	----	48-86%	38-59%	77-89%
Pillar	74,1-86,1%	----	----	----



Sofosbuvir

Es un profarmaco análogo de nucleótido, que se transforma en el interior de los hepatocitos en su forma activa, provocando la terminación del genoma viral mediante la inhibición selectiva de la polimerasa NS5B. Por su estructura, que se observa en la figura 2, mimetiza la disposición del sustrato de la NS5B polimerasa, de tal forma que se incorpora a la cadena de ARN en crecimiento provocando su terminación.

¹⁹ Se administra por vía oral una vez al día, ya que su metabolito posee una vida media de más de 17,8 horas. Es eliminado por el hígado, por lo que no necesita ajuste de dosis en pacientes cuya filtración glomerular esté disminuida. Además no posee interacciones con otros fármacos por no ser metabolizado por el CYP450 3A/4.

²⁰

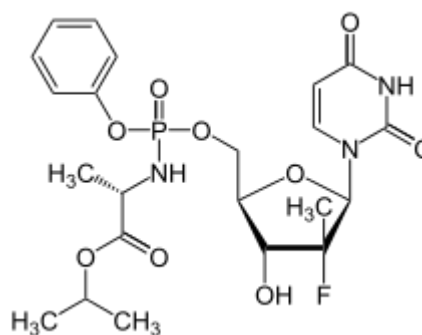


Figura 2. Estructura química de Sofosbuvir.²¹

Los estudios incluidos en la revisión a cerca de Sofosbuvir tienen como objetivo principal observar la eficacia o seguridad de esta fármaco en diversos tipos de pacientes (diferentes genotipos, cirróticos y no cirróticos, naïve o pretratados) y a diferentes dosis y combinaciones de fármacos, entre la que se encuentra la terapia libre de interferon.

El ensayo clínico en fase II, *Atomic*, fue un estudio aleatorizado y multicéntrico en el cual los participantes

eran pacientes naïve, no cirróticos que poseían los genotipos del VHC 1, 4 y 6. Un total de 316 pacientes con el genotipo 1, 11 del genotipo 4 y 5 del genotipo 6, fueron asignados a tres cohortes. El tratamiento administrado consistía en SOF (400mg), PegINF y RBV, durante 12 o 24 semanas. En la cohorte A se realizó terapia guiada por respuesta, de tal forma que los pacientes que alcanzaban Respuesta Viral Rápida (RVR), es decir, carga viral indetectable en la semana 4, finalizaban el tratamiento en la semana 12. Los resultados de efectividad se muestran en la tabla 4. Un total de 7 pacientes recayeron tras el tratamiento, todos ellos poseían el genotipo 1. Los efectos adversos más frecuentes que provocaron el abandono del tratamiento fueron anemia y neutropenia, que fueron asociados a la administración de PegINF y RBV.²²

En el estudio *Lawitz* et al. en fase II, aleatorizado y doble ciego, se incluyeron pacientes naïve no cirróticos con los genotipos 1, 2 y 3. El objetivo principal del estudio era el análisis de la tolerabilidad y seguridad de SOF, de tal forma que se observó que los efectos adversos más comunes eran fatiga, dolor de cabeza y náuseas, todos ellos asociados a la utilización de utilización de PegIFN α -2a y RBV. Un total de 8 pacientes abandonaron el tratamiento debido a los efectos adversos, de los cuales dos recibían 200mg de SOF, tres 400mg de SOF y tres placebo. Como objetivo secundario analizaron la eficacia, cuyos resultados se muestran en la tabla 5.²³

Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio *Atomic*.

Cohorte	A	B	C
n	52	109	155
RVS12	90%	93%	91%
RVS24 (Genotipo 1)	89%	89%	87%
RVS24 (Genotipo 4)	---	82%	---
RVS24 (Genotipo 6)	---	100%	---
Abandono del tratamiento	6%	14%	2%

Tabla 5. Resultados de eficacia en el estudio <i>Lawitz E et al.</i>			
	Genotipo 1 (n=122)		Genotipo 2,3 (n=25)
	SOF	SOF	Placebo/PegINF/RBV
	200mg/PegINF/RBV	400mg/PegINF/RBV	12 semanas + 24
	12 semanas + 36	12 semanas + 36	semanas de
	semanas de	semanas de	PegINF/RBV (TGR)
	PegINF/RBV (TGR)	PegINF/RBV (TGR)	SOF
	400mg/PegINF/RBV	12 semanas	400mg/PegINF/RBV
RVS12	90%	91%	58%
RVS24	85%	89%	58%

Otro estudio realizado por *Rodriguez-Torres M et al.* consistía en un ensayo doble ciego en el que se incluían 64 pacientes naïve con el genotipo 1, a los cuales se le administraba SOF a diferentes dosis (100, 200 o 400 mg al día) o placebo más PegINF y RBV durante 28 días seguido de 44 semanas sólo con PegINF y RBV. Se obtuvieron tasas de RVR en un 88-94% de los pacientes tratados con SOF y un 21% en los pacientes del grupo placebo. Las tasas de RVS24 fueron de 56%, 83% y 80% para las dosis de SOF 100, 200 y 400 mg respectivamente. En el grupo placebo la tasa de RVS24 fue de un 43%. Además se observó que las recaídas fueron mayores en el grupo al cual se le administraba una dosis de 100mg de SOF en comparación con las dosis de 200 y 400mg. Los efectos adversos que

se encontraron con mayor frecuencia fueron fatiga y nauseas.²⁴

En otro ensayo en fase II participaron pacientes con el genotipo 2 y 3 que ya habían recibido terapia previa basada en PegINF y RBV, pero que habían fracasado. Este estudio abierto, no aleatorizado y no controlado se basa en la administración de 400 mg/día de SOF, PegINF y RBV por 12 semanas. Del total de pacientes incluidos un 49% poseían el genotipo 2 y un 51% el genotipo 3, además un 55% presentaban cirrosis. Respecto a los resultados un 100% de los pacientes con genotipo 2 y un 91% de los pacientes con genotipo 3 obtuvieron RVR a la semana 4. La proporción total de pacientes que obtuvieron RVS12 fue de un 89%, mientras que para el genotipo2 fue de un 96% y de un 83% para el genotipo 3. En algunos pacientes apareció anemia y neutropenia.²⁵

El estudio de *Masao Omata et al.* consistía en un ensayo abierto en fase III, cuyos participantes poseen el genotipo 2 del VHC. Algunos de ellos eran pacientes naïve (90), mientras que otros fueron previamente tratados (63), entre todos existía un 11% que padecía cirrosis. En cuanto a la eficacia del tratamiento basado en la administración de SOF/RBV, un 97% de pacientes presentaron RVS12. En función del tipo de paciente la RVS12 variaba como se muestra en la tabla 6.

Cinco pacientes en total tuvieron una recaída tras la terapia, de los cuales dos eran pacientes naïve y tres eran pacientes que previamente habían sido tratados. En cuanto a los efectos adversos un 73% tuvo al menos un efecto adverso, de los cuales el más común fue nasofaringitis, seguido de anemia y dolor de cabeza. Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento por la aparición de efectos adversos, sólo un 14% tuvo que modificar su tratamiento por la aparición de efectos secundarios.²⁶

El ensayo *Edward J.Gane et al.* estudia la eficacia y seguridad de SOF durante 12 semanas en pacientes con genotipos 2 o 3 sin cirrosis. Estos fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos en los cuales se recibía SOF (400mg/día) con RBV (grupo 1), y además en los grupos 2, 3 y 4 recibían PegINF α -2a durante 4, 8 y 12 semanas respectivamente. También se añadieron dos grupos adicionales con pacientes que no habían sido tratados previamente. En el primer grupo se administró SOF (400mg/día) en monoterapia, mientras que en el segundo grupo se administró triterapia (SOF/PegINF/RBV). Adicionalmente se incluyeron 35 pacientes con el genotipo 1 que no habían respondido a tratamiento previo con PegINF y RBV. El 100% de los pacientes con genotipos 2 y 3 (n=40) que tomaron SOF y RBV por 12 semanas obtuvieron RVS. De igual modo, el 100% de los pacientes que tomaron SOF y RBV con 8 semanas de PegINF (n=10) obtuvieron una RVS. En el grupo cuya terapia era únicamente SOF (n=10) seis alcanzaron

Tabla 6. Resultados efectividad en el estudio Masao Omata et al.

	Pacientes naïve		Pacientes previamente tratados	
	Sin cirrosis (n=82)	Con cirrosis (n=8)	Sin cirrosis (n=9)	Con cirrosis (n=17)
RVS12	97%	100%	89%	94%

RVS, de los cuales dos pacientes con genotipo 3 recayeron en la enfermedad a la segunda semana tras la terapia, y otros dos con genotipo 2 recayeron a la semana 4 después del tratamiento. Los efectos adversos que aparecieron con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza, fatiga, insomnio, náusea, rash y anemia.²⁷

El estudio *Valence* (Zeuzem *et al.*) es un ensayo clínico en fase III multicéntrico y aleatorizado que incluye un total de 91 pacientes con el genotipo 2 y 328 con el genotipo 3 del VHC. De todos ellos aproximadamente un 20% podía tener cirrosis. Los participantes fueron asignados de manera estratificada según eran pacientes naïve o previamente tratados a dos grupos, el primero al cual se le administraba SOF (400mg/día) y RBV o un grupo control al cual se le administraba placebo durante 12 semanas. Posteriormente se obtuvieron los resultados de un estudio,

Fusion, que indicaba que los pacientes cuyo genotipo era el 3 podían beneficiarse aún más del tratamiento si se extendía 12 semanas más, de tal forma que su tratamiento tendría una duración de 24 semanas. En relación a la eficacia, un 99% de los pacientes que estaban en el grupo SOF obtuvieron RVR a la semana 4, mientras que ninguno de los pacientes del grupo placebo alcanzó RVR. La tasa de RVS12 fue de un 93% para los pacientes con genotipo 2, mientras que la tasa de RVS24 para el genotipo 3 fue de un 98%. Según las características del paciente se muestra en la tabla 7 la RVS 12 o 24 según corresponda para el genotipo 2 o 3 respectivamente.²⁸

Tabla 7. Resultados de efectividad en el estudio Valence.

	Pacientes naïve				Pacientes pretratados			
	Cirróticos		No cirróticos		Cirróticos		No cirróticos	
	Genotipo2	Genotipo3	Genotipo2	Genotipo3	Genotipo2	Genotipo3	Genotipo2	Genotipo3
RVS	100%	92%	97%	93%	88%	60%	91%	85%

El estudio de *Osinusi et al.* es un ensayo clínico en fase IIa, aleatorizado y abierto en el cual 60 pacientes naïve con el genotipo 1 del VHC son tratados con SOF y RBV durante 24 semanas. Los pacientes que poseían fibrosis moderada eran tratados con SOF (400mg/día) y RBV a dosis bajas, sin ajuste de dosis por peso. Otros pacientes con grados mayores de fibrosis tenían como terapia SOF (400mg/día) y RBV cuya dosis estaba ajustada por el peso del paciente. Un 68% de los pacientes a los que se le administraba RBV ajustada al peso obtuvieron RVS, mientras que un 48% de pacientes a los cuales se les administraba RBV a dosis bajas obtuvieron RVS. Respecto a la seguridad, los efectos adversos más observados fueron el dolor de cabeza, anemia, fatiga y náuseas. En los pacientes en los cuales la dosis de RBV era mayor, es decir, ajustada al peso, la anemia aparecía con mayor incidencia.²⁹

El ensayo de *Michael P. Curry et al.* consiste en el estudio de la eficacia de SOF junto con RBV frente a las recaídas de infección de VHC tras un trasplante hepático. Es un estudio abierto en fase II cuyos participantes poseen cualquiera de los genotipos de VHC existentes, pero que han fracasado en un tratamiento previo y se

encuentran en lista de espera para trasplante hepático. El estudio se divide en dos fases: la primera consiste en el tratamiento durante 24 semanas con SOF (400mg/día) y RBV antes del trasplante hepático, la segunda etapa se basa en la medida de la respuesta virológica tras 12 semanas desde la fecha del trasplante. En cuanto a la eficacia de SOF un 93% (n=58) obtuvieron RVR a la semana 4. De los 46 pacientes que fueron trasplantados 43 tenían una RVS en el momento del trasplante, a partir de ellos se midieron las tasas de RVS a las 12 semanas post-trasplante (pTVR12) que fueron de un 70%. Diez de los pacientes restantes recayeron en la enfermedad y 3 murieron tras el trasplante.³⁰

Sofosbuvir y Simeprevir en combinación.

El estudio *Cosmos* es un ensayo clínico en fase IIa, abierto y aleatorizado, en el cual se evalúa la eficacia y seguridad de una terapia basada en la combinación Sofosbuvir y Simeprevir con o sin RBV, en pacientes con el genotipo 1 que no respondieron bien a la terapia con PegINF. Se dividieron los participantes en dos cohortes: no respondedores a una terapia previa con PegINF con grados

de fibrosis según escala METAVIR F0-F2 (80 pacientes), y no respondedores o pacientes naïve con grados de fibrosis según escala METAVIR F3-F4 (87 pacientes). Se asignaron aleatoriamente a cuatro grupos, en los cuales se administraban 150mg SMV y 400mg SOF por 24 semanas con (Grupo 1) o sin RBV (Grupo 2), o bien a las 12 semanas con (Grupo 3) o sin RBV (Grupo 4). En la cohorte 1 se obtuvo una RVS12 del 92%, mientras que en la cohorte 2 fue de un 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 a las 12 semanas que se muestran en la tabla 8.

En el grupo al que se le administraba RBV hubo recaída en dos pacientes tras el tratamiento. No apareció resistencia a SOF y sólo en un caso apareció en SMV. En el grupo en el que se administró RBV hubo tres recaídas 8 semanas tras el tratamiento.

31

Discusión

Todos los ensayos que cumplieron los criterios de selección y se centraban en el estudio de Simeprevir se basaban en el tratamiento del fármaco en cuestión con PegINF y RBV en pacientes con genotipo 1 del VHC. Por este motivo sólo se ha realizado un análisis comparativo con los dos fármacos, SMV y SOF, en los pacientes con genotipo 1. En pacientes naïve con el genotipo 1 se muestran mayores tasas de RVS con SOF (400mg/día) en combinación con PegINF y RBV durante 12 semanas como se exponen en los ensayos *ATOMIC* y *Lawitz et al.* en los cuales las tasas de RVS son de 91-93% frente a 74-90% en triterapia con SMV (ensayos *Dragon*, *Pillar Concerto-1* y *Quest-1*). En aquellos pacientes que han sido tratados con anterioridad y han recaído en la enfermedad, las tasas de RVS que aparecen son mayores en terapia con SMV (150mg/día) junto con PegINF y RBV durante 12 semanas, siendo estos

Tabla 8. Resultados de efectividad del estudio COSMOS.

	150mgSMV + 400mgSOF + RBV	150mgSMV + 400mgSOF
RVS12 Cohorte 1 (n=80)	96%	93%
RVS12 Cohorte 2 (n=87)	93%	93-100%

valores de 77-100% (*Aspire, Promise y Concerto*). Sin embargo en todos los estudios con SOF cuyos participantes poseían el genotipo 1 no se incluían pacientes pretratados. En cuanto a los pacientes con genotipo 1 cirróticos que son tratados con SMV/PegINF/RBV, las tasas de RVS que aparecen son menores, 61-84% (*Aspire, Pillar y Promise*), pero aún así sería tratamiento de elección teniendo en cuenta que los ensayos realizados con SOF que incluyen pacientes cirróticos (*Osinusi et al.*) muestran unas tasas de RVS de 68% a las 24 semanas de tratamiento en lugar de a las 12 semanas. También se debe tener en cuenta que la presencia del polimorfismo Q80K se asocia con menores tasas de RVS en tratamiento con SMV, por lo que habría que contemplar la opción de comprobar previamente la presencia o ausencia del mismo en el paciente. Por último, los pacientes con genotipo 1 que no toleran terapias basadas en la administración de PegINF poseen alternativas como la administración de SOF/RBV o preferiblemente la administración conjunta de SOF y SMV, ya que muestra unas tasas de RVS muy esperanzadoras, siendo estas de un 93-100% (*Cosmos*). Esta última biterapia supone un gran avance para aquellos pacientes cuyas tasas de curación se ven

disminuidas por haber fracasado a la opción terapéutica estándar.

En cuanto al resto de genotipos la terapia más idónea se basa en la administración de SOF (400mg/día) con RBV y PegINF. Concretamente en los pacientes con genotipo 2 la duración del tratamiento serían 12 semanas con SOF más una terapia de respuesta guiada con PegINF/RBV. Sin embargo para el genotipo 3 se observa una disminución en la efectividad del tratamiento a las 12 semanas, mientras que ésta se recupera prolongando la terapia a 24 semanas. Para aquellos pacientes que no toleren la administración de PegINF la terapia de SOF/RBV muestra datos de efectividad muy elevados siendo la tasa de RVS de un 91-97% en pacientes con genotipos 2 o 3 no cirróticos y 85-100% en pacientes cirróticos (*Valence*). Observando estos datos podemos pensar que la terapia basada en el PegINF es un error, no obstante, las recaídas tras la terapia son mayores cuando sólo se administra SOF/RBV. Los únicos pacientes que poseían los genotipos 4 y 6 se incluían en el ensayo en fase II *Atomic* en el que se muestran datos respecto a la efectividad del tratamiento con SOF (400mg/día) con PegINF y RBV. Éstos son positivos, ya que muestran tasas de RVS de un 82% para el genotipo 4 y 100% para el genotipo

6, pero no son datos concluyentes debido al bajo número de la muestra que se incluye en el ensayo.

Bibliografía

1. OMS – Organización Mundial de la Salud. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs/64/es/
2. PAM – Panorama Actual del Medicamento. Publicación del consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. 377 Vol. 38 Octubre 2014 (821-928).
3. John N Gaetano. Benefit-risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: focus on simeprevir and sofosbuvir.
4. R. Jiménez Galán, Á. Albacete Ramírez, P. Monje Agudo, Y. Borrego Izquierdo, R. Morillo Verdugo. Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C.
5. AEMPS – Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Boletín mensual: www.aemps.es
6. Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios de la Generalitat Valenciana. Disponible en: <http://www.san.gva.es/web/dgfps>
7. AEMPS – Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: www.AEMPS.gob.es/informa/notasInforma
8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: www.msssi.gob.es
9. Tatsuo Kanda, Shingo Nakamoto, Shuang Wu, Osamu Yokosuka. New treatments for genotype I chronic hepatitis C – focus on simeprevir.
10. Agnes Cha, PharmD, AAHIVP, BCACP, Aliaksandr Budovich, PharmD. Sofosbuvir: A new oral once-daily agent for the treatment of Hepatitis C Virus infection.
11. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
12. Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsunami H, et al. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study.
13. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with

- chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.
14. Zeum S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW et al. Simeprevir Increases Rate of Sustained Virologic Response Among Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype -1 Infection: A Phase IIb Trial. *Gastroenterology*. 2013 Nov.1;
 15. Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial.
 16. Xavier Forns, Eric Lawitz, Stefan Zeuzem, Ed Gane, Jean Pierre Bronowicki, Pietro Andreone, et al. Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669-1679;
 17. Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *J Gastroenterol*. 2013;
 18. Michael W.Frieg, Maria Buti, Gregory J.Dore, Robert Flisiak, Peter Ferenci, Ira Jacobson, et al. Once-Daily Simeprevir (TMC435) With Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Genotype 1 Hepatitis C: The Randomized PILLAR Study. *Hepatology*. 2013 December; 58(6): 1918-1929. Doi:10.1002/hep.26641.
 19. Agnes Cha, PharmD, AAHIVP, BCACP, Aliaksandr Budovich, PharmD. Sofosbuvir: A new oral once-daily agent for the treatment of Hepatitis C Virus infection.
 20. Zeid Kayali, Warren N Schmidt. Finally sofosbuvir: an oral anti-HCV drug with wide performance capability.
 21. Agnes Cha, PharmD, AAHIVP, BCACP, Aliaksandr Budovich, PharmD. Sofosbuvir: A new oral once-daily agent for the treatment of Hepatitis C Virus infection.
 22. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis Mn, DeMicco M et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre

- phase 2 trial. *Lancet*. 2013;381(9883):2100-7.
23. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, Afdhal et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1,2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13 (5); 401-8.
 24. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, McHutchison JG, et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial.
 25. Lawitz E, Poordad F, Brainard D, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 cirrhosis.
 26. Masao Omata, Shuhei Nishiguchi, Yoshiyuki Ueno, Hitoshi Mochizuki, Namiki Izumi, Fusao Ikeda, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *Journal of Viral Hepatitis*, 2014, 21, 762-768;
 27. Edward J. Gane, M.D., Catherine A. Stedman, M.B., Ch.B., Ph.D, et al. Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C. *The New England Journal of Medicine* 2013; 368:34-44.
 28. Younossi ZM, Stepanova M, Zeuzem S, Dusheiko G, Esteban R, Hezode C, et al. Patient-reported outcomes assessment in chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin: the VALENCE study.
 29. Anuoluwapo Osinusi, M.D., M.P.H., Eric G. Meissner, M.D., Ph.D., et al. Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin for treatment of Hepatitis C Genotype-1 in an Inner City Population: Virus and Host Factors that Predict Relapse: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2013 August 28; 310 (8): 804-811.
 30. Michael P.Curry, Xavier Forns, Raymond T. Chung, Norah A. Terrault, Robert Brown Jr, et al. Sofosbuvir and Ribavirin Prevent Recurrence of HCV Infection After Liver Transplantation: An open-Label Study. *Gastroenterology* 2015; 148:100-107;
 31. 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-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014 Jul 26.