

Sofosbuvir para infección crónica por virus de Hepatitis C previamente no tratada

Gonzalo Pérez D.¹, Roberto Candia B.^{1,2}, Francisco Barrera M.^{1,2} y Alejandro Soza R.^{1,2}

Sofosbuvir for previously untreated chronic Hepatitis C infection

Pregunta clínica: ¿En pacientes con infección crónica por VHC previamente no tratados, el uso de sofosbuvir, comparado con las terapias estándar, puede lograr una respuesta viral sostenida?

Para responder la pregunta clínica se revisará el siguiente artículo: Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodríguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. *Sofosbuvir for previously untreated chronic Hepatitis C infection. N Engl J Med* 2013; 368: 1878-87¹.

Contexto

El virus de la hepatitis C (VHC) es una importante causa de mortalidad y de trasplante hepático debido a cirrosis hepática o hepatocarcinoma. Existen alrededor de 180 millones de personas infectadas en todo el mundo².

Para pacientes infectados por VHC genotipo 1, las terapias estándar más generalizadas apuntan al uso de un inhibidor de proteasa por 12 a 48 semanas combinado con el uso de peginterferón alfa-2α (PEG) y Ribavirina (RBV) por 24 a 48 semanas^{3,4}. Para los genotipos 2 y 3 la terapia recomendada se basa principalmente en el uso de PEG-RBV². El objetivo que se persigue con estos tratamientos es lograr la erradicación del virus, al lograr una respuesta viral sostenida (RVS)⁵.

Debido a los numerosos efectos adversos y contraindicaciones de los esquemas actuales, a los que se añade la rápida resistencia viral a los inhibidores de proteasa, se han seguido desarrollando nuevas terapias.

El sofosbuvir (SOF) es un análogo de nucleótido inhibidor de la polimerasa del VHC NS5B. Esta polimerasa facilita la replicación del ARN durante la fase de replicación del VHC⁶. Ha sido probado en estudios fase 2, logrando una buena respuesta y sin aparición de resistencia⁷.

Este artículo incluye los resultados de dos estudios fase 3, "NEUTRINO" y "FISSION", éste último randomizado. En ambos se evalúan la eficacia y seguridad de SOF en pacientes con infección crónica por VHC no tratados previamente. En esta sección

se evaluarán críticamente los resultados del estudio randomizado FISSION.

Metodología

Pacientes

En el estudio FISSION se randomizaron 527 pacientes, de los cuales 499 recibieron tratamiento. Fueron reclutados de 97 centros en EE.UU., Australia, Nueva Zelanda, Italia, Suecia y Holanda. En la Tabla 1 se especifican los criterios de inclusión y exclusión.

Grupo de comparación

Se comparó el uso de SOF + RBV (grupo intervención) por 12 semanas *versus* PEG + RBV por 24 semanas (grupo control).

Intervención

En el grupo intervención se utilizó SOF en dosis de 400 mg vía oral 1 vez al día y RBV en dosis ajustada por peso (1.000 mg/día en pacientes < 75 kg y 1.200 mg en pacientes ≥ 75 kg). En el grupo control se utilizó RBV en dosis de 800 mg/día y PEG alfa 2α administrado en dosis de 180 µg semanal subcutáneo.

Outcomes

El *outcome* principal es demostrar no inferioridad en la obtención de una respuesta viral sostenida (RVS), definida como niveles de ARN VHC menores que el límite inferior de cuantificación (25 UI/mL), a las 12 semanas de finalizado el tratamiento. Se demostraría no-inferioridad si el límite inferior del intervalo de confianza 95% para la diferencia en proporciones entre los dos grupos (SOF + RBV menos PEG + RBV) para RVS fuera > -15%.

Se controlaron también parámetros generales de laboratorio, niveles séricos de ARN VHC, tipificación de genotipo e IL28B. En pacientes sin respuesta adecuada a SOF se hizo estudio de resistencia viral.

Evaluación de la validez interna

- **Diseño del estudio:** Estudio randomizado, no ciego, con diseño de no-inferioridad.

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Agradecimientos: El artículo está parcialmente financiado por proyecto Fondecyt N° 1130357 (AS).

Recibido: 16 de febrero de 2014
Aceptado: 25 de febrero de 2014

Correspondencia a:

Dr. Alejandro Soza Ried
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367, Santiago.
Teléfono: [+56 2] 23543820
E-mail: asoza@med.puc.cl

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión estudio FISSION

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad 18 años o más	Coinfección por virus de hepatitis B o VIH
Niveles de ARN VHC al menos de 10.000 UI/mL	Antecedente de daño hepático crónico de otra etiología (no relacionada con VHC)
genotipos VHC 2 ó 3 que no hubieran recibido tratamiento previo para VHC, IMC $\geq$ 18.	Descompensación de daño hepático
	Otra enfermedad grave o descompensada
	Abuso de sustancias activo
	Embarazo
	Anormalidades de laboratorio:
	Recuento de neutrófilos < 1.500 células/mm ³
	Hemoglobina < 11 g/dL en mujeres o < 12 g/dL en hombres
	Recuento de neutrófilos < 90.000 células/mm ³
	Creatinina $\geq 1,5$ valor superior normal <i>clearance</i> de creatinina < 60 ml/min/1,73m ²
	ALT o AST $\geq 1,5$ veces valor superior normal
*Se aceptaron pacientes con cirrosis Child A, hasta 20% del total de pacientes	Bilirrubina total $\geq 1,5$ veces el valor superior normal
	Albúmina $\leq 3,2$ g/dL

- **Escenario:** Pacientes enrolados de 97 centros de EE.UU., Nueva Zelanda, Italia, Suecia y Holanda.
- **Aleatorización (randomización):** Se realizó randomización central en razón 1:1 entre los grupos intervención y control, estratificada según genotipo de VHC (2 ó 3), niveles de ARN VHC ($< 6 \log_{10}$ UI/mL ó $\geq 6 \log_{10}$ UI/mL) y presencia/ausencia de cirrosis. Los pacientes fueron enrolados según genotipo (2 ó 3) en razón 1:3 aproximadamente.
- **Grupos similares en relación a variables conocidas:** Sí. Se midieron variables demográficas (sexo, edad, raza), de laboratorio y presencia/ausencia de cirrosis. No hubo diferencias significativas en ambos grupos.
- **Ciego:** No se describe ciego de ninguno de los participantes del estudio.
- **Tipo de análisis de resultados:** Análisis por protocolo, con seguimiento completo de pacientes.
- **Seguimiento:** Completo, programado por 12 semanas de finalizado el tratamiento.

- **Interrumpido precozmente por beneficio:** No.
- **Rol de fuente de financiamiento:** Estudio financiado por su auspiciador, Gilead Sciences, que participó en diseño y desarrollo del protocolo.

Principales resultados

En FISSION 499 pacientes iniciaron tratamiento, 256 en el grupo intervención (SOF + RBV por 12 semanas) y 243 en el grupo control (PEG + RBV por 24 semanas). Se excluyeron 3 pacientes del análisis completo en el grupo intervención debido al hallazgo de genotipo 1; si fueron incluidos en el análisis de seguridad. Hubo 27% de pacientes con genotipo 2 en el grupo de SOF y 28% en el grupo control. Hubo 20% de pacientes con cirrosis en el grupo de intervención y 21% en el grupo control.

Eficacia

Todos los pacientes que recibieron SOF presentaron un rápido y sustancial descenso en los niveles de ARN VHC durante el tratamiento, sin diferencias sustanciales según raza, tipo de IL28B, genotipo ni presencia/ausencia de cirrosis.

El uso de SOF + RBV mostró ser no inferior a PEG + RBV en cuanto a RVS. Se logró RVS a las 12 semanas de finalizado el tratamiento en 67% de pacientes en ambos grupos (Tabla 2 con medidas de efecto). La ausencia de cirrosis y la presencia de genotipo 2 VHC se asociaron con mejor respuesta a SOF. Se observó RVS en 97% de pacientes con genotipo 2 y en 56% con genotipo 3 en el grupo SOF + RBV; siendo de 78 y 68% respectivamente en el grupo que recibió PEG + RBV.

Tabla 2. Medidas de efecto estudio FISSION

Riesgo absoluto en grupo intervención	0,67
Riesgo absoluto en grupo control	0,67
Riesgo relativo	1,01 (IC 95%= 0,89 -1,14)
Reducción de riesgo absoluto	-0,0053
Reducción de riesgo relativo	-0,0079
Límite de no inferioridad (15%)	No sobrepasado

Grupo Intervención: SOF + RBV x 12 semanas. Grupo Control: PEG + RBV x 24 semanas.

Un paciente presentó un rebote virológico a la octava semana de tratamiento en el grupo de SOF y 18 en el grupo control.

Resistencia viral

Setenta y cuatro pacientes que recibieron SOF presentaron una recaída al fin del tratamiento. En ninguno de ellos se encontró una variante asociada a resistencia.

Seguridad

En ambos grupos los efectos adversos más comunes fueron fatiga, cefalea, náuseas e insomnio. La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos se dio en 1% de pacientes en el grupo de SOF y en 11% del grupo que recibió PEG + RBV.

Respecto a eventos adversos reportado, de una lista de 19 eventos (reportados en $\geq 10\%$ de los pacientes del estudio) se observaron diferencias significativas a favor del grupo de SOF en 17 de ellos, exceptuando "mareos" y "anemia".

Síntomas comunes al tratamiento con interferón, como depresión, fueron mayores en el grupo control, reportándose en 14% *versus* 5,5% en el grupo intervención. Otro efecto adverso de interferón son los síntomas tipo influenza, reportándose en 18% de los pacientes que recibieron PEG y en 3% de los que recibieron SOF.

Las anormalidades hematológicas fueron más comunes en el grupo de PEG + RBV que en el grupo SOF + RBV, presentándose más pacientes con descenso en niveles de hemoglobina ($Hb < 10$ 14% *versus* 9%), descenso en recuento de neutrófilos entre 500 y 750/mm³ (12%) y < 500 /mm³ (2%) *versus* 0, y recuento de plaquetas (7% *versus* 0).

Comentarios

Riesgo de sesgo

Este artículo es de buena calidad metodológica, dado que es un estudio randomizado con adecuado ocultamiento de la secuencia de randomización, grupos balanceados en las variables pronósticas conocidas al inicio del estudio, con seguimiento prácticamente completo y casi nula pérdida de datos. El único defecto es la ausencia de ciego, sin embargo, el *outcome* primario, al ser un *outcome* de laboratorio, es difícil de intervenir. Se debe tener presente

la participación del auspiciador del estudio, Gilead Sciences en la confección y desarrollo del protocolo de la investigación.

Relevancia de los resultados

Los resultados presentados por este artículo son prometedores en cuanto al perfil de seguridad de SOF, al reportar menos efectos adversos que los tratamientos previos, y no presentar resistencia viral. Junto con el estudio FISSION, en el artículo se presentaron los resultados del estudio NEUTRINO, estudio fase 3 de diseño de un grupo, abierto, en el que se trató a 327 pacientes infectados por VHC con genotipos 1, 4, 5 ó 6 con SOF + PEG + RBV por 12 semanas; 90% (295 pacientes) presentaron una RVS 12 semanas después de terminado el tratamiento. Los autores de dicho estudio consideraron que esta respuesta fue muy superior a la estimada históricamente para los esquemas estandarizados previos, de 60% de RVS aproximadamente.

Aplicabilidad externa

Ambos estudios (FISSION y NEUTRINO) contaron con un importante número de pacientes. Su mejor perfil en efectos adversos y sus resultados promisorios en el estudio NEUTRINO, junto con resultados favorables en otros estudios⁸⁻¹⁰, se han visto reflejados en guías americanas recientes¹¹, donde se propone el uso de SOF como primera línea (para inicio de tratamiento o tratamiento posterior a falla con terapias previas) en regímenes con y sin interferón en pacientes con genotipo 1 por 12 semanas, y su uso con ribavirina y libre de interferón en genotipos 2 (por 12 semanas) y 3 (por 24 semanas)¹². En los genotipos 4, 5 y 6 también SOF es incluido en los esquemas de primera línea.

Una gran limitante de esta terapia es su alto precio (US \$84.000 por un tratamiento de 12 semanas de sofosbuvir), lo que puede dificultar su inclusión dentro de los protocolos de tratamiento de hepatitis C en las guías nacionales y amerita una cuidadosa evaluación de costo-efectividad.

Conclusiones

En pacientes con infección crónica por VHC genotipos 2 y 3, el uso de SOF logra una RVS a las 12 semanas de finalizado el tratamiento, con un buen perfil de seguridad y sin aparición de resistencia.

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

Referencias

- 1.- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodríguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-87.
- 2.- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
- 3.- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433-44.
- 4.- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-206.
- 5.- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-93.
- 6.- Lam AM, Murakami E, Espiritu C, Steuer HM, Niu C, Keilman M, et al. PSI-7851, a pronucleotide of beta-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3187-96.
- 7.- Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2α and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013; 381: 2100-7.
- 8.- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodríguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211-21.
- 9.- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodríguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867-77.
- 10.- Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 [Publicación electrónica en avance].
- 11.- Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org/>. [Consultado el 2 de febrero de 2014].
- 12.- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R. Sofosbuvir + ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. *Hepatology: Special Issue: The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2013. Nov 1-5, 2013, 10-15-2013b; 733A*; Washington, DC.