

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi®) en hepatitis C

IPT, 42/2018. V1

Fecha de publicación: 16 de agosto de 2018<sup>†</sup>

Pese a los recientes avances en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), ésta 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 0,3-0,5% 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 hepático en nuestro medio.

En los últimos 6 años, el tratamiento de la hepatitis C (VHC) se ha transformado mediante el desarrollo de antivirales de acción directa (AAD) que inhiben a las proteínas virales y los procesos celulares esenciales para la replicación del VHC. Los AAD son actualmente las terapias de referencia de la Hepatitis C (2).

El tratamiento para la infección de VHC con AAD está basado en pautas libres de interferón y en combinaciones de distintos AAD: inhibidores de la polimerasa NS5B (sofosbuvir, dasabuvir), inhibidores de proteasa NS3/4A (simeprevir, paritaprevir, grazoprevir, glecaprevir) e inhibidores de NS5A (ledipasvir, ombitasvir, daclatasvir, elbasvir, velpatasvir y pibrentasvir). Todas estas nuevas moléculas se han estudiado con o sin ribavirina (RBV) y con distintas duraciones de tratamiento.

En general las pautas con AAD 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.

Los regímenes recientemente aprobados siguen presentando algunas limitaciones, como en el caso de los pacientes infectados por el genotipo 3, que no han respondido a una terapia previa con interferón y que además sufren cirrosis, para los que se contemplan duraciones de tratamiento más largas o la adición de RBV para poder alcanzar tasas de RVS similares a otros grupos de pacientes (3). También es el caso de los pacientes que no han respondido satisfactoriamente a la terapia AAD y en los que es necesario considerar el retratamiento.

Actualmente se recomiendan regímenes de AAD para los pacientes que fracasaron en el tratamiento NS3/4A con Interferon Pegilado (Peg IFN) y RBV. No obstante, las alternativas de retratamiento son limitadas para los pacientes tratados previamente con AAD con regímenes que incluyen un NS5A. Estos pacientes representan la mayor proporción de pacientes que han fracasado a un AAD (2).

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.

### SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPREVIR (VOSEVI®)

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) ha sido autorizado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C en adultos. Es una combinación a dosis fijas de 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir y 100 mg de voxilaprevir.

La pauta posológica recomendada es de un comprimido administrado por vía oral una vez al día, acompañado de alimentos.

La duración recomendada del tratamiento para todos los genotipos del VHC se puede ver en la tabla 1.

**Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento para todos los genotipos del VHC**

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes no tratados previamente con AAD y sin cirrosis	8 semanas
Pacientes no tratados previamente con AAD y con cirrosis compensada	12 semanas Se puede considerar la duración de 8 semanas en pacientes infectados por el genotipo 3
Pacientes tratados previamente con AAD* sin cirrosis o pacientes con cirrosis compensada	12 semanas

\* En ensayos clínicos, pacientes previamente tratados con AAD, fueron expuestos a combinaciones de los siguientes medicamentos: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir (administrado con sofosbuvir y velpatasvir durante menos de 12 semanas).

### Farmacología (4,5)

SOF/VEL/VOX combina tres antivirales con tres mecanismos de acción diferenciados, actuando en diferentes puntos del ciclo replicativo del virus C.

SOF es un inhibidor de la polimerasa de ARN dependiente del ARN (inhibidor de NS5B) del VHC, que es esencial para la replicación viral. VEL es un inhibidor de la proteína NS5A, esencial para la replicación viral. VOX es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC.

La eliminación de SOF es casi exclusivamente por vía renal, principalmente en forma de su metabolito inactivo GS-331007, mientras que VEL y VOX se eliminan mediante excreción biliar.

SOF, VEL y VOX son sustratos de los transportadores de fármacos gpP y PRCM. VEL y VOX son sustratos de los transportadores de fármacos PTAO1B1 y PTAO1B3.

El uso concomitante con inductores potentes de CYP450 y de gpP está contraindicado ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de SOF o VEL y/o VOX y el uso concomitante con inductores moderados no está recomendado.

En pacientes coinfectados VHC/VIH, SOF/VEL/VOX 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/VOX de forma

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de julio de 2018.

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.

No se han evaluado ni la seguridad ni la eficacia de SOF/VEL/VOX en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal que precisan hemodiálisis, y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

### Eficacia

Se evaluó la eficacia de SOF/VEL/VOX en cuatro estudios de fase III en pacientes con enfermedad hepática compensada. Dos estudios con pacientes no tratados previamente con AAD (POLARIS-2 en todos los genotipos excluyendo GT-3 cirróticos y POLARIS-3 en pacientes GT-3 cirróticos); dos estudios en pacientes tratados previamente con AAD (POLARIS-1 en pacientes tratados previamente con inhibidores de NS5A y POLARIS-4 en pacientes no tratados previamente con inhibidores de NS5A), como se resume en la tabla 2. Las características demográficas y basales de los pacientes incluidos en los estudios se resumen en la tabla 3.

**Tabla 2: Ensayos realizados con SOF/VEL/VOX**

Estudio	Población	Grupos del estudio y duración (número de pacientes tratados)
POLARIS-1 (aleatorizado y doble ciego)	Pacientes tratados previamente con inhibidor de NS5A, GT 1-6, con o sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX 12 semanas (N=263)</li> <li>• Placebo 12 semanas (N=152)</li> </ul>
POLARIS-4 (ensayo abierto)	Pacientes tratados previamente con AAD (que no hayan recibido un inhibidor de NS5A), GT 1-6, con o sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX 12 semanas (N=182)</li> <li>• SOF /VEL 12 semanas (N=151)</li> </ul>
POLARIS-2 (ensayo abierto)	Pacientes no tratados previamente con AAD, GT 1, 2, 4, 5 o 6, con o sin cirrosis, GT-3 sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX 8 semanas (N=501)</li> <li>• SOF/VEL 12 semanas (N=440)</li> </ul>
POLARIS-3 (ensayo abierto)	Pacientes no tratados previamente con AAD, con GT-3 y cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX 8 semanas (N=110)</li> <li>• SOF/VEL 12 semanas (N=109)</li> </ul>

Todos los estudios excluyeron pacientes con enfermedad hepática descompensada, así como pacientes coinfectados con el VHB o VIH.

La variable principal de valoración para determinar la tasa de curación del VHC en todos los ensayos fue la respuesta viral 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.

**Tabla 3: Características demográficas y basales de los pacientes inscritos en los estudios POLARIS 1, 2, 3 y 4**

Características de los pacientes	Estudios con pacientes tratados previamente con AAD		Estudios con pacientes no tratados previamente con AAD	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Mediana (intervalo) de la edad (años)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Sexo masculino	77 % (321)	77 % (257)	52 % (492)	72 % (157)
<b>Raza</b>				
Negra/ afroamericana	14 % (60)	9 % (29)	10 % (95)	< 1 % (1)
Blanca	81 % (335)	87 % (291)	80 % (756)	90 % (197)
Hispana/latina	6 % (25)	8 % (27)	9 % (84)	8 % (17)
<b>Genotipo</b>				
Genotipo 1a	53 % (218)	29 % (98)	36 % (341)	0
Genotipo 1b	18 % (76)	14 % (46)	13 % (122)	0
Genotipo 2	1 % (5)	19 % (64)	12 % (116)	0
Genotipo 3	19 % (78)	32 % (106)	19 % (181)	100 % (219)
Genotipo 4	5 % (22)	5,7 % (19)	13 % (120)	0
Genotipo 5	<1 % (1)	0	2 % (18)	0
Genotipo 6	2 % (8)	0	4 % (39)	0
IL28B CC	18 % (74)	19 % (62)	32 % (302)	42 % (93)
ARN del VHC ≥ 800 000 UI/ml	74 % (306)	75 % (249)	69 % (648)	69 % (151)
Cirrosis compensada	41 % (172)	46 % (153)	18 % (174)	100 % (219)
<b>Centro</b>				
Estados Unidos	57 % (236)	56 % (188)	59 % (552)	44 % (96)
Fuera de los Estados Unidos	43 % (179)	44 % (145)	41 % (389)	56 % (123)

### Ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente con AAD

#### Adultos no tratados previamente con AAD, con o sin cirrosis compensada

POLARIS-2 (6) fue un estudio fase III aleatorizado, abierto y de no inferioridad (margen de no inferioridad del 5%) para evaluar la seguridad y eficacia de SOF/VEL/VOX administrado durante 8 semanas en comparación con SOF/VEL administrado 12 semanas en pacientes con infección por el VHC, que no habían recibido tratamiento previo con AAD, con genotipos GT 1, 2, 4, 5 o 6, con o sin cirrosis y GT-3 sin cirrosis.

Los pacientes con infección por los GT1-4 fueron aleatorizados en proporción 1:1 al tratamiento con SOF/VEL/VOX durante 8 semanas o con SOF/VEL durante 12 semanas. La aleatorización se estratificó en función del genotipo del VHC (1, 2, 3 o 4), presencia o ausencia de cirrosis y la experiencia a tratamientos previos (tratamiento previo con interferón frente a aquellos que no habían recibido ningún tratamiento). Los pacientes con infección por los GT 5 y 6 solo entraron en el grupo de tratamiento con SOF/VEL/VOX 8 semanas.

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en ambos grupos de tratamiento (tabla 3).

De los 941 pacientes incluidos, el 68,9% tenían niveles basales de ARN del VHC ≥ 800.000 UI/ml y el 23% había recibido tratamiento previo con una pauta basada en interferón.

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

**Tabla 4: RVS12 por genotipo del VHC y por resultado virológico en el ensayo POLARIS-2\***

	SOF/VEL/VOX 8 semanas (n = 501)	SOF/VEL 12 semanas (n = 440)
<b>Total de RVS12<sup>a</sup></b>	<b>95 % (477/501)</b>	<b>98 % (432/440)</b>
Genotipo 1 <sup>b</sup>	93 % (217/233)	98 % (228/232)
Genotipo 1a	92 % (155/169)	99 % (170/172)
Genotipo 1b	97 % (61/63)	97 % (57/59)
Genotipo 2	97 % (61/63)	100 % (53/53)
Genotipo 3	99 % (91/92)	97 % (86/89)
Genotipo 4	94 % (59/63)	98 % (56/57)
Genotipo 5	94 % (17/18)	0/0
Genotipo 6	100 % (30/30)	100 % (9/9)
<i>Resultado para los pacientes sin RVS</i>		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/501	0/440
Recaída <sup>c</sup>	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Otros <sup>d</sup>	1 % (3/501)	1 % (5/440)

\* El 23 % de los pacientes inscritos en el ensayo POLARIS-2 había recibido tratamiento previo con una pauta basada en interferón.

- Dos pacientes con genotipo indeterminado en el grupo de SOF/VEL/VOX alcanzaron RVS12.
- Dos pacientes con subtipos del genotipo 1 distintos de los genotipos 1a o 1b; ambos alcanzaron RVS12.
- El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIDC en su última evaluación durante el tratamiento.
- «Otros» incluye a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

El tratamiento con SOF/VEL/VOX durante 8 semanas en el ensayo POLARIS-2 no demostró inferioridad con respecto al tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas con un margen especificado previamente del -5 %. Sin embargo, cuando se realizó el análisis de subgrupos en función de la presencia o ausencia de cirrosis, se demostró la no inferioridad de ambos tratamientos únicamente en aquellos pacientes sin cirrosis. En la tabla 5 se presentan las RVS12 del tratamiento con SOF/VEL/VOX 8 semanas en función del genotipo del VHC y por situación con respecto a la cirrosis en el ensayo POLARIS-2.

**Tabla 5: RVS12 por genotipo del VHC y por resultado virológico en pacientes tratados con Vosevi® durante 8 semanas sin cirrosis o con cirrosis en el estudio POLARIS-2**

	SOF/VEL/VOX 8 semanas	
	Sin cirrosis (411/501)	Con cirrosis (90/501)
<b>Total de RVS12<sup>a</sup></b>	<b>96 % (395/411)</b>	<b>91 % (82/90)</b>
Genotipo 1 <sup>b</sup>	94 % (162/172)	90 % (55/61)
Genotipo 1a	92 % (109/118) <sup>c</sup>	90 % (46/51)
Genotipo 1b	98 % (52/53)	90 % (9/10)
Genotipo 2	96 % (47/49)	100 % (14/14)
Genotipo 3	99 % (90/91)	100 % (1/1)
Genotipo 4	96 % (51/53)	80 % (8/10)
Genotipo 5	94 % (16/17)	100 % (1/1)
Genotipo 6	100 % (27/27)	100 % (3/3)
<i>Resultado para pacientes sin RVS</i>		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/411	0/90
Recaída <sup>d</sup>	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Otros <sup>e</sup>	< 1 % (2/411)	1 % (1/90)

- Dos pacientes sin cirrosis con genotipo indeterminado en el grupo de SOF/VEL/VOX alcanzaron la RVS12.
- Un paciente sin cirrosis presentó un subtipo del genotipo 1 distinto del 1a o del 1b; el paciente alcanzó la RVS12.
- Se alcanzó la RVS12 en el 89 % de los pacientes con genotipo 1a inscritos en los Estados Unidos y en el 97 % de los pacientes con genotipo 1a en pacientes inscritos fuera de los Estados Unidos.
- El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIDC en su última evaluación durante el tratamiento.
- «Otros» incluye a los pacientes con ausencia de datos y que dejaron de recibir el tratamiento antes de la supresión virológica.

Adultos no tratados previamente con AAD con infección por el genotipo 3 del VHC y cirrosis compensada

POLARIS-3 (6) fue un estudio fase III aleatorizado, abierto para el análisis de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de SOF/VEL/VOX administrado durante 8 semanas. La variable principal de eficacia fue la tasa de RVS12 respecto a un objetivo del 83% (basado en el resultado obtenido en pacientes tratados con SOF/VEL en el ensayo ASTRAL-3) en pacientes con infección por el VHC no tratados previamente con inhibidores con AAD, con GT-3 crónicos.

El estudio incluyó un brazo de tratamiento con SOF/VEL administrado durante 12 semanas para evaluar esta misma variable, si bien la comparación entre ambos tratamientos procede de un análisis *post-hoc* de los datos.

La aleatorización se estratificó en función de la experiencia a tratamientos previos (tratamiento previo con interferón frente a aquellos que no habían recibido ningún tratamiento).

De los 219 pacientes incluidos, el 68,9% tenían niveles basales de ARN del VHC  $\geq$  800.000 UI/ml y el 31% había recibido tratamiento previo con una pauta basada en interferón.

La tasa de RVS alcanzada en ambos grupos de tratamiento fue del 96% (IC 95%: 91-99%), superior al objetivo del 83% (p<0,0001).

En la tabla 6 se presenta la RVS12 para el ensayo POLARIS-3.

**Tabla 6: RVS12 y resultado virológico en el estudio POLARIS-3 (genotipo 3 del VHC con cirrosis compensada)\***

	SOF/VEL/VOX 8 semanas (n = 110)	SOF/VEL 12 semanas (n = 109)
RVS12	96 % (106/110)	96 % (105/109)
<i>Resultado para pacientes sin RVS</i>		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/110	1 % (1/109)
Recaída <sup>a</sup>	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Otros <sup>b</sup>	2 % (2/110)	2 % (2/109)

\* El 29 % de los pacientes inscritos en el ensayo POLARIS-3 habían recibido tratamiento previo con una pauta basada en interferón.

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 con datos ausentes y que dejaron de recibir el tratamiento antes de la supresión virológica.

#### Ensayos clínicos en pacientes tratados previamente con AAD

##### Adultos tratados previamente con inhibidores de NS5A

POLARIS-1 (7) fue un estudio fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad, eficacia y tolerabilidad de SOF/VEL/VOX en pacientes con infección por el VHC con genotipos 1-6 tratados previamente con inhibidores de NS5A, con o sin cirrosis.

El estudio fue diseñado para evaluar superioridad en la tasa de RVS en los pacientes que recibieron SOF/VEL/VOX 12 semanas respecto a un objetivo de RVS del 85% (basado los resultados obtenidos en los estudios fase II con SOF/VEL/VOX).

Los pacientes con infección por el GT-1 fueron aleatorizados en proporción 1:1 al tratamiento con SOF/VEL/VOX o con placebo durante 12 semanas. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis.

Los pacientes con infección por los GT 2-6 (independientemente del estatus cirrótico) sólo entraron en el grupo de tratamiento con SOF/VEL/VOX 12 semanas.

De los 415 pacientes incluidos el 74% tenían niveles basales de ARN del VHC  $\geq$  800.000 UI/ml. Las características basales difieren entre los grupos de estudio. Destaca una proporción mayor de sujetos cirróticos en el grupo de SOF/VEL/VOX (46%) que en el grupo placebo (34%).

La tasa de RVS en el grupo tratado con SOF/VEL/VOX fue del 96% (IC 95%: 93-98%), superior al objetivo del 85% ( $p < 0,001$ ).

Respecto al tratamiento previo, 161 pacientes habían sido tratados previamente con combinaciones de inhibidores NS5A/NS5B, mostrando una RVS12 del 96% (154/161) en este subgrupo.

En la tabla 7 se presenta la RVS12 para el ensayo POLARIS-1.

**Tabla 7: RVS12 en pacientes tratados previamente con inhibidor de NS5A por genotipo del VHC en el estudio POLARIS-1\***

	SOF/VEL/VOX 12 semanas (n = 263)								
	Total (todos los GT <sup>a</sup> ) (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 5)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 1)	GT-6 (n = 6)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Total <sup>b</sup> (n = 150)					
RVS12	96 % (253/263)	96 % (97/101)	100 % (45/45)	97 % (146/150)	100 % (5/5)	95 % (74/78)	91 % (20/22)	100 % (1/1)	100 % (6/6)
<i>Resultado en pacientes sin RVS</i>									
Fracaso virológico durante el tratamiento <sup>c</sup>	<1 % (1/263)	1 % (1/101)	0/45	1 % (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Recaída <sup>d</sup>	2 % (6/261)	1 % (1/100)	0/45	1 % (1/149)	0/5	5 % (4/78)	5 % (1/21)	0/1	0/6
Otros <sup>e</sup>	1 % (3/263)	2 % (2/101)	0/45	1 % (2/150)	0/5	0/78	5 % (1/22)	0/1	0/6

GT = genotipo

\* Los inhibidores de NS5A previos más habituales fueron ledipasvir (LDV) (51 %), daclatasvir (27 %) y ombitasvir (11 %).

a. Una paciente con genotipo no determinado alcanzó la RVS12.

b. Cuatro pacientes presentaban subtipo del genotipo 1 distintos de los genotipos 1a o 1b; los 4 alcanzaron la RVS12.

c. Los datos farmacocinéticos del paciente que presentó fracaso durante el tratamiento virológico fueron compatibles con incumplimiento del tratamiento.

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

e. «Otros» incluye a los pacientes con datos ausentes y a los que dejaron de recibir el tratamiento antes de la supresión virológica.

##### Adultos no tratados previamente inhibidores de NS5A

POLARIS-4 (7) fue un estudio fase III aleatorizado, abierto para el análisis de la seguridad y eficacia de SOF/VEL/VOX administrado durante 12 semanas.

La variable principal de eficacia fue la tasa de RVS12 respecto a un objetivo del 85% (basado en los resultados obtenidos en los estudios fase II con SOF/VEL/VOX) en pacientes con infección por el VHC con genotipos 1-6 tratados previamente con AAD (que no hubieran recibido un inhibidor de NS5A), con o sin cirrosis compensada.

El estudio incluyó un brazo de tratamiento con SOF/VEL administrado durante 12 semanas para evaluar esta misma variable, si bien la comparación entre ambos tratamientos procede de un análisis *post-hoc* de los datos. El estudio no fue diseñado para comparar estadísticamente ambos grupos, pues carece de potencia para establecer diferencias entre ellos.

Los pacientes con infección por los GT1-3 fueron aleatorizados en proporción 1:1 al tratamiento con SOF/VEL/VOX o con SOF/VEL durante 12 semanas. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis y en función del GT 1, 2, 3.

Los pacientes con infección por los GT 4-6 sólo entraron en el grupo de tratamiento con SOF/VEL/VOX 12 semanas.

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en ambos grupos de tratamiento. De los 333 pacientes incluidos, el 75% tenían niveles basales de ARN del VHC  $\geq$  800.000 UI/ml y el 46% tenían cirrosis compensada (tabla 3). El 85% de los pacientes habían recibido previamente tratamiento con regímenes basados en SOF.

La tasa de RVS en el grupo tratado con SOF/VEL/VOX fue del 98% (IC 95%: 95-99%), superior al objetivo del 85% ( $p < 0,001$ ). En el grupo tratado con SOF/VEL fue del 90% (IC 95%: 84-94%), no alcanzando la superioridad respecto al objetivo del 85% ( $p = 0,09$ ).

En la tabla 8 se presenta la RVS12 para el ensayo POLARIS-4.

**Tabla 8: RVS12 por genotipo del VHC y resultado virológico en el estudio POLARIS-4**

	SOF/VEL/VOX 12 semanas (n = 182)	SOF/VEL 12 semanas (n = 151)
<b>Total con RVS12</b>	<b>98 % (178/182)</b>	<b>90 % (136/151)</b>
Genotipo 1	97 % (76/78)	91 % (60/66)
Genotipo 1a	98 % (53/54)	89 % (39/44)
Genotipo 1b	96 % (23/24)	95 % (21/22)
Genotipo 2	100 % (31/31)	97 % (32/33)
Genotipo 3	96 % (52/54)	85 % (44/52)
Genotipo 4	100 % (19/19)	0/0
<i>Resultado en los pacientes sin RVS</i>		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/182	1% (1/151)
Recaída <sup>b</sup>	1% (1/182)	9% (14/150)
Otros <sup>c</sup>	2% (3/182)	0/151

a. La mayoría (85%) de los pacientes habían recibido antes una pauta con sofosbuvir que fracasó.

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

c. «Otros» incluye a los pacientes con datos ausentes y a los que dejaron de recibir el tratamiento antes de la supresión virológica.

#### Adultos tratados previamente con regímenes basados en SOF/VEL

Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio de retratamiento con SOF/VEL/VOX de aquellos pacientes que fallaron durante los estudios de fase III POLARIS a regímenes incluyendo SOF/VEL (8). Se trataron 31 pacientes, de los que 17 (55%) habían recibido previamente SOF/VEL/VOX 8 semanas, 11 (35%) habían recibido previamente SOF/VEL 12 semanas, y 3 (10%) otros regímenes con SOF/VEL. Los genotipos más comunes fueron GT-1 (61%) y GT-3 (26%), presentando el 48% una cirrosis compensada. La RVS12 en estos pacientes fue del 100%.

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

##### Estudios en pacientes no tratados previamente con AAD

Se llevaron a cabo análisis para estudiar la asociación entre las VAR de las NS3 y NS5A basales preexistentes y el resultado del tratamiento en pacientes que no habían recibido anteriormente pautas de AAD y que recibieron tratamiento con SOF/VEL/VOX durante 8 semanas en los estudios POLARIS-2 y POLARIS-3.

En el análisis se incluyeron un total de 606 pacientes, de los cuales, 273 presentaban VHC con cualquier VAR de la NS3 o de la NS5A. La tabla 9 muestra la RVS12 en pacientes con o sin VAR de las NS3 o NS5A basales en los estudios POLARIS-2 y POLARIS-3.

Se alcanzó la RVS12 en los 39 pacientes que presentaban VAR de la NS5B basal en el estudio POLARIS-2 y en 2 de 3 (67 %) pacientes en el estudio POLARIS-3. La VAR de la NS5B S282T no se detectó en ningún paciente de los estudios POLARIS-2 y POLARIS-3. En los pacientes con GT-1a del estudio POLARIS-2, se alcanzó la RVS12 en el 87 % (53/61) de los que presentaban las VAR Q80K/L/R y en el 94 % (99/105) de los que no las presentaban.

**Tabla 9: RVS12 en pacientes no tratados previamente con AAD con o sin VAR de las NS3 o NS5A basales por ensayo**

	SOF/VEL/VOX 8 semanas	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Sin VAR de la NS3 ni de la NS5A	98 % (224/229)	98 % (80/82)
Con cualquier VAR de la NS3 o de la NS5A	94 % (234/250)	100 % (23/23)
Solo NS3	91 % (100/110)	100 % (2/2)
Solo NS5A	95 % (114/120)	100 % (20/20)
NS3 y NS5A	100 % (20/20)	100 % (1/1)
No se determinaron VAR de la NS3 ni de la NS5A <sup>a</sup>	100 % (19/19)	100 % (3/3)

a. Pacientes con fracaso en la secuenciación génica de NS3 y/o de NS5A.

#### Ensayos en pacientes tratados previamente con AAD

Se llevaron a cabo análisis para explorar la asociación entre las VAR de las NS3 y NS5A basales preexistentes y el resultado del tratamiento en pacientes tratados con pautas de AAD que recibieron tratamiento con SOF/VEL/VOX durante 12 semanas en los estudios POLARIS-1 y POLARIS-4. Sin embargo, el bajo número de fracasos virológicos dificulta el análisis del impacto de las VAR en la tasa de RVS.

En el análisis se incluyeron un total de 439 pacientes, de los cuales, 288 presentaban VHC con cualquier VAR de la NS3 o de la NS5A. La tabla 10 muestra la RVS12 en pacientes con o sin VAR de las NS3 o NS5A basales en los estudios POLARIS-1 y POLARIS-4.

Se alcanzó la RVS12 en 18 de 19 (95 %) pacientes con VAR de la NS5B basales en el estudio POLARIS-1, incluidos 2 pacientes que presentaban virus con la VAR de las S282T y NS5B además de la VAR de la NS5A en el momento basal. En el estudio POLARIS-4, 14 pacientes presentaban virus con VAR de la NS5B en el momento basal, y todos alcanzaron la RVS12.

**Tabla 10: RVS12 en pacientes tratados previamente con AAD con o sin VAR de las NS3 o NS5A basales por ensayo.**

	SOF/VEL/VOX 12 semanas	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Sin VAR de la NS3 ni de la NS5A	98 % (42/43)	99 % (85/86)
Con cualquier VAR de la NS3 o de la NS5A	97 % (199/205)	100 % (83/83)
Solo NS3	100 % (9/9)	100 % (39/39)
Solo NS5A	97 % (120/124)	100 % (40/40)
NS3 y NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
No se determinaron VAR de la NS3 ni de la NS5A <sup>a</sup>	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Pacientes con fracaso en la secuenciación génica de NS3 y/o de NS5A.

## Seguridad

La evaluación de la seguridad de SOF/VEL/VOX se basó en los datos de ensayos clínicos de fases II y III, en los 1543 pacientes que recibieron SOF/VEL/VOX o SOF/VEL + VOX durante 8 o 12 semanas.

De los 611 pacientes tratados con SOF/VEL/VOX (8 semanas) procedentes de los estudios POLARIS-2 y POLARIS-3, un 73% de los pacientes experimentó al menos un efecto adverso (EA) frecuente (>5%), 2-3% de los pacientes presentó un EA grado 3 o 4 y el 51% de los pacientes presentó EAs posiblemente relacionados con la medicación.

Los EAs más frecuentemente notificados (>5%) fueron cefalea 26% y problemas gastrointestinales 42% (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal).

De los 445 pacientes tratados con SOF/VEL/VOX (12 semanas) procedentes de los estudios POLARIS-1 y POLARIS-4, un 77% experimentó al menos un EA frecuente (>5%), un 1,6% de los pacientes presentó un EA grado 3 o 4 y un 56% de los pacientes presentó EAs posiblemente relacionados con la medicación.

Los EA más frecuentemente notificados (>5%) fueron cefalea 26% y problemas gastrointestinales 40% (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal).

La proporción de EAs más frecuentemente notificados fue similar en pacientes tratados con SOF/VEL/VOX, SOF/VEL o placebo (control en el estudio POLARIS-1), a excepción de los casos de diarrea (19%, 6% y 13% respectivamente) y náuseas (13%, 9% y 8% respectivamente).

La mayoría de los casos de diarrea y náuseas fueron leves (grado 1) y no causaron interrupción o discontinuación del tratamiento. La incidencia de EA de grado 3 o 4 fue baja en el grupo SOF/VEL/VOX (2%) y se produjeron en la misma proporción en los pacientes tratados en SOF/VEL (1,7%) y en los pacientes expuestos a placebo (2,6%).

En el año 2015, la AEMPS publicó una nota de seguridad informando del riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco asociado al uso de sofosbuvir y amiodarona, desaconsejando su uso concomitante excepto si no es posible el uso de otras alternativas antiarrítmicas. Únicamente un paciente del grupo tratado con placebo recibió amiodarona durante el tratamiento y ningún paciente recibió antagonistas del calcio. En aquellos pacientes tratados con betabloqueantes (11% en POLARIS 1-4) no se observaron cambios notables en los signos vitales o hallazgos electrocardiográficos que sugirieran cardiotoxicidad. Ningún paciente sufrió insuficiencia cardiaca asociada al tratamiento. SOF, VEL o VOX no han mostrado un efecto detectable sobre la repolarización cardíaca o la prolongación del intervalo QTcF en sujetos sanos, y no se observaron cambios del intervalo PR.

En los grupos de tratamiento con SOF/VEL/VOX y SOF/VEL, la elevación de ALT y AST fue poco frecuente, < 1%, excepcional en grados 3 o 4 y menos frecuente que en los que recibieron placebo. En los ensayos de fase III se observaron aumentos de la bilirrubina total menores o iguales a 1,5 x LSN en el 4 % de los pacientes sin cirrosis y en el 10 % de los pacientes con cirrosis compensada.

El uso concomitante con medicamentos que contienen etinil estradiol puede aumentar el riesgo de elevaciones ALT y está contraindicado.

No fue posible determinar la tasa de recurrencia de carcinoma hepatocelular al no haberse incluido en los estudios pacientes con historia previa de dicha patología.

### *Riesgo de reactivación de hepatitis B*

No se dispone de datos sobre el uso de SOF/VEL/VOX en pacientes coinfectados por VHB. Los pacientes coinfectados por los

VHC y VHB tienen riesgo de reactivación del VHB, por lo que deben ser vigilados y tratados de conformidad con las directrices clínicas vigentes.

### *Pacientes con cirrosis*

En los ensayos clínicos fase III fueron incluidos 37,6% (673) pacientes con cirrosis compensada, pero fueron excluidos aquellos pacientes con descompensación hepática. En general, el porcentaje de EA, EA grado 3 o 4 fue similar para pacientes con y sin cirrosis.

### *Pacientes coinfectados con VIH*

No existe evidencia del uso de SOF/VEL/VOX en pacientes coinfectados VIH.

### *Pacientes con IRC*

Los pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <50 ml/min, fueron excluidos en los estudios de fase III. Sin embargo, el 24,2% (461) de los sujetos tenían insuficiencia renal (IR) leve (TFGe <90 ml/min). Los pacientes con IR leve tuvieron porcentajes similares de EA, EAs grado 3 o 4, graves y resultados de laboratorio anómalos en comparación con los 1.447 sujetos con función renal normal.

No existen datos de seguridad en niños, embarazadas, madres lactantes, ni trasplantados hepáticos y pacientes con descompensación hepática.

## DISCUSIÓN

La evidencia de la eficacia y seguridad de SOF/VEL/VOX en el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos proviene de 4 ensayos clínicos pivotaes que incluyen un número adecuado de pacientes.

El estudio POLARIS-2 está diseñado para establecer una comparación de no inferioridad de SOF/VEL/VOX frente a la pauta de SOF/VEL. Los estudios POLARIS-1, POLARIS-3 y POLARIS-4 están diseñados para comparar la eficacia de SOF/VEL/VOX frente a una tasa pre-establecida de RVS basada en resultados obtenidos en otros ensayos clínicos. La comparación entre ambos grupos de tratamiento del POLARIS-3 y POLARIS-4 procede de un análisis *post-hoc* de los datos del estudio, por lo que ambos estudios carecen de la potencia suficiente para poder realizar comparaciones estadísticas con SOF/VEL.

El estudio POLARIS-1 incluye un brazo control con placebo, lo que permite una evaluación adecuada del perfil de seguridad.

En base a los resultados de los estudios POLARIS-2 y POLARIS-3 se ha establecido que la pauta posológica SOF/VEL/VOX durante 8 semanas es adecuada para aquellos pacientes no tratados previamente con AAD sin cirrosis y se puede considerar en pacientes infectados por el genotipo 3 independientemente del estado cirrótico.

En POLARIS-2 el régimen SOF/VEL/VOX durante 8 semanas tuvo una eficacia del RVS12 del 95%, pero no demostró no-inferioridad con respecto al tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas. La diferencia en la RVS12 se debió a que la tasa de respuesta fue menor en pacientes cirróticos sobre todo en los pacientes infectados por el genotipo GT-1a (tasa RVS12 fue de un 90%) y más claramente en pacientes con polimorfismos NS3 en la posición 80 (Q80K/L/R), sin que se pueda establecer de forma clara la causa de esta asociación. Además, la proporción de pacientes cirróticos incluidos en POLARIS-2 (18,5%), fue menor que en POLARIS-1 y 4, y por debajo del objetivo pre-especificado para este estudio (30%). Esto probablemente esté relacionado con la modificación del estudio que excluye pacientes con cirrosis GT-3 de este estudio.

Sin embargo, en el subgrupo de pacientes sin cirrosis, SOL/VEL/VOX durante 8 semanas demostró no-inferioridad respecto al tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas. Es por ello que el

uso de SOL/VEL/VOX durante 8 semanas está indicado en pacientes no cirróticos que no han sido tratados previamente con AAD.

En POLARIS-3 se incluyeron 219 pacientes no tratados previamente con AAD con infección por el genotipo 3 del VHC con cirrosis compensada, alcanzándose una tasa de RVS12 de un 96% en ambos grupos de tratamiento: SOF/VEL/VOX 8 semanas y SOF/VEL 12 semanas. A partir de los resultados del estudio POLARIS-3 se ha autorizado la pauta de 8 semanas en pacientes cirróticos y sin cirrosis. Sin embargo, a la hora de considerar la pauta de 8 o 12 semanas de tratamiento, se debe tener en cuenta que los pacientes cirróticos del ensayo POLARIS-3 eran cirróticos leves (solo el 30% presentaban plaquetas < 110.000).

Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) es un régimen autorizado para el tratamiento de la infección crónica por VHC. Al igual que SOF/VEL/VOX la pauta posológica de GLE/PIB para aquellos pacientes no cirróticos infectados por VHC que no han sido tratados previamente con un AAD es de 8 semanas de duración. Sin embargo, SOF/VEL/VOX a diferencia de GLE/PIB permite la posibilidad de tratar durante 8 semanas a pacientes GT-3 independientemente del estado cirrótico. No obstante, las guías europeas y americanas no han incorporado la recomendación de tratamiento con SOF/VEL/VOX 8 semanas en pacientes con cirrosis compensada y genotipo 3 por ser una población especialmente difícil de tratar y no existir datos con 12 semanas de tratamiento que permitiesen una comparación (2,3).

Los estudios POLARIS-1 y POLARIS-4 indican que la pauta de SOL/VEL/VOX durante 12 semanas es adecuada en pacientes tratados previamente con AAD, independientemente del genotipo y del estatus cirrótico y en pacientes no tratados previamente con cirrosis.

Los datos clínicos que respaldan la eficacia de SOF/VEL para el tratamiento de pacientes que han fracasado al tratamiento con una pauta terapéutica que contiene otro inhibidor de NS5A son muy limitados. La presencia de polimorfismos basales de NS5A impacta en la eficacia de VEL. Por tanto, la adición de VOX a SOF/VEL pretende mejorar la eficacia en este tipo de pacientes.

En el estudio POLARIS-1 se demostró que la combinación de SOF/VEL/VOX durante 12 semanas en 263 pacientes tratados previamente con inhibidores de NS5A, alcanzó tasas de RVS12 de un 96% independientemente del genotipo y del estatus cirrótico. La presencia de variantes basales del VHC asociadas a resistencia parecieron no influir en la eficacia. Debe tenerse en cuenta que este estudio incluye un porcentaje elevado de pacientes cirróticos (46%).

En el estudio POLARIS-4 se evaluó la eficacia de SOF/VEL/VOX durante 12 semanas en pacientes que habían fracasado previamente con AAD (con pautas que no incluían un inhibidor NS5A). La adición de VOX a SOF/VEL fue favorable, obteniéndose tasas RVS12 de un 98%. En particular, los pacientes infectados por VHC por GT-1a, GT-3 y cirróticos obtuvieron mayores tasas RVS12. Por el contrario, 7 de los 15 pacientes que no alcanzaron RVS12 en el brazo SOF/VEL (12 semanas) tenían infección por VHC por el genotipo 3 y eran cirróticos. La tasa de RVS12 alcanzada en los pacientes infectados por el genotipo 3 y cirróticos tratados SOF/VEL/VOX durante 12 semanas fue de un 93,5%, por el contrario la tasa de RVS12 alcanzada en los pacientes infectados por el genotipo 3 y cirróticos tratados con SOF/VEL durante 12 semanas fue de 76,7%.

GLE/PIB está indicado en pacientes que presentaron fracaso terapéutico con pegIFN + ribavirina ± sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina, y requiere un estudio de resistencia que soporte su uso en pacientes que han fracasado a combinaciones de AAD. En este sentido, SOF/VEL/VOX aporta una ventaja en este tipo de pacientes y más concretamente en pacientes que han fracasado con inhibidores NS5A, en los que GLE/PIB no está recomendado.

Por último, los datos indican que la adición de VOX a SOF/VEL parece aumentar la barrera genética a la resistencia, en particular, reduce el riesgo de aparición de resistencias NS5A tras fracaso virológico. Esto se considera una propiedad importante y un valor agregado de esta combinación triple.

## CONCLUSIÓN

El régimen SOF/VEL/VOX ha mostrado eficacia y seguridad para tratar todos los genotipos del VHC, independientemente del genotipo y del estatus cirrótico. Por tanto, se presenta como una alternativa terapéutica al resto de terapias disponibles presentando la posibilidad de considerar la utilización de pautas de 8 semanas de duración.

En este sentido, a diferencia de GLE/PIB, SOF/VEL/VOX permite la pauta de 8 semanas de tratamiento en pacientes infectados por el VHC con GT-3 sin experiencia previa con AAD tanto en pacientes cirróticos como no cirróticos. Aunque, como se ha indicado previamente ninguna de las guías internacionales vigentes en el momento actual recomienda pautas de 8 semanas en paciente GT-3 con cirrosis compensada.

SOF/VEL/VOX aporta un beneficio terapéutico en pacientes que han fracasado previamente a otros regímenes con combinaciones de AAD dado que las alternativas disponibles presentan ciertas limitaciones (precisan un estudio de resistencia que apoye su uso o suelen requerir duraciones de tratamiento más largas).

No existe evidencia del uso de SOF/VEL/VOX en pacientes pediátricos, embarazadas, uso durante la lactancia, pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal que precisan hemodiálisis, en pacientes trasplantados hepáticos, ni en cirróticos descompensados.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Vosevi® ha sido financiado exclusivamente como rescate en el caso de pacientes que han fracasado a tratamiento con AADs. 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 2018. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2018/07/GUIA-DE-TRATAMIENTO-VHC-2018.pdf>.
2. American Association for the study of liver disease (AASLD). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Disponible en: <https://www.hcvguidelines.org/>.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2018. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31968-8/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31968-8/pdf).
4. Ficha técnica Vosevi®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171223001/FT\\_117122301.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171223001/FT_117122301.pdf).
5. EMA/CHMP European Public Assessment Report: ®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004350/WC500235375.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004350/WC500235375.pdf).
6. POLARIS-2 y 3: Ira M. Jacobson, Eric Lawitz, Edward J. Gane, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2017; 153:113-22.



7. POLARIS-1 y 4: M. Bourliere, S.C. Gordon, S.L. Flamm, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. N Engl J Med. 2017; 376: 2134-46.
8. P Ruane et al. Retreatment with Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir for 12 weeks is safe and effective for patients who have previously received Sofosbuvir/Velpatasvir or Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voxilaprevir. J Viral Hepatitis 2018;25(S2):193 (16th ISVHLD 2018, Toronto, Canada LBO-06).

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos 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 Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Trasplante Hepático, la Asociación Española para el Estudio del Hígado, la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.