

**Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial.**

**Referencia original:** Jason Grebely, Olav Dalgard, Brian Conway, Evan B Cunningham, Philip Bruggmann, Behzad Hajarizadeh, Janaki Amin, Julie Bruneau, Margaret Hellard, Alain H Litwin, Philippa Marks, Sophie Quiene, Sharmila Siriragavan, Tanya L Applegate, Tracy Swan, Jude Byrne, Melanie Lacalamita, Adrian Dunlop, Gail V Matthews, Jeff Powis, David Shaw, Maria Christine Thurnheer, Martin Weltman, Ian Kronborg, Curtis Cooper, Jordan J Feld, Chris Fraser, John F Dillon, Phillip Read, Ed Gane, Gregory J Dore, on behalf of the SIMPLIFY Study Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol*; 2018: S2468-1253(17)30404-1. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30404-1 (Epub ahead of print).

**Resumen:**

El estudio SIMPLIFY es un ensayo abierto de rama única en fase 4 de tratamiento con sofosbuvir y velpatasvir en pacientes adictos a drogas por vía parenteral, con uso reciente de drogas (últimos 6 meses), con genotipos 1 a 6. Participaron 19 sitios de Australia, Canadá, Nueva Zelanda, Noruega, Suiza, UK y Estados Unidos. La duración del tratamiento fue 12 semanas.

Se incluyeron 103 pacientes (29 mujeres, 28%) de 114 evaluados, 9 de ellos con cirrosis. A todos se les realizó carga viral, genotipo y FibroScan. Los genotipos

fueron 1 (35%), 3 (58%), 2 (5%) y 4 (2%). Se les entregó un blíster electrónico una vez por semana que controlaba la fecha y la hora de la toma de la medicación diariamente, con el objetivo de evaluar la adherencia. Junto a ello, se les dieron 10 dólares australianos para incentivar su devolución. En los fallos virológicos se analizaron por secuenciación las regiones NS5A, NS5B y Core E-2.

Las drogas mas utilizadas fueron heroína y metanfetamina. La mediana de seguimiento fue de 12 semanas. Los resultados principales del estudio se resumen en la siguiente tabla.

<b>USO DE DROGAS</b>	<b>N</b>	<b>Frecuencia</b>
Terapia sustitución con opioides	61	59%
Inyección drogas en el último mes	76	74%
Inyección diaria	27	26%
<b>TRATAMIENTO</b>		
Finalizaron tratamiento	100	97%
Perdida de seguimiento	2	
Exitus	1 (sobredosis) 3 después de finalizar tratamiento, en relación a drogas	
Adherencia		90%
RVS	97	94%
Reinfecciones	1	2-6% personas- año

<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>		
Al menos un efecto adverso (fatiga, dolor de cabeza, náuseas)	85	83%
Grado 3	48	47%
Efecto adverso grave	1	7%

Se demostró que la tasa de RVS no difirió entre los grupos de inyectores activos y los que no lo eran, completando todos el tratamiento, con una tasa de RVS que no difiere de la respuesta de la población no usuaria de drogas.

### **Comentario**

La idea de eliminar el virus de la hepatitis C en el 2030 hace necesario romper las reticencias al tratamiento de la hepatitis C en ciertas poblaciones, como internos de prisiones, adictos a drogas, pacientes con trastornos psiquiátricos, etc. Hasta ahora a muchos clínicos les suponía un inconveniente el tratamiento de estos pacientes, por la falta de datos y, sobre todo, por las dudas que genera el cumplimiento y la eficacia del tratamiento en ellos y, por qué no decirlo, por el gasto sanitario que ello implica. En el colectivo de los ADVP la prevalencia de infección por VHC se sitúa en torno al 40%, lo cual supone una cifra nada desdeñable. Sin embargo, estos pacientes son, potencialmente, transmisores de la infección y, por lo tanto, si no se tratan, el objetivo de eliminación del VHC va a ser imposible.

El estudio SIMPLIFY es el segundo estudio específicamente diseñado para evaluar la eficacia de una combinación de antivirales de acción directa en ADVP,

tras el C-EDGE CO-STAR, que evaluó Elbasvir y Grazoprevir en pacientes con terapia sustitutiva de opioides (TSO), con una tasa de RVS superior al 90% y una incidencia de reinfecciones de 4,6 por 100 personas año. Fuera de estos, se han hecho análisis post-hoc en consumidores activos de drogas participantes en otros ensayos, como en el estudio ION-1 con ledipasvir/sofosbuvir, o los ASTRAL 1,2 y 3, también con sofosbuvir/velpatasvir, en donde se analizó asimismo el subgrupo de pacientes en TSO, o en el análisis integrado de los ensayos de glecaprevir/pibrentasvir en pacientes con genotipo 1 a 6 y uso reciente de drogas. En todos ellos la tasa de RVS fue similar a la observada en el SIMPLIFY, pero éste último tiene la ventaja sobre los subestudios de ser un ensayo diseñado concretamente para evaluar el fármaco en la población de ADVP.

Los resultados de este estudio deben ser ratificados por los datos en vida real, que pueden ser distintos, porque la adherencia puede no ser la observada en una población muy seleccionada como la incluida en este ensayo clínico, que, además, pudo estar aumentada por la gratificación económica que recibían los pacientes para devolver el medidor de adherencia. No obstante, como norma, hay que desterrar los reparos a la hora de tratar a este grupo de pacientes, pues tanto la adherencia como la tasa de RVS pueden ser muy buenas. Asimismo, hay que diseñar estrategias para llevar el tratamiento al máximo número de estos pacientes, incluso sacando el tratamiento del hospital. Sólo así podremos evitar las nuevas infecciones y reinfecciones que se producen al haber pacientes aún sin tratar.

Juan Flores Cid.

Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Arnau de Vilanova.Valencia