

## **Eficacia de Sofosbuvir y Velpatasvir, con y sin Ribavirina en pacientes en pacientes con infección por VHC genotipo 3 y cirrosis.**

### **Referencia original:**

Esteban R, Pineda JA, Calleja JL , Casado M, Rodríguez M, Turnes J, Morano Amado LE, Morillas RM, Forns X, Pascasio Acevedo JM, Andrade RJ, Rivero A, Carrión JA, Lens S, Riveiro-Barciela M, McNabb B, Zhang G, Camus G, Stamm LM, Brainard DM, Subramanian GM, Buti M. Efficacy of sofosbuvir and velpatasvir, with and without ribavirin, in patients with HCV genotype 3 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2018; Jun 26. pii: S0016-5085(18)34684-5

### **Resumen:**

En los ensayos en fase 3 y en vida real, la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) a la semana 12 (RVS12) en los pacientes infectados por VHC genotipo 3 (GT3) con cirrosis tratados con sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) ha sido más baja. Se desconoce si añadir ribavirina (RBV) a este tratamiento incrementa la tasa de RVS en dichos pacientes.

En este ensayo en fase 3 se incluyeron 204 pacientes con GT3 y cirrosis compensada (edad media  $51 \pm 7,4$  años) en 29 centros españoles. Los pacientes se randomizaron a recibir durante 12 semanas SOF/VEL (n=101) o SOF/VEL + RBV (n=103).

Las tasas globales de RVS12 fueron 91% para el grupo SOF/VEL y 96% para el brazo SOF/VEL+RBV. En el grupo SOF/VEL, la tasa de RVS12 fue más baja entre los pacientes que, al inicio, eran portadores de sustituciones asociadas a resistencia (RAS) en el gen NS5A (84%) que entre los que no las tenían (96%). En el grupo SOF/VEL + RBV las RAS tuvieron menos impacto en la RVS (96% vs 99% en pacientes con y sin RAS). Los efectos adversos que ocurrieron en más del 10% de los pacientes fueron astenia (12%) en el grupo SOF/VEL y astenia (27%), cefalea (24%) e insomnio (12%) en el grupo que recibió RBV.

Los autores concluyen que, como ha ocurrido en estudios anteriores, una alta proporción de pacientes (91% y 96%) infectados por VHC GT3 con cirrosis compensada logran RVS12 tras 12 semanas de tratamiento con SOF/VEL, con o sin RBV. En los enfermos tratados sin RBV, la proporción que logra RVS12 entre los que presentan RAS basales en NS5A es menor que entre los que no las muestran.

### **Comentario:**

El tratamiento de la infección por VHC genotipo 3 continúa aún deparando algunos datos objeto de discusión. Así, en pacientes con cirrosis compensada y genotipo 3, en el ensayo ASTRAL-3, la tasa de RVS12 fue del 91%, frente al 97% en los no cirróticos. En cambio, la cifra obtenida en el ensayo POLARIS-3, que incluyó también pacientes cirróticos con GT3, en el brazo tratado con SOF/VEL, fue del 96, por encima del “umbral de éxito” actual del 95%. Estos datos problemáticos también afectan a otras combinaciones. Así, p. ej. con glecaprevir/pibrentasvir, en el ensayo ENDURANCE-3, las tasas de RVS12 con

las pautas de 8 y 12 semanas, fueron, respectivamente, 88% y 92% en pacientes con carga viral mayor de 6.000.000, 95% y 89% en pacientes con F3 y 90% y 75% en los portadores de la RAS A30K en NS5A. Como consecuencia de esto, las pautas actualmente recomendadas para el tratamiento del paciente con genotipo 3 en las diversas guías de práctica clínica varían mucho más que en otros genotipos.

Por todo lo anteriormente expuesto, este estudio aporta información muy relevante, pues demuestra: 1) que la tasa de RVS con SOF/VEL en pacientes cirróticos con genotipo 3 es inferior a la deseable, en consonancia con los datos del ASTRAL-1; 2) que ello es debido a que los pacientes con RAS basales en NS5A responden considerablemente peor, especialmente los portadores de la Y93H, de los que sólo dos de cuatro alcanzaron RVS12; 3) que añadiendo RBV, como sucede en los cirróticos descompensados con SOF/VEL, este problema queda soslayado. Se trata además, de un ensayo completamente desarrollado en España, con una participación significativa de miembros de GEHEP, que logró reclutar un número importante de cirróticos con genotipo 3.

A la vista de estos resultados, a la hora de tratar un paciente naïve, cirrótico, con genotipo 3 con SOF/VEL, en mi opinión, caben tres posibilidades. La primera es hacer un test resistencias basales y añadir RBV si existen RAS en NS5A. Una segunda alternativa, aplicable si no está disponible la prueba de resistencias, es tratar a todos con SOF/VEL y rescatar los fracasos con SOF/VEL/voxilaprevir (VOX). Una tercera opción, aplicable también en



GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS  
VIRICAS - SEIMC

ausencia de test de resistencias, es tratar todos estos pacientes con RBV. Dado que esta última añade un número significativo de efectos adversos y complica el tratamiento, parece razonable usar la más coste/efectiva de las dos primeras, lo cual va a depender de las circunstancias propias de cada zona concreta (disponibilidad de la prueba de resistencias y precio de SOL/VEL/VOX).

Dr. Juan A. Pineda

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Hospital Universitario de Valme

Sevilla