

Sofosbuvir y Velpatasvir para el tratamiento del VHC en pacientes coinfectados por VIH-1: Estudio abierto, fase 3.

Referencia original: Wyles D, Bräu N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, Luetkemeyer A, Adeyemi O, Kim AY, Doehle B, Huang KC, Mogalian E, Osinusi A, McNally J, Brainard DM, McHutchison JG, Naggie S, Sulkowski M; ASTRAL-5 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of HCV in Patients Coinfected with HIV-1: an Open-Label, Phase 3 Study. Clin Infect Dis. 2017 Mar 29. doi: 10.1093/cid/cix260. [Epub ahead of print]

Resumen: Si bien las guías de tratamiento de la infección por VHC recomiendan considerar las mismas pautas con antivirales de acción directa (AAD) para pacientes con y sin coinfección por VIH, escoger un régimen adecuado puede ser complejo en los individuos coinfectados por VIH/VHC. Así, el médico debe tener en cuenta el genotipo del VHC, el tratamiento previo, la presencia de cirrosis, y las comedificaciones, incluyendo el propio TAR, antes de seleccionar una combinación de AAD y su duración. En este sentido, el presente ensayo evalúa una pauta pangenotípica, bien tolerada, sin RBV y con escaso potencial de interacciones. Además, sofosbuvir 400 mg más velpatasvir 100 mg coformulados en una sola pastilla (SOF/VEL) ha demostrado unas tasas elevadas de RVS en ensayos fase 3 en pacientes mono infectados por genotipos 1-6 del VHC, naive y pretratados. Por todo lo cual, el objetivo del ensayo fue evaluar la seguridad y eficacia de SOF/VEL durante 12 semanas en pacientes coinfectados por VIH/VHC.

Se podían incluir pacientes infectados por genotipos 1-6 del VHC con cualquier grado de fibrosis hepática, permitiéndose hasta un 30% de cirróticos como máximo. También se permitió la inclusión de hasta un 30% de sujetos pretratados, siempre que no hubiesen recibido inhibidores de la NS5A o NS5B. Los regímenes de TAR admitidos en el ensayo fueron: TDF/FTC/EVG-COBI, TDF/FTC/RPV, TDF/FTC ó ABC/3TC más ATV/r, DRV/r, LPV/r, RAL ó RPV. Se exigió un aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min.

Se incluyeron 106 pacientes que recibieron al menos una dosis de SOF/VEL, de ellos 101 (95%; IC95%: 89-99) alcanzaron RVS12. Hubo dos (2%) recidivas, dos (2%) pérdidas de seguimiento y una retirada de consentimiento. Las tasas de RVS12 por genotipo se muestran en la **Figura 1**. Los 19 pacientes con cirrosis incluidos en el ensayo y 29/31 (94%) pacientes anteriormente tratados frente al VHC alcanzaron RVS12.

Se analizaron las variaciones asociadas con resistencia a los AAD (VARs) basales en los 103 pacientes con respuesta virológica evaluable, 13 (13%) de ellos presentaban VARs en la región NS5A empleando un dintel de sensibilidad del 15%. Todos los pacientes con VARs en la región NS5A basales alcanzaron RVS12.

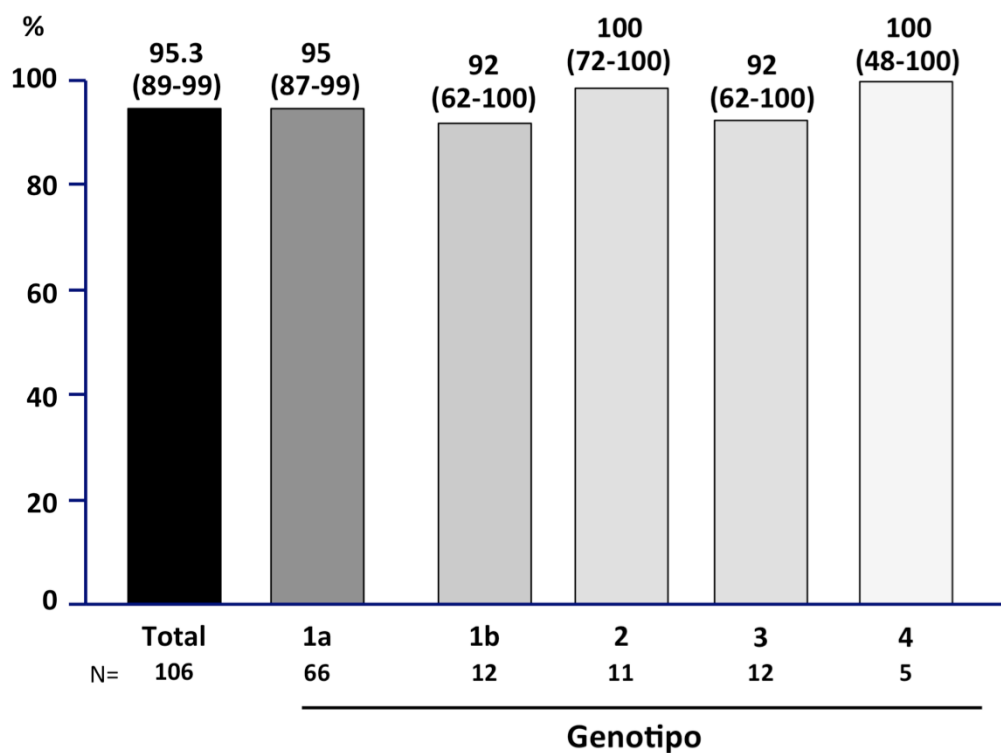
Dos (2%) pacientes presentaron efectos adversos graves no relacionados con SOF/VEL. Tres pacientes con TAR que incluía TDF mostraron aumentos de creatinina ≥ 0.4 mg/dL con respecto al nivel basal. Dos de ellos presentaban precipitantes, como gastroenteritis o uso de fármacos nefrotóxicos, y en otro no

se confirmó el aumento de creatinina. Globalmente en los sujetos con TDF, los niveles de creatinina permanecieron estables desde el momento basal hasta el fin de tratamiento y la semana 12 post-tratamiento.

Los niveles de SOF, GS-331007 y VEL fueron similares a los observados en ensayos previos en monoinfectados por VHC. Igualmente los niveles de TDF, en combinaciones con potenciador o sin potenciador, fueron similares a los observados en pacientes monoinfectados por VIH que no reciben SOF/VEL.

Los autores concluyen que SOF/VEL durante 12 semanas fue seguro y dio lugar a altas tasas de RVS12 en pacientes coinfectados por VIH y genotipos 1-4 del VHC.

Figura 1. Tasas de RVS12 (%; intervalo de confianza 95%) por genotipo del VHC.



Comentario: El ASTRAL-5 es un ensayo fase 3 que muestra tasas de RVS12 a SOF/VEL comparables a las del resto de ensayos de desarrollo de la combinación llevados a cabo en pacientes monoinfectados por VHC. Además, es un régimen seguro en pacientes coinfectados por VIH/VHC que reciben TAR. Finalmente, la ausencia de interacciones relevantes con un amplio espectro de combinaciones de TAR permiten su utilización con seguridad.

Al contrario que los demás estudios del programa ASTRAL, el ASTRAL-5 es un ensayo con un pequeño número de pacientes. A modo de ejemplo, el ASTRAL-1 incluyó más del doble de pacientes con genotipo 1a que el total de pacientes reclutados en el ASTRAL-5 (Feld JJ, et al. N Engl J Med 2015; 373:2599-2607). El tamaño muestral pequeño de este ensayo hace que el análisis de subgrupos sea problemático. Los intervalos de confianza al 95% son muy amplios y alcanzan límites inferiores inaceptables, particularmente para los genotipos 1b-4. La consecuencia de este tamaño muestral insuficiente es la incertidumbre acerca de los resultados, especialmente a la hora de trasladarlos a la vida real. Este hecho se reconoce por los autores, quienes comentan que sus resultados pueden no ser extrapolables por el pequeño número de pacientes incluidos en los subgrupos con cirrosis y con genotipos distintos del 1a. Como ha sucedido con otras combinaciones de AAD, deberemos esperar los resultados en vida real de SOF/VEL en pacientes coinfectados por VIH/VHC para verificar su eficacia y seguridad en esta población de pacientes.

Dr. Juan Macías Sánchez

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Hospital Universitario de Valme

Sevilla