

## **SOFOSBUVIR (SOVALDI): Attivo contro il virus dell'epatite C, ma la valutazione sulla safety è ancora incompleta**

A cura di Rosamaria Macrì\*, Valeria Sirna\*, Giovanni Polimeni

Centro Referente della Segnalazione Spontanea Organizzata della Regione Sicilia,  
c/o UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino Di Messina

\* *borsista del progetto regionale di farmacovigilanza attiva "FORWARD"*

### **IN SINTESI**

- Circa il 50% dei pazienti affetti da epatite C cronica (HCV) di genotipo 1 hanno una risposta virologica sostenuta a 48 settimane in corso di trattamento combinato con peginterferone alfa e ribavirina. L'aggiunta a questa combinazione di un inibitore delle proteasi per un periodo da 12 a 32 settimane migliora gli effetti antivirali ma incrementa il rischio di eventi avversi gravi.
- Il 70%-80% dei pazienti con HCV di genotipo 2 o 3 hanno una risposta virologica sostenuta a 24 settimane in corso di trattamento con peginterferone alfa e ribavirina.
- Nonostante l'inclusione di Sofosbuvir in diversi studi clinici, la sua valutazione iniziale fornisce solo un quadro minimo del rapporto rischio/beneficio, in quanto, nei trials clinici randomizzati, non è stato comparato direttamente con gli inibitori delle proteasi virali.
- Nelle sperimentazioni cliniche sono stati inclusi troppi pochi casi di HCV genotipo 4, 5 o 6 utili a determinare l'efficacia di sofosbuvir in questi pazienti.
- Gli effetti avversi di sofosbuvir sono scarsamente documentati, principalmente a causa del limitato numero di pazienti negli studi clinici e la mancanza di cecità in diversi trial. In particolare saranno necessari altri dati sui possibili effetti cardiaci, ematici e muscolari.
- L'insufficienza renale può generare un sovradosaggio da sofosbuvir, mentre la co-somministrazione di inibitori della glicoproteina P può generare un sottodosaggio del farmaco.
- Non ci sono dati disponibili sull'utilizzo di sofosbuvir in gravidanza. È necessaria la contraccezione quando sofosbuvir è utilizzato in associazione a ribavirina perché quest'ultima è teratogena, potenzialmente anche per diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento.
- Quando la malattia epatica da HCV necessita di trattamento medico, sofosbuvir sembra essere efficace quanto gli inibitori delle proteasi come boceprevir, e anche meno tossico. Il suo uso può ridurre la durata del trattamento di diversi mesi. Ci sono molte incertezze, tuttavia, circa i suoi effetti indesiderati e le interazioni farmacologiche.

### **INTRODUZIONE**

La terapia con peginterferone alfa e ribavirina per 48 settimane ha rappresentato a lungo il trattamento di prima scelta per pazienti con epatite C (HCV) di genotipo 1. E' efficace in circa metà dei pazienti ma dà effetti avversi problematici. Aggiungendo a questa associazione, un inibitore della serina-proteasi NS3/4A del virus dell'HCV (boceprevir o telaprevir), il tasso di successo virologico aumenta, ma genera effetti avversi più frequenti e potenzialmente seri, in particolare disturbi ematologici e cutanei.

Il trattamento di scelta per l'infezione da HCV di genotipo 2 o 3 è rappresentato dall'associazione peginterferone alfa e ribavirina assunta per un periodo da 12 a 24 settimane, virologicamente efficace nel 70-80% dei pazienti. Il trattamento è esteso a 48 settimane nel caso di infezione da HCV di genotipo 4, 5 o 6, raro in Europa. Lo stesso trattamento può essere ripetuto se il primo ciclo fallisce.

**Sofosbuvir** (Sovaldi<sup>®</sup>, Gilead Sciences) è un nucleotide inibitore della RNA polimerasi NS5B, un enzima essenziale per la replicazione dell'HCV. È stato autorizzato in Europa con procedura centralizzata e negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti con epatite C cronica, in combinazione con altri farmaci. La valutazione clinica iniziale di sofosbuvir in pazienti con epatite C è basata su 5 principali *trials* clinici, le cui preminenti caratteristiche e risultati sono riportati in **Appendice 1**. In pazienti con epatite C cronica (HCV) di genotipo 1, l'aggiunta di sofosbuvir a peginterferone alfa e ribavirina sembra essere ugualmente efficace a boceprevir, ma con una tossicità inferiore. La combinazione di sofosbuvir e ribavirina non è virologicamente più efficace rispetto a peginterferone alfa e ribavirina nell'HCV di genotipo 2 o 3, ma anche in questo caso sembra avere minori effetti avversi. Sofosbuvir rappresenta quindi un'alternativa a peginterferone alfa per questi pazienti. Il suo uso può ridurre la durata del trattamento di diversi mesi. Tuttavia esistono alcuni elementi che devono essere presi in considerazione. Non ci sono studi clinici in cui sia stato effettuato il confronto diretto tra sofosbuvir e inibitori della proteasi virale nei pazienti con epatite C (HCV) di genotipo 1 e sono stati inclusi troppi pochi pazienti con infezioni di genotipo 4, 5 e 6 nei primi trial clinici per poterne valutare l'efficacia. Altri studi non comparativi forniscono ulteriori informazioni su specifici sottogruppi di pazienti, ma con evidenza debole. I vantaggi di sofosbuvir sono stati valutati solo in termini di endpoint (virologici) surrogati. Infine, ci sono molte incertezze, tuttavia, circa i suoi effetti indesiderati e le interazioni farmacologiche.

## **REAZIONI AVVERSE NON ADEGUATAMENTE DOCUMENTATE**

Nella sperimentazione pre-clinica condotta su animali (ratti e cani) è stato evidenziato che elevati dosaggi di sofosbuvir possono provocare reazioni avverse ematologiche, epatiche, gastrointestinali e cardiache. Inoltre, lo sviluppo di un altro inibitore della polimerasi NS5B (BMS986094) da utilizzare nei pazienti con epatite cronica di tipo C, è stato interrotto a causa di eventi avversi cardiaci, incluso un decesso per infarto.

La maggior parte delle informazioni relative alle possibili reazioni avverse indotte da sofosbuvir, derivano dagli studi *Fission*, *Fusion*, *Positron* e *Proton* e da studi non controllati (vedi Appendice 1). In questi trials, sono stati trattati con sofosbuvir un totale di 1643 pazienti. I dati disponibili sono di difficile interpretazione in quanto derivanti da studi di bassa numerosità e a causa della mancanza di cecità negli studi *Fission* e *Atomic*. Allo stesso modo, lo studio *Positron* che effettuava un confronto tra ribavirina+sofosbuvir e placebo, non rende possibile la distinzione fra gli eventi avversi dei due farmaci. Per queste ragioni, gli eventi avversi specifici di sofosbuvir non sono attualmente documentati in maniera adeguata.

## **Meno effetti avversi?**

Nel trial *Fission*, studio in aperto, che metteva a confronto l'utilizzo dell'associazione di sofosbuvir e ribavirina per 12 settimane vs l'associazione di peginterferone alfa-2a e ribavirina per 24 settimane, rispettivamente, l'86% e il 96% dei pazienti trattati hanno mostrato un evento avverso. L'incidenza degli eventi avversi gravi era pari, rispettivamente, al 7% e al 19%. Il trattamento è stato interrotto, a causa di reazioni avverse, nell'1% e nel 12% dei pazienti.

Nel trial *Fission*, il 34% dei pazienti trattati con sofosbuvir e ribavirina ha manifestato affaticamento, il 25% mal di testa, il 12% insonnia, il 5% depressione ed, il 3% sindrome simil-influenzale, tutti effetti avversi noti della ribavirina. Complessivamente, queste reazioni avverse sembravano meno frequenti rispetto a quelle insorte nei pazienti trattati con l'associazione peginterferone alfa-2a e ribavirina, ma le differenze osservate dovrebbero essere interpretate con cautela, a causa della mancanza di cecità dello studio.

### **Neutropenia e possibili altri effetti ematologici**

Nello studio *Fission*, il 9% dei pazienti trattati per 12 settimane con l'associazione sofosbuvir e ribavirina ha sviluppato anemia (emoglobina <10g/dl) rispetto al 14% dei pazienti, trattati per 24 settimane con peginterferone alfa-2a e ribavirina. Questa differenza, potrebbe essere dovuta alla maggiore esposizione alla ribavirina. Rimane da chiarire se sofosbuvir causi o meno anemia.

Nello studio in doppio cieco *Proton*, il 30% dei pazienti trattati con sofosbuvir ha manifestato neutropenia, rispetto al 19% dei pazienti trattati con peginterferone alfa-2a e ribavirina, suggerendo uno specifico effetto neutropenico di sofosbuvir.

### **Nausea**

Le reazioni avverse gastrointestinali gravi non sono più frequenti nei pazienti trattati con sofosbuvir rispetto agli altri farmaci utilizzati negli studi clinici. Nello studio *Fission*, la nausea era meno frequente nei pazienti trattati con sofosbuvir e ribavirina (18%) rispetto ai pazienti trattati con peginterferone alfa-2a e ribavirina (29%), così come il vomito (6,4% vs 9%). Tuttavia, come già sottolineato, studi non in cieco, come questo, possono fornire deboli evidenze.

Nello studio in doppio-cieco *Proton*, l'aggiunta di sofosbuvir è stata associata ad una maggiore comparsa di nausea (45% verso il 35% dei pazienti trattati con peginterferone alfa-2a, ribavirina + placebo).

### **Aritmie cardiache**

Nei trial clinici sono stati riportati meno casi di aritmia cardiaca nei pazienti trattati con sofosbuvir. Nello studio *Fission*, le reazioni avverse cardiache erano meno frequenti nei pazienti trattati con l'associazione sofosbuvir e ribavirina rispetto ai pazienti trattati con peginterferone alfa-2a e ribavirina (2% vs 5%). In ogni caso, la comparsa di aritmie cardiache negli studi sugli animali ha messo in luce la necessità di un attento monitoraggio degli eventi avversi cardiaci nel post-marketing.

### **Resistenza virale?**

Nei trial clinici non sono riportati casi di resistenza a sofosbuvir, ma resta da chiarire cosa potrebbe accadere in conseguenza all'uso diffuso del farmaco.

### **Effetti avversi muscolari**

Nello studio *Fission*, con l'associazione sofosbuvir e ribavirina di 12 settimane si sono verificati più frequentemente casi di aumento della creatin chinasi (7% dei pazienti con 5 casi gravi) rispetto al trattamento con l'associazione peginterferone alfa-2a e ribavirina della durata di 24 settimane (4%

dei pazienti, con un caso grave). Nessuno di questi pazienti aveva corrispondenti manifestazioni cliniche.

### **Rischio di sovradosaggio in caso di insufficienza renale**

Sofosbuvir è principalmente eliminato per via renale, e la sua escrezione è molto ridotta nei pazienti con grave insufficienza renale. Le possibili conseguenze non sono note, ma la tossicità osservata sugli animali che hanno ricevuto elevati dosaggi di sofosbuvir hanno mostrato la necessità di prestare attenzione nei pazienti con grave insufficienza renale.

### **Substrato della glicoproteina-P**

Esiste un rischio di overdose da sofosbuvir, se somministrato contemporaneamente ad altri farmaci, noti per causare insufficienza renale. Sofosbuvir è substrato della glicoproteina-P e, quindi, la sua co-somministrazione con induttori di questa proteina trasportatrice, come la rifampicina, l'erba di San Giovanni (Iperico) e alcuni farmaci antiepilettici, dovrebbe essere evitata, in quanto potrebbe causare una ridotta biodisponibilità di sofosbuvir.

### **Gravidanza: non ci sono dati disponibili, ma la ribavirina è teratogena**

Negli studi condotti su animali (ratti o conigli) non sono emersi effetti teratogeni o fetotossici, ma non sono disponibili dati di sicurezza negli uomini.

La ribavirina è teratogena. In caso di utilizzo di sofosbuvir in associazione a ribavirina in donne in età fertile dovrebbero essere utilizzati uno o più metodi contraccettivi. Lo stesso tipo di precauzione dovrebbe essere adottata anche nel partner di sesso maschile della coppia.

## **CONCLUSIONI**

Sofosbuvir rappresenta una valida alternativa per alcune categorie di pazienti ed, in attesa di ulteriori valutazioni, può essere proposto.

Da una prima valutazione clinica, il profilo di effetti avversi di sofosbuvir non è ben definito, principalmente a causa della bassa numerosità campionaria e della mancanza di cecità degli studi clinici pre-marketing. Inoltre, il tempo di follow-up è stato breve e sono emersi dei dubbi circa la possibile insorgenza di eventi avversi cardiaci, ematologici e muscolari.

Le questioni in sospeso relative a sofosbuvir includono la correlazione fra la risposta virologica e i benefici al paziente, il profilo generale di effetti avversi, la durata ottimale del trattamento per i pazienti in condizioni gravi (pazienti cirrotici) e i possibili cambiamenti nella sensibilità virale in caso di utilizzo diffuso dello stesso.

In attesa di ulteriori valutazioni su sofosbuvir, i pazienti HCV positivi di genotipo 1 hanno diverse opzioni:

- associazione peginterferone alfa e ribavirina per 48 settimane: gli effetti avversi sono ben conosciuti e spesso intollerabili; la risposta virologica è raggiunta solo in metà dei pazienti, ma l'efficacia è ben documentata;
- associazione peginterferone alfa, ribavirina e sofosbuvir: nonostante la mancanza di un confronto diretto, questa combinazione terapeutica ha, probabilmente, la migliore

efficacia virologica e una più bassa percentuale di effetti avversi rispetto alla terapia con peginterferone alfa, ribavirina e un inibitore delle proteasi;

- Pazienti nei quali lo stato clinico è stabile, farebbero bene ad aspettare fino a quando il rapporto rischio/ beneficio di questi nuovi farmaci anti HCV e gli schemi di trattamento saranno meglio documentati.

### Riferimenti bibliografici

- Prescrire International 2015; 24 (156):5-10.
- Rev Prescrire October 2014; 34 (372): 726-732.
- US FDA – CDER “Application Number 204671Orig1s000 Medical review(s)”, 20 Novembre 2013.
- US FDA – CDER “Application Number 204671Orig1s000 statistical review(s)” 21 Novembre 2013.
- EMA – CHMP “Assessment report for Sovaldi – EMEA/H/C/002798/0000 21 Novembre 2013.
- Gilead Sciences “Sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis infection-antiviral drugs advisory committee meeting briefing document” 25 Ottobre 2013.
- US FDA – CDER “Application Number 204671Orig1s000 Medical review(s)” 27 Novembre 2013.
- European Commission “SPC-Sovaldi” 16 Gennaio 2014.
- US FDA “Full prescribing information – Sovaldi” Dicembre 2013.
- Lawitz E. et al. “Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotype 1,2 and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial” *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 401-408.
- Lawitz E et al. “Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infections” *N Engl J Med* 2013; 368 (20): 1867-1877.
- Prescrire editorial staff “Boceprevir. In a triple-drug combination: virological advantage in chronic hepatitis C” *Prescrire Int* 2012; 21 (126): 89-92.
- Kowdmev KV et al. “Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (Atomic): an open label, randomised, multicenter phase 2 trial” *Lancet* 2013; 381: 2100-2107.
- Zeuzem S et al. “Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3” *N Engl J Med* 2014; 370 (21): 1993-2001.

**Appendice 1. Principali studi randomizzati controllati di sofosbuvir nell'epatite cronica C**

Trial	Caratteristiche del trial	Caratteristiche del paziente	N° di pazienti	Trattamento effettuato (a)	Risposta virologica sostenuta (b)	Fallimento del trattamento (c)	Relapse (d)
Proton	Doppio cieco	Genotipo 1, infezione da HCV, non cirrotico, trattamento naive	48	SOF 200mg/die + Peg-IFN +RBV per 12 settimane seguite da Peg-IFN +RBV per 12 o 36 settimane	90% (SS)	NR	4 casi
			48	SOF 400mg/die+ Peg-IFN +RBV per 12 settimane seguite da Peg-IFN +RBV per 12 o 36 settimane	91% (SS)	NR	1 caso
			26	placebo+ Peg-IFN +RBV per 12 settimane seguite da Peg-IFN+RBV per 12 o 36 settimane	58% (SS)	NR	NR
Atomic	Non in cieco	Genotipo 1, infezione da HCV, non cirrotico, trattamento naive	52	SOF 400mg/die+ Peg-IFN +RBV per 12 settimane	89%	NR	NR
			155	SOF 400mg/die+ Peg-IFN +RBV per 12 settimane seguite da SOF 400mg/die (±RBV) per 12 settimane	87%	NR	NR
			125 (f)	SOF 400mg/die+ Peg-IFN +RBV per 24 settimane	89%	NR	NR
Fission	Studio non in cieco di non inferiorità (e)	Genotipo 2 o 3, infezione da HCV, non cirrotico, trattamento naive	256	SOF 400mg/die+ RBV per 12 settimane	67%	5%	30%
			243	peginterferone alfa 2 a+ribavirina per 24 settimane	67%	15%	21%
Positron	Doppio cieco	Genotipo 2 o 3, infezione da HCV, non cirrotico, non adatto a ricevere terapia con interferone alfa	207	SOF 400mg/die+ RBV per 12 settimane	78% (SS)	2%	20%
			71	doppio placebo per 12 settimane	0% (SS)	100%	NR
Fusion	Doppio cieco	Pazienti con genotipo 2 o 3, infezione da HCV, non rispondenti al trattamento o relapsati dopo terapia con Peg-IFN e RBV	103	SOF 400mg/die+ RBV per 12 settimane	50% (SS)	0%	48%
			98	SOF 400mg/die+ RBV per 16 settimane	71% (SS)	0%	29%

Peg-IFN: Peg-interferone,, RBV: ribavirina, SOF: sofosbuvir, NR: non riportato, SS: statisticamente significativo

a): in questi trials, il dosaggio di perinterferone alfa 2 a era di 180mcg/settimana, ribavirina da 800mg a 1200mg/die

b): la **risposta virologica sostenuta** è stata definita come una carica virale non rilevabile dopo 24 settimane dalla fine del trattamento negli studi Fission, Fusion e Positron

c): il fallimento è stato definito come una carica virale rilevabile dopo 12 settimane di trattamento, un incremento della carica virale durante il trattamento dopo un'iniziale riduzione o una nuova carica virale rilevabile durante il trattamento dopo essere risultata non rilevabile

d): relapsato, definito come una nuova carica virale rilevabile dopo la fine del trattamento, mentre la carica virale era non rilevabile durante il trattamento

e): il margine di non inferiorità, in programma era pari al 15%

f): questo gruppo include 11 pazienti con genotipo 4 con infezione da HCV e 5 pazienti con infezione HCV di genotipo 6