



Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH

La noticia del día

17-11-2015

AASLD 2015: Operación rescate

Caracterizar las causas del fracaso virológico y evaluar distintas combinaciones novedosas de antivirales de acción directa en pacientes con hepatitis C no respondedores a un tratamiento previo basado en dichos fármacos centra la atención de la conferencia



Juanse Hernández, desde San Francisco (EE UU) - 17/11/2015
El uso combinado de antivirales con diferentes mecanismos de acción frente al virus de la hepatitis C (VHC) permite retratar a un elevada tasa de pacientes con genotipo 1 que no habían respondido a un tratamiento previo basado en dichos fármacos en entornos reales o en ensayos clínicos. Esta es la conclusión a la que han llegado tres estudios que han evaluado terapias de rescate en pacientes con hepatitis C y cuyos resultados fueron presentados ayer lunes en San Francisco (EE UU) en el transcurso del 65 Encuentro Anual de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD, en sus siglas en inglés).

La llegada de los nuevos antivirales de acción directa frente al VHC ha supuesto una revolución y un cambio de paradigma en el tratamiento de esta enfermedad hepática. El uso de regímenes más tolerables y con

actividad frente a múltiples genotipos está permitiendo tratar con éxito a un elevado y heterogéneo número de pacientes con hepatitis C registrándose tasas de curación superiores al 95%. Sin embargo, **no todas las personas con el VHC tratadas con estos nuevos regímenes de fármacos orales consiguen responder con éxito al tratamiento.**

Hasta la fecha y dada la limitación de los datos disponibles, todavía no han sido caracterizados con firmeza cuáles son los regímenes más apropiados para retratar a los pacientes con hepatitis C que no lograron responder a un tratamiento previo basado en antivirales de acción directa. En este sentido y con el fin de explorar nuevas vías terapéuticas para personas que no han respondido a un régimen estándar basado en antivirales de acción directa frente al VHC, tres estudios presentados en la AASLD han evaluado el potencial de nuevas combinaciones basadas en fármacos con distintos mecanismos de acción cada uno.

TRIO Network: Caracterizar las causas del fracaso del tratamiento en entornos reales

Investigadores de la red Trio Health, que recopila datos de diversos centros médicos de EE UU, ha presentado los resultados de un análisis que evaluó a 1.685 personas con genotipo 1 del VHC que estaban recibiendo atención médica en entornos reales con el objetivo de examinar las características de los 51 pacientes que no habían respondido a un tratamiento de 12 semanas basado en sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) con o sin ribavirina; paritaprevir/ritonavir/ombitasvir y dasabuvir (Viekirax® y Exviera®) con o sin

ribavirina; y simeprevir/sofosbuvir (Olysio®/ Sovaldi®) con o sin ribavirina.

En el análisis se incluyeron todos los pacientes con genotipo 1 del VHC que habían iniciado un tratamiento de 12 semanas con cualquiera de los anteriores regímenes antivirales entre octubre de 2014 y mayo de 2015.

Más de la mitad de los integrantes de cada grupo de tratamiento eran hombres; la media de edad se situaba alrededor de los 60 años; el genotipo 1a del VHC fue el predominante en cada uno de los grupos; y una tasa importante de los pacientes de cada grupo tenía cirrosis.

El análisis reveló **una tasa general de respuesta virológica sostenida a las 12 semanas tras la finalización del tratamiento (RVS12) de un 94%**, siendo de 94% con sofosbuvir/ledipasvir; 97% con sofosbuvir/ledipasvir y ribavirina; de 78% con simeprevir/sofosbuvir con o sin ribavirina; y de 91% con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir y dasabuvir.

Al examinar las características de los pacientes y sobre todo las de aquellos que no habían respondido al tratamiento, los investigadores pudieron observar que un total de 149 pacientes fueron tratados sin seguir las recomendaciones autorizadas por la Agencia de la Alimentación y el Medicamento de EE UU (FDA) y se observó en estos pacientes una tasa de RVS12 más baja (84%) que la registrada en las personas cuyos médicos siguieron las recomendaciones de la FDA para tratarlos (95%).

De acuerdo con el análisis de los investigadores, los únicos factores que tuvieron un impacto negativo estadísticamente significativo sobre la probabilidad de alcanzar RVS12 fueron tener un recuento bajo de plaquetas; **tener cirrosis hepática; haber recibido una prescripción del régimen antiviral fuera de la indicación autorizada por la FDA; y el sexo masculino.**

Estudio QUARTZ-I: Retratamiento con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir y sofosbuvir

QUARTZ-I es un ensayo de fase 2, abierto y multicéntrico que evalúa la seguridad y eficacia de una terapia de intensificación basada en paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir y sofosbuvir en pacientes que no respondieron previamente a un tratamiento basado en antivirales de acción directa.

De acuerdo con los investigadores, un tratamiento previo basado en inhibidores del complejo de replicación NS5A (como por ejemplo daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir o elbasvir) incrementa el riesgo de desarrollar mutaciones asociadas a resistencia que podrían persistir hasta las 96 semanas tras la finalización del tratamiento. Por este motivo, es plausible que los pacientes que han recibido una pauta basada en esta familia de antivirales necesiten retratar la infección por VIH con un enfoque basado en la intensificación de la terapia con antivirales con diferentes mecanismos de acción.

El estudio incluyó a 22 pacientes que no habían respondido previamente a las siguientes combinaciones: paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (n=2); paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir (n=14); simeprevir/sofosbuvir (n=1); simeprevir/samatasvir/ribavirina (n=1); sofosbuvir/ribavirina (n=1); sofosbuvir/interferón pegillado/ribavirina (n=1); y telaprevir/interferón pegillado/ribavirina (n=2).

Los pacientes fueron distribuidos en tres grupos de retratamiento con el régimen formado por paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir y sofosbuvir: los pacientes con genotipo 1a sin cirrosis lo recibieron durante 12 semanas (n=14); los que tenían genotipo 1a y cirrosis tomaron la misma pauta durante 24 semanas (n=6); y a los que tenían genotipo 1b se les administró durante 6 semanas.

La mayoría de pacientes (n=20) tenía el genotipo 1a del VHC. A nivel basal, a 17 de los 22 participantes se

les detectó, como mínimo, 1 mutación de resistencia en una de las tres dianas virales, mientras que en los 5 pacientes restantes solo se detectó la Q80K en la proteasa NS3.

Los resultados muestran una **tasa general de respuesta virológica sostenida a la semana 12 tras la finalización del tratamiento (RVS12) de un 95% (21/22)**. Se registró un fracaso virológico en un paciente que tuvo una recidiva del VHC después de finalizar el tratamiento. Se trató de un paciente que previamente no había respondido a un tratamiento con telaprevir (Incivo®), interferón pegilado y ribavirina y al que no se le detectó la presencia de mutaciones de resistencia en ninguna de las tres dianas virales en el momento del fracaso.

Se registró una tasa de respuesta virológica sostenida a la semana 4 tras finalizar el tratamiento del 100% en todos los pacientes con genotipo 1a y cirrosis (6/6). Los resultados a la semana 12 todavía no están disponibles.

Por lo que respecta a la seguridad, en general el tratamiento fue bien tolerado y no se produjeron interrupciones del tratamiento como consecuencia de los efectos secundarios de la medicación. La mayoría de los efectos secundarios fueron de leves a moderados. En dos pacientes se registraron efectos secundarios graves, pero no estuvieron relacionados con los fármacos del estudio.

En sus conclusiones, los investigadores afirman que un régimen de intensificación basado en fármacos con diferentes mecanismos de acción logra tasas elevadas de respuesta en el retratamiento de personas que no respondieron previamente a una terapia basada en antivirales de acción directa. La presencia de mutaciones asociadas a resistencia antes de iniciar el retratamiento no afectó a la posibilidad de alcanzar la eliminación del VHC a la semana 12 tras finalizar el tratamiento. Con todo, estos datos deberían confirmarse con los resultados de estudios que evalúen la misma pauta de rescate con una muestra mayor de participantes.

Estudio C-WIFT: Retratamiento con elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir y ribavirina

C-WIFT es un ensayo que consta de dos partes. La parte A evaluó una combinación basada en elbasvir/grazoprevir (Zepatier™) y sofosbuvir (Sovaldi®) en pacientes naïve con genotipos 1 o 3 del VHC durante 4, 6, 8 o 12 semanas. Un total de 143 personas (de las que 102 tenían genotipo 1 y 41 tenían VHC de genotipo 3) fueron distribuidas aleatoriamente en 7 grupos que contemplaban diversas duraciones del tratamiento (4, 6, 8 o 12 semanas) en función del genotipo y la presencia o ausencia de cirrosis hepática (véase [La Noticia del Día 24/04/2015](#)). Durante la AASLD se han presentado los resultados de la parte B del estudio en la que a los pacientes con genotipo 1 que habían sido tratados con la combinación durante 4, 6 u 8 semanas y habían sufrido una recidiva del VHC tras la finalización del tratamiento, se les ofreció retratarse durante 12 semanas con elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir y ribavirina.

El criterio de valoración principal del estudio fue la tasa de pacientes que alcanzaron RVS12, lo que equivale a la eliminación del VHC. A los pacientes se les realizó análisis de resistencia para detectar la presencia de mutaciones en la proteasa NS3, en la proteína no estructural 5A (NS5A) y en la polimerasa NS5B.

De los 29 pacientes elegibles que no habían respondido a la combinación evaluada en la parte A, se seleccionaron 25 personas para realizar la parte B del ensayo: 17 de los 20 que habían tomado el tratamiento durante 4 semanas; 7 de los 8 a los que se había administrado durante 6 semanas (3 personas sin cirrosis y 4 con cirrosis); y 1 de solo una persona que había tomado el tratamiento durante 8 semanas. La mayoría de los participantes eran hombres (88%; 22/25). El subtipo del VHC mayoritario fue el 1a que se registró en el 88% de los participantes (22/25); un 20% (5/25) de los participantes tenía cirrosis a nivel basal; y la media de la carga viral basal en el retratamiento fue de 6,19 log₁₀ UI/mL.

De los 25 participantes, 20 (80%) presentaban mutaciones basales de resistencia en la proteína NS5A; 13 (52%), mutaciones de resistencia en la proteasa NS3; y 11 personas (44%), mutaciones tanto en la proteína NS5A como en la proteasa NS3. No se observaron mutaciones de resistencia en la polimerasa NS5B.

El tiempo mediano transcurrido desde que se produjo el fracaso virológico en la parte A hasta que se inició la parte B del estudio fue de 214 días. Del análisis de eficacia fueron excluidos dos participantes que se perdieron durante el seguimiento del ensayo (en el tercer día y en la cuarta semana del tratamiento).

Los resultados muestran que **todos los pacientes que completaron la terapia de rescate alcanzaron RVS12 (100%; 23/23)**. La presencia de cirrosis, de mutaciones de resistencia viral o el subtipo viral no tuvieron ningún impacto en la respuesta virológica sostenida.

Por lo que respecta a la seguridad no se produjeron interrupciones del tratamiento como consecuencia de los efectos secundarios. Los efectos secundarios más habituales registrados en más de un 5% de los pacientes fueron exantema (8%), fatiga (8%), náusea (8%) e infección del tracto urinario. **Dos pacientes requirieron ajuste de la dosis de ribavirina, pero ambos consiguieron RVS12.**

En sus conclusiones, los investigadores señalan que en pacientes con genotipo 1 que no han respondido a un tratamiento de corta duración con elbasvir/grazoprevir y sofosbuvir y con factores pronóstico negativos como genotipo 1a o presencia de mutaciones de resistencia en la proteína NS5A o en la proteasa NS3 (o mutaciones en ambas), un régimen de 12 semanas basado en elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir y ribavirina muestra una actividad antiviral robusta y tasas elevadas de RVS12.

Estudio NIH SYNERGY: sofosbuvir/ledipasvir

NIH SYNERGY es un ensayo que había evaluado el uso de sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) en combinación con un tercer agente de acción directa: o GS-9669 -un inhibidor de la polimerasa NS5B no análogo de nucleósido- durante 6 semanas; o GS-9451 -un inhibidor de la proteasa NS3- durante 4 semanas; o con GS9669 y GS9451 durante 6 semanas (véase [La Noticia del Día 05/03/15](#)), en el tratamiento del genotipo 1 del VHC.

Durante la AASLD, se han presentado los resultados del retratamiento solo con sofosbuvir/ledipasvir administrado durante 12 semanas en 34 pacientes que no lograron responder a la terapia de corta duración recibida previamente en el ensayo NIH SYNERGY. Este estudio de fase 2a, abierto y realizado en un único centro incluyó a pacientes monoinfectados por VHC en estadios precoces de la enfermedad hepática (F0-F2)

Los 34 participantes fueron predominantemente hombres (82%) y de etnia negra (85%), con una mediana de edad de 60,5 años y un índice de masa corporal de 26,8 kg/m². Un 73,5% (25/34) estaba infectado por el genotipo 1a del VHC y el estadio mediano de fibrosis según la escala Metavir fue de 1.

El criterio de valoración principal fue la tasa de pacientes retratados con sofosbuvir/ledipasvir que lograron alcanzar respuesta virológica sostenida 12 semanas después de la finalización del tratamiento. Se llevaron a cabo pruebas de resistencia para detectar la presencia de mutaciones de resistencia en la polimerasa NS5B y en la proteína NS5A antes de iniciar el retratamiento.

De las 34 personas inscritas en el ensayo, 32 (94%) completaron el tratamiento durante 12 semanas con sofosbuvir/ledipasvir. Dos pacientes retiraron su consentimiento después del día 0.

El tiempo transcurrido desde la recidiva del VHC hasta el retratamiento fue de 22 semanas. **Las tasas**

generales de respuesta virológica sostenida a la semana 12 (RVS12) fueron del 91,2% (31/34) según el análisis por intención de tratar y del 96,9% (31/32) según el análisis por protocolo.

A nivel basal, de los 34 pacientes, 29 (85%) tenían mutaciones de resistencia en la proteína NS5A y 1 persona (3%), mutaciones de resistencia a la polimerasa NS5B. De todos los pacientes que completaron el tratamiento, solamente una persona con mutaciones de resistencia en la proteína NS5A experimentó una recidiva del VHC a la octava semana y, en ese momento, se le detectaron dos nuevas mutaciones de resistencia en la proteína NS5A.

De acuerdo con los investigadores, su estudio muestra una elevada tasa de respuesta virológica sostenida con el retratamiento con sofosbuvir/ledipasvir en pacientes que no respondieron previamente a un tratamiento de corta duración basado en los antivirales de acción directa incluidos en el ensayo NIH SYNERGY.

Fuente: *Elaboración propia (gTt-VIH)*

Referencias: Afdhal N, Bacon B, Dieterich D, et al. Failure with All-Oral DAA Regimens: Academic and Community Treatment of a Real-World Population from the TRIO Network. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)- Liver Meeting 2015, San Francisco. Poster #LB-17

Poordad F, Bennett M, Sepe TE, et al. QUARTZ-I: Retreatment of HCV DAA-failures With Ombitasvir/Paritaprevir/r, Dasabuvir, and Sofosbuvir. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)- Liver Meeting 2015, San Francisco, Poster #LB-20

Lawitz E, Poordad F, Gutiérrez JL, et al. C-SWIFT Retreatment (Part B): 12 Weeks of Elbasvir/Grazoprevir with Sofosbuvir and Ribavirin Successfully Treated G1-Infected Subjects who Failed Short-Duration All-Oral Therapy. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)- Liver Meeting 2015, San Francisco, Poster #LB-12

Wilson E, Kattakuzhy S, Sims Z, et al. Highly Successful Retreatment with Ledipasvir (LDV) and Sofosbuvir (SOF) in HCV GT-1 Patients Who Failed Initial Short Course Therapy with Combination DAA Regimens (NIH SYNERGY Trial). American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)- Liver Meeting 2015, San Francisco, Abstract 92

"La Noticia del Día" es un servicio gratuito de información en español sobre tratamientos del VIH. Puedes suscribirte en <http://www.gtt-vih.org/actualizate/suscripciones> o darte de baja en http://www.gtt-vih.org/actualizate/cancelar_suscripcion. Las noticias anteriores pueden consultarse en nuestro sitio de internet: www.gtt-vih.org. Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt). Barcelona (España). Subvencionado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (España). Secretaría del Plan Nacional del SIDA. <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/home.htm>