

Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with chronic HCV genotype 3 infection: An integrated phase 2/3 analysis

Referencia original:

Steven Flamm, David Mutimer, Armen Asatryan, Stanley Wang, Jürgen Rockstroh, Yves Horsmans, Paul Y. Kwo, Ola Weiland, Erica Villa, Jeong Heo, Edward Gane, Stephen D. Ryder, Tania M. Welzel, Peter J. Ruane, Kosh Agarwal, Teresa I. Ng, Zhenyi Xue, Sandra S. Lovell, Preethi Krishnan, Sarah Kopecky-Bromberg, Roger Trinh, Federico J. Mensa, David L. Wyles. *J Viral Hepat* 2019; 26: 337-349

Resumen:

Glecaprevir/pibrentasvir (G/P) es una de las asociaciones de antivirales de acción directa recomendada en el tratamiento del virus de la hepatitis C genotipo 3 (VHC G3), que es el genotipo de peor respuesta a tratamiento en la actualidad, y el que se acompaña de mayor riesgo de progresión de la fibrosis y mayor incidencia de hepatocarcinoma.

Este estudio analiza los resultados del tratamiento del VHC G3 en 693 pacientes procedentes de 5 ensayos clínicos fase 2 y 3 en los que se utilizó G/P durante 8, 12 o 16 semanas (estudios SURVEYOR-2, ENDURANCE 3, EXPEDITION 2, EXPEDITION 4 Y MAGELLAN 2). Se incluye un escaso número de pacientes con infección por VIH y trasplantados.

Los resultados principales por tipo de paciente se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Respuesta viral sostenida (RVS12) en pacientes con VHC G3 tratados con G/P

	Duración del tratamiento (semanas)	RVS12 n/N (%)
No cirrosis		
<i>Naive</i>	8	198/208 (95)
	12	280/294 (95)
Pretratados*	12	44/49 (90)
	16	21/22 (95)
Cirrosis compensada		
<i>Naive</i>	12	67/69 (97)
Pretratados*	16	48/51 (94)

*Pretratados con interferón+ribavirina o sofosbuvir+ribavirina+interferon

Otro resultado que merece destacar es que la tasa de RVS12 en los pacientes no cirróticos pretratados con sofosbuvir fue del 100% (17/17), y en los cirróticos pretratados con sofosbuvir fue del 96% (24/25).

En cuanto a seguridad, no hubo efectos adversos (EA) graves atribuibles al tratamiento y la porcentaje de discontinuaciones por EA fue menor del 1%.

Los autores concluyen que el tratamiento del VHC G3 con G/P es seguro y eficaz cuando se administra durante 8 semanas en pacientes *naive* no cirróticos, 12 semanas en *naive* con cirrosis compensada y 16 semanas en pretratados (independientemente de la presencia de cirrosis).

Comentario:

El análisis conjunto de los pacientes con VHC G3 participantes en los ensayos clínicos de ABBVIE ofrece unos resultados que apoyan básicamente las recomendaciones actuales de GEHEP/SEIMC.

Sin embargo, a pesar del esfuerzo realizado se mantienen las mismas limitaciones debido al escaso número de pacientes de determinados subgrupos. Ello no permite realizar la recomendación firme de 8 semanas de tratamiento a pacientes G3 *naive* con:

- Fibrosis grado 3. Consiguen RVS12 33/35 (94%) enfermos.
- Polimorfismos basales NS5A. En su presencia se consigue RVS12 en 56/59 (95%) sujetos. Sin embargo, en el caso concreto de la A30K, la tasa de RVS12 fue 15/18 (83%), con un IC95% de 66-100%.

En el caso de pacientes G3 *naive* con fibrosis grado 3 parece prudente administrar 12 semanas de tratamiento, aunque EASL recomienda también 8 semanas advirtiendo del bajo grado de evidencia (B2). En cuanto a la presencia de polimorfismos basales, su prevalencia es baja, por lo que según el entorno de trabajo se puede decidir ignorarlos y administrar 8 semanas de tratamiento, o bien, determinarlos si está a nuestro alcance y tratar al paciente 8 o 12 semanas según su resultado.

Los datos en pacientes VHC G3 *naive* no cirróticos (que actualmente son la mayoría de los pacientes con VHC G3) tratados durante 8 semanas son suficientemente buenos para que muchos clínicos consideren G/P como la pauta

de elección, ya que no hay otro régimen de 8 semanas disponible en este contexto. Además, es posible que las pautas cortas mejoren la adherencia en pacientes difíciles, como aquellos que son usuarios de drogas o con problemas psiquiátricos. La principal desventaja de G/P frente a la otra alternativa terapéutica en G3 (sofosbuvir/velpatasvir) es el potencial de interacciones, algo mayor globalmente para G/P.

Por el contrario, la tasa de RVS12 con 12 semanas de tratamiento con G/P en VHC G3 pretratados es subóptima. Para conseguir tasas altas de RVS12 en estos pacientes es necesario administrar 16 semanas de tratamiento con G/P, en tanto que sofosbuvir/velpatasvir consigue buenos resultados con 12 semanas de tratamiento en no cirróticos y cirróticos sin resistencias en NS5A. En el cirrótico con resistencias en NS5A tratado con sofosbuvir/velpatasvir, la RVS12 es subóptima a menos que se añada un tercer fármaco (ribavirina o, preferiblemente voxilaprevir por su menor toxicidad).

Parece improbable que vayamos a disponer de más datos procedentes de ensayos clínicos, por lo que la respuesta a las cuestiones pendientes tendrá que proceder de datos de la vida real.

Dr. Sergio Reus

Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital General Universitario de Alicante