

## Resumen del Congreso de la EASL 2017

### Infección por el VHC

Autor: Dr. Juan A. Pineda

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme

Sevilla

Como era esperable, el número de comunicaciones sobre infección por el VHC en este congreso ha descendido de modo ostensible en comparación con los previos. Además, tras la presentación de la fase III del combo de Gilead, sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir (VEL)/Voxilaprevir (VOX), y parte de la del nuevo combo de Abbvie, glecaprevir/pibretasvir (G/P), en el pasado congreso de la AASLD, lo más destacado en éste en cuanto a fármacos nuevos ha sido la presentación una nueva oleada de la fase III de este último producto, con los ensayos ENDURANCE-3, EXPEDITION-1 y EXPEDITION-2 (LBP-522). Los dos primeros serán comentados en este resumen. Igualmente, se han presentado nuevos datos del futuro combo de MSD (MK3), constituido por grazoprevir (GZR), el inhibidor de la NS5A ruzasvir (RZR) y el inhibidor nucleótido de la NS5B uprifosbuvir (UPR) (MK-3682), en el estudio C-SURGE, parcialmente avanzados en el congreso de la AASLD, y que también resumiremos. Comentaremos también el estudio SIMPLIFY, ensayo de SOF/VEL en personas con uso reciente de drogas inyectadas, por el interés particular que tiene esta población en la epidemia actual de infección por VHC. Finalmente, el posible efecto que puede tener el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) sobre la incidencia de hepatocarcinoma (HCC) ha sido uno de los temas estelares de este congreso, hasta tal punto de dedicársele seis de las ocho comunicaciones orales de una de las mesas de este tipo. Resumiremos de ellas un estudio escocés que, de alguna manera, encuentra lo que está siendo la tendencia mayoritaria en los trabajos dedicados a este tema.

**Comunicación 1. Expedition 1: Week Glecaprevir/Pibrentasvir Achieves High SVR12 Rates in Patients With Genotype 1, 2, 4, 5, or 6 HCV Infection**

**and Compensated Cirrhosis. Forns X, Lee S, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, Felizarta F, Hassanein T, Hinrichsen H, Rincon D, Morillas R, Zeuzem S, Horsmans Y, Nelson D, Yu Y, Pilot-Matias T, Lin C, Mensa F. Abstract GS-006.**

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de G/P administrado 12 semanas en pacientes con genotipo 1, 2, 4, 5 o 6 y cirrosis compensada.

**Métodos:** Es un ensayo en fase III, abierto, donde 146 pacientes recibieron G/P coformulado a dosis de tres comprimidos/día de 100 mg/40 mg, totalizando diariamente 300 mg/120 mg. Se incluyeron pacientes con genotipo 1, 2, 4, 5 o 6, con cirrosis compensada, naïve o pretrados con interferón (IFN), peg-IFN con o sin ribavirina (RBV), o SOF + RBV con o sin Peg-IFN. La variable desenlace primaria fue la respuesta viral sostenida (RVS) 12 semanas tras finalizar el tratamiento.

**Resultados:** La distribución genotípica de los pacientes fue como sigue: 1a: 48 (33%); 1b: 39 (27%); 2: 34 (23%); 4: 16 (11%); 5: 2 (1%) y 6: 7 (5%). El 75% fueron naïve, el 91% tenían una puntuación A5 de Child-Pugh y el 9% restante A6. Mediante una secuenciación de nueva generación con un 15% de umbral de sensibilidad se detectaron antes del tratamiento variaciones asociadas a resistencia (VAR) sólo en NS3 en 2 (2%) pacientes, sólo en NS5A en 53 (40%) y en ambos genes en 2 (2%). Entre los enfermos con genotipo 1a hubo una recidiva y el resto de los pacientes lograron RVS, lo que supone una tasa del 99% considerando todos los genotipos en conjunto. En el paciente que recidivó,

la Y93H estaba presente en el gen de la NS5A al inicio del tratamiento, a la que se añadieron la Q30R y la H58D en la recidiva. No se detectaron mutaciones en el gen NS3. No hubo efectos adversos ni anomalías de laboratorio significativas en relación con el tratamiento.

**Conclusiones:** Los autores concluyen que un tratamiento con G/P sin RBV logra un 99% de RVS en pacientes con genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 y cirrosis, independientemente de las características basales del virus y del huésped.

**Comentarios:** El combo G/P de Abbvie va a suponer una de las últimas aportaciones importantes en el campo del tratamiento con AAD de la infección por VHC. Efectivamente, como se ha demostrado en éste y en estudios previos, es capaz de lograr tasas de RVS prácticamente del 100% frente a todos los genotipos, con tratamientos en no cirróticos de 8 semanas, que deparan los mismos resultados que 12 semanas, como se prueba en un análisis integrado de los ensayos clínicos comunicados hasta ahora, que se presentó en otro póster en este congreso (SAT-233). Faltaban por comunicar los datos de esta combinación en genotipo 3 y en algunas de las antes consideradas poblaciones especiales, como cirróticos o coinfectados por VIH y VHC. Estos últimos han sido analizados en el estudio EXPEDITION-2 (LBP-522).

Los cirróticos siguen siendo una población que, con los AAD actualmente disponibles, responden ligeramente peor que los no cirróticos. Como se puede observar en este estudio, este parece que es un problema que en su mayor parte puede quedar obviado con G/P. Además la tolerabilidad del fármaco es

excelente y el hecho de no precisar RBV lo hace especialmente aplicable a los cirróticos.

Hay, sin embargo, aspectos de G/P que son mejorables y algunas cuestiones que siguen sin estar completamente aclaradas tras este estudio. Así, el ensayo no incluye cirróticos genotipo 3. Es cierto que en el estudio SURVEYOR II, parte 3, se incluyeron 40 cirróticos, con una tasa de RVS del 98%. No obstante, para una población que se ha mostrado tan problemática para conseguir tasas de RVS cercanas al 100% con otras combinaciones de AAD, hace falta un ensayo clínico específico. Por otra parte, este ensayo no incluía cirróticos descompensados. Es posible que esta combinación, por contener un inhibidor de la proteasa (IP), pueda entrañar riesgos o estar contraindicada en dicha población, con lo cuál el tratamiento de los cirróticos descompensados con AAD continuaría siendo un problema aún no completamente resuelto. También por incluir un IP, hay ciertas dudas sobre el perfil de interacciones de esta combinación. Al no necesitar glecaprevir potenciación, es posible que pueda ser mejor que el de paritaprevir, pero hacen falta datos en este sentido. Por otra parte, el único paciente que recidivó era portador de un genotipo 1a con la VAR Y93H previa al tratamiento, lo que demuestra que los pacientes con esta mutación pueden fallar a esta terapia. Harán falta estudios en vida real, donde la adherencia no es tan alta como en ensayos clínicos, para conocer la magnitud real de este problema. Finalmente, se trata de un fármaco que requerirá la administración de tres comprimidos diarios, lo cuál, aún siendo una dosis única, no deja de ser una desventaja frente a competidores que se administran en una sola pastilla.

**Comunicación 2. Among Cirrhotic Patients with a Hepatitis C Sustained Viral Response, the Risk of De-novo Hepatocellular Carcinoma Relates to Baseline Factors and Not the Use of Direct Acting Antivirals: Results from a Nationwide Cohort. Innes H, Barclay ST, Hayes PC, Fraser A, Dillon J, Stanley A, Bathgate A, McDonald S, Goldberg D, Valerio H, Fox R, Kennedy N, Bramley P, Hutchinson SJ. Abstract PS-035.**

**Objetivo:** Evaluar el riesgo de aparición de HCC en una cohorte de pacientes cirróticos infectados por VHC que lograron RVS tras un tratamiento con un régimen incluyendo IFN o libre de IFN.

**Métodos:** Es un estudio retrospectivo de los datos incluidos en la base de una cohorte escocesa hasta Abril de 2016, con una revisión de historias posterior, que se llevó a cabo en Febrero/Marzo de 2017. Se incluyeron pacientes con cirrosis hepática al inicio del tratamiento de la hepatitis C y que lograron RVS entre 1997 y 2016. Se excluyeron pacientes coinfectados por VIH o VHB, los que habían presentado un HCC antes del tratamiento, los que tenían datos incompletos y los que no aceptaron la revisión de historias. La variable desenlace primaria fue el primer diagnóstico de un HCC por biopsia o técnicas de imagen. Se hizo un análisis de supervivencia, contándose como basal la fecha de inicio del tratamiento y censurándose los datos cuando apareció un HCC, el paciente falleció o se llegó al 31 de Enero de 2017, lo que ocurriera primero.

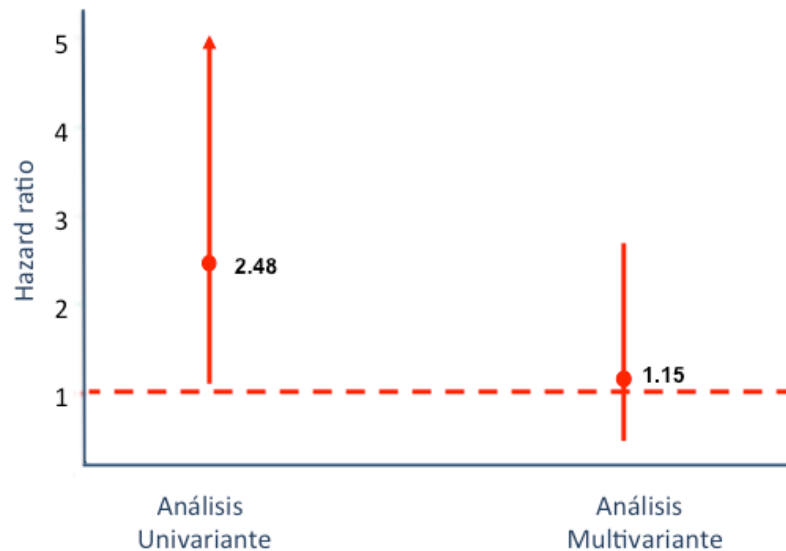
**Resultados:** Se incluyeron 857 pacientes, 15% de ellos en categoría B/C de

Child-Pugh. Doscientos setenta y dos (32%) habían sido tratados con un régimen libre de INF. Los pacientes tratados con regímenes libres de INF fueron significativamente mayores, tuvieron cifras de plaquetas más bajas, estuvieron en clase B/C de Child-Pugh más frecuentemente (30% vs 9%,  $p < 0.001$ ) y habían tenido más episodios previos de tratamiento frente al VHC fallido. La tasa cruda de incidencia de HCC fue más alta en los pacientes con tratamiento libre de IFN (2.52 vs. 1.26 por cada 100 personas-año). Igualmente, el tiempo mediano hasta el desarrollo de HCC fue más corto: 0.9 (0.5-2.0) vs 2.5 (0.3-8.5) años. No obstante, además de con el tipo de tratamiento, en el análisis univariante se relacionaron con un mayor riesgo de HCC una edad mayor de 50 años, estar en categoría de Child B/C, la presencia de trombocitopenia y haber hecho más de 2 tratamientos previos de la hepatitis C. Cuando se hizo un análisis multivariante ajustado por edad, sexo, raza, puntuación de Child-Pugh, trombocitopenia, alfafetoproteína, genotipo y localización de la clínica, la relación entre tratamiento libre de IFN y aparición de HCC no se siguió viendo (figura 1).

**Conclusiones:** Los autores concluyen que no hay evidencia de que la terapia libre de IFN incremente el riesgo de HCC en pacientes con RVS y que, por contra, las características basales de los pacientes que reciben tratamiento con y sin IFN son diferentes.

**Comentarios:** Este trabajo se presentó dentro de una mesa redonda de

**Figura 1.** Relación entre tratamiento libre de IFN y tratamiento con IFN, y aparición de HCC en el análisis univariante y multivariante.



comunicaciones orales sobre complicaciones posteriores a la RVS, que se dedicó casi íntegramente a la aparición de HCC en individuos que han hecho respuesta. La Dra. Reig del grupo del Hospital Clínico de Barcelona presentó una actualización de sus datos, que siguen soportando una elevada tasa de recurrencias, así como un patrón más agresivo y una más rápida evolución de la recidiva en pacientes con HCC previo tratado y en remisión que recibieron AAD. Junto a éste, se presentaron tres trabajos, uno italiano, otro chino y el estudio escocés aquí comentado, que coincidían en que no se observa un incremento del riesgo de HCC en pacientes que son tratados con AAD.

El efecto que puede tener el tratamiento con AAD sobre el HCC es objeto de debate, y parece que lo seguirá siendo. Una abrumadora mayoría de los estudios realizados hasta ahora coinciden en que conseguir RVS con AAD reduce el



riesgo de HCC desarrollado “de novo” y globalmente considerado. En este sentido los resultados de la cohorte escocesa son muy ilustrativos. La incidencia de HCC es aparentemente mayor en enfermos con tratamientos libres de IFN y, de hecho, en el análisis univariante se encuentran diferencias significativas en este punto entre la población tratada con IFN y la que no recibió IFN. Sin embargo, los enfermos tratados sin IFN presentaban una hepatopatía significativamente más avanzada, como sucede en la práctica clínica de cualquiera de nosotros. Por ello, cuando se hace un análisis multivariante ajustado por las características de la enfermedad hepática, el riesgo se iguala. Ello demuestra que es la enfermedad hepática más avanzada y no el tratamiento libre de IFN el que condiciona un riesgo más alto. No obstante, pese a que cada vez se acumulan datos y más datos que soportan este punto, los diseños y variables desenlace de los estudios presentados hasta el momento son tan distintos, que es aconsejable ser cautelosos sobre esta cuestión.

Otro tema distinto es el efecto que pudiera tener la curación del VHC en general, y específicamente, con AAD sobre la recurrencia del HCC ya tratado. Sobre este punto concreto los datos comunicados son menos, y no se puede descartar aún que las recidivas sean más comunes, más precoces y/o más agresivas en enfermos tratados. En este sentido, claramente siguen haciendo falta más resultados.

**Comunicación 3. ENDURANCE-3: Glecaprevir/Pibrentasvir Noninferior to Sofosbuvir Plus Daclatasvir in Noncirrhotic Treatment-Naive Patients With Genotype 3 HCV Infection. Foster GR, Gane E, Asatryan A, Asselah T,**

**Ruane PJ, Pol S, Poordad F, Stedman CA, Dore G, Roberts SK, Kaita K, Vierling J, Vargas HU, Kort J, Lin C, Liu R, Ng TI, Mensa FJ. Abstract GS-007.**

**Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad de G/P 12 semanas en pacientes no cirróticos, naïve, con genotipo 3, frente a SOF + daclatasvir (DCV) 12 semanas, con un diseño de no inferioridad.

**Métodos:** Se trata de un estudio randomizado, donde pacientes naïve, no cirróticos, portadores de genotipo 3 fueron asignados a recibir en una proporción 2:1 G/P (G/P12) o SOF + DCV, ambos durante 12 semanas. Tras conocerse la fase II de G/P, las autoridades regulatorias pidieron un brazo de 8 semanas de G/P (G/P8). Se excluyeron pacientes coinfectados por VIH o VHB y aquellos con un nivel de albúmina bajo. Se admitieron pacientes con consumo activo de drogas. Se hizo una comparación de no inferioridad del brazo de G/P12 semanas con el de SOF + DCV y del de G/P8 semanas con respecto al de G/P12. En ambos casos, el límite inferior del intervalo de confianza de la diferencia para definir la no inferioridad fue del 6%.

**Resultados:** Se asignaron a G/P12 233 pacientes, 115 a SOF + DCV y 157 a G/P8. La mayor parte de los pacientes tuvieron escasa fibrosis (F0-F1). Concretamente, por grupos, los porcentajes fueron: G/P12: 86%, SOF + DCV 84% y G/P8 78%. Las tasas de RVS fueron 95% con G/P12, 97% con SOF + DCV y 95% con G/P8, cumpliéndose los criterios de no inferioridad tanto para G/P12 respecto de SOF + DCV (-1.2% [95% CI -5.6-3.1]) como de G/P8 en

relación a G/P12 (-0.4 [97.5% CI -5.4%-4.6%]). Hubo 3 (1%) recidivas en el brazo G/P12, 1 (1%) en SOF + DCV y 5 (3%) en G/P8. Sólo hubo tres discontinuaciones por efectos adversos en el grupo G/P12 y una en el SOF + DCV. En cuanto a alteraciones de laboratorio, un enfermo del brazo G/P8 desarrolló una hiperbilirrubinemia 3 veces por encima del límite superior de la normalidad. Las tasas de RVS según la presencia de VAR basales se presenta en la tabla 1. En el brazo de G/P8 hubo 5 pacientes portadores de la Y93H y todos consiguieron RVS.

**Tabla 1:** RVS según las VAR previas al tratamiento

<b>Polimorfismos basales n/N (%)</b>	<b>G/P 12 semanas</b>	<b>SOF + DCV 12 semanas</b>	<b>G/P 8 semanas</b>
<b>Solo NS3</b>	26/26 (100)	-	14/15 (93)
<b>Sólo NS5A</b>	35/36 (97)	20/21 (95)	34/36 (94)
<b>NS3 + NS5A</b>	6/7 (86)	-	5/7 (71)
<b>Ninguno</b>	151/153 (99)	89/89 (100)	94/95 (99)

**Conclusiones:** Los autores concluyen que G/P (300/120 mg) se tolera bien y tiene un perfil de seguridad parecido a SOF + DCV. En cuanto a eficacia, en pacientes naïve, no cirróticos, con genotipo 3, G/P12 es no inferior a SOF + DCV 12 semanas, y G/P8 es no inferior a G/P12.

**Comentarios:** El diseño del estudio ENDURANCE-3 es una de las fortalezas de este estudio, puesto que se planeó como un ensayo de no inferioridad con respecto al estándar en el escenario en que se probaba, SOF + DCV 12

semanas. Existen pocos estudios con este diseño en terapia con DAA y, con los niveles de RVS que se logran en este momento, deben considerarse imprescindibles, pues, como ya ha sucedido en alguno, la no inferioridad que se presumía a priori no se alcanza, pese a que la tasa de RVS lograda se puede considerar aisladamente como muy buena. En este caso, la estrategia G/P12 sí logró la no inferioridad respecto a SOF + DCV, bien es verdad que con un margen escaso, pues, numéricamente, la tasa de RVS lograda fue peor que con SOF + DCV. Además, la pauta G/P8 también se comportó como no inferior a la de 12 semanas, si bien en este caso el porcentaje de recidivas se triplicó, lo que hace pensar que es más probable que la pauta que se apruebe para este genotipo será la de 12 semanas.

Al lado de los problemas comunes a G/P, que se comentaron a propósito de la primera comunicación, este estudio tiene alguna limitación importante. Así, los pacientes que incluyó fueron, en su mayoría, portadores de poca fibrosis (F0-F1). Por ello, estos resultados no deberían extrapolarse a lo que sucedería en enfermos con fibrosis F2-F3, y mucho menos a cirróticos. Precisamente, como se señaló anteriormente, los escasos datos en cirróticos con genotipo 3 de esta combinación plantean dudas sobre su aplicabilidad en este escenario. La tasa de RVS ligeramente inferior a la de SOF + DCV cuestiona lo que podría ocurrir en pacientes cirróticos, especialmente en los pretratados, que se han mostrado más difíciles de curar con otras combinaciones, incluida la comparadora de este estudio. Por ello, es necesario un ensayo en fase III que incluya un número suficiente de pacientes cirróticos con genotipo 3, naïve y pretratados. Otro aspecto preocupante de este estudio es la actividad de G/P en presencia de

mutaciones en genotipo 3, pues, cuando coinciden mutaciones en NS3 y NS5A las tasas de RVS parecen caer, y podría ser que de forma alarmante, aunque el número de pacientes incluidos con estas características fue demasiado pequeño para saberlo con certeza.

**Comunicación 4. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in people with chronic hepatitis C virus infection and recent injecting drug use: the SIMPLIFY study. Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham E, Bruggmann P, Hajarizadeh B, Amin J, Marks P, Quiene S, Applegate TL, Swan T, Byrne J, Lacalamita M, Dunlop AJ, Bruneau J, Hellard ME, Matthews GV, Powis J, Shaw D, Thurnheer CM, Weltman M, Kronborg I, Cooper C, Feld JJ, Fraser C, Litwin A, Dillon J, Read P, Gane E, Dore GJ. Abstract FRI-234.**

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de SOF/VEL en el tratamiento de la hepatitis C en personas que se inyectan drogas (PIDs), específicamente en PIDs con uso reciente de drogas.

**Métodos:** Se trata de un ensayo clínico en fase IV, abierto, de brazo único, internacional. Incluyó pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1-6, que habían usado drogas en los 6 últimos meses y que tenían una hepatopatía compensada. Todos ellos recibieron SOF/VEL 400/100 12 semanas. La variable desenlace primaria fue la tasa de RVS en semana 12 medida por intención de tratar. El consumo de drogas se evaluó mediante cuestionarios. La

determinación de ARN-VHC se hizo de acuerdo con técnicas locales, estando en ejecución un análisis centralizado.

**Resultados:** Iniciaron tratamiento 103 pacientes, y lo completaron 99. A 3 pacientes se les perdió el seguimiento durante el tratamiento y uno murió por sobredosis de drogas. El genotipo fue 1 en el 35%, 2 en el 5%, 3 en el 58% y 4 en el 2%. El 62% de los pacientes tenían F0-F1, el 28% F2-F3 y el 9% F4. El 77% se había inyectado al menos una vez en el último mes antes del inicio del estudio y el 58% habían recibido tratamiento opiáceo sustitutivo en ese periodo. Un paciente experimentó una recidiva o reinfección –estaba pendiente de secuenciación-, otro se perdió tras lograr respuesta a final de tratamiento y uno más estaba pendiente de evaluar la RVS. De este modo, la tasa de RVS por intención de tratar fue de 96/102 (94%).

**Conclusiones:** Los autores concluyen que el tratamiento con SOF/VEL en PID activos es muy efectivo, de tal forma que el 96% de los pacientes fue capaz de completar correctamente 12 semanas de tratamiento, con una tasa de RVS del 94% y una sola recidiva o reinfección.

**Comentarios:** Este ensayo tiene algunas limitaciones, pero aborda una población del máximo interés. Efectivamente, hasta el momento se habían comunicado datos de terapias con AAD libres de IFN en pacientes en tratamiento opiáceo sustitutivo, de los cuáles muchos consumieron algún tipo de droga por diversas vías durante el seguimiento, pero no había datos de PID activos. Esta población es enormemente importante, pues en muchos países la mayoría de

los nuevos casos de infección por VHC ocurren en ella, además de ser fuente de reinfecciones y un eslabón imprescindible de la cadena epidemiológica que perpetúa la infección por VHC, y por ello una barrera para la eliminación de la misma. Este estudio demuestra que con SOF/VEL, un tratamiento simple (un comprimido diario sin RBV), bien tolerado y con muy pocas interacciones, incluyendo las drogas de abuso más comunes, se puede conseguir que la casi totalidad de los PID activos completen un tratamiento correcto de su hepatitis crónica C, lo cual se traduce, como es lógico, en una muy elevada tasa de RVS. Este es un dato muy a tener en cuenta en las estrategias de eliminación de la enfermedad.

Una de las limitaciones del estudio es que incluyó pocos pacientes con enfermedad avanzada. De otros ensayos, hay múltiples datos que avalan el excelente funcionamiento de la combinación SOF/VEL en pacientes cirróticos, si se exceptúan aquellos con genotipo 3 pretratados y los descompensados, por lo que es de suponer que también en PID debe ser así. No obstante, hubiera sido necesario un porcentaje de pacientes más alto con F3 y F4 para confirmar que, en enfermos que pueden ser menos adherentes, como los PID, también las tasas de RVS son igual de buenas en ese contexto. Finalmente, se echa en falta una información más detallada del tipo de drogas consumidas durante el tratamiento y la frecuencia. Así, no se aportan datos sobre determinaciones de drogas en orina, y es importante saber que proporción de pacientes estuvo consumiendo durante el estudio y que clase de sustancias. En cualquier caso, harán falta estudios en vida real que confirmen que, en una población tan problemática

como los PID activos, pueden conseguirse las tasas de RVS que se han observado en este estudio.

**Comunicación 5. Wedemeyer H, Wyles D, Reddy R, Luetkemeyer A, Jacobson I, Vierling J, Gordon S, Nahass R, Zeuzem S, Wahl J, Barr E, Nguyen B, Robertson M, Joeng H, Liu H, Jumes P, Dutko F, Martin E. Safety and efficacy of the fixed-dose combination regimen of MK-3682/grazoprevir/ruzasvir in cirrhotic or non-cirrhotic patients with chronic HCV GT1 infection who previously failed a direct acting antiviral regimen (C-SURGE). Abstract PS-159.**

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con MK3 en pacientes con genotipo 1, que habían fallado a un régimen previo incluyendo inhibidores de la NS5A.

**Métodos:** Se trata de un estudio en fase II, abierto, randomizado, que incluyó 93 pacientes con infección por VHC genotipo 1, que recidivaron tras un régimen de ledipasivir (LDV)/SOF o EBR/GZR. Los pacientes fueron aleatorizados estratificadamente (según subtipo y cirrosis) a recibir MK3 + RBV 16 semanas (n=44) o MK3 sólo durante 24 semanas (n=49). La dosis total de MK3 fue: GZR 100 mg/día, RZR 60 mg/día y UPR 450 mg/día, todo ello en dos tabletas administradas cada 24 horas. Se admitieron pacientes cirróticos compensados Child-Pugh A con más de 75000 plaquetas. La presencia de mutaciones de resistencia se determinó mediante un procedimiento de secuenciación de nueva generación con un umbral de sensibilidad del 15%. La variable desenlace

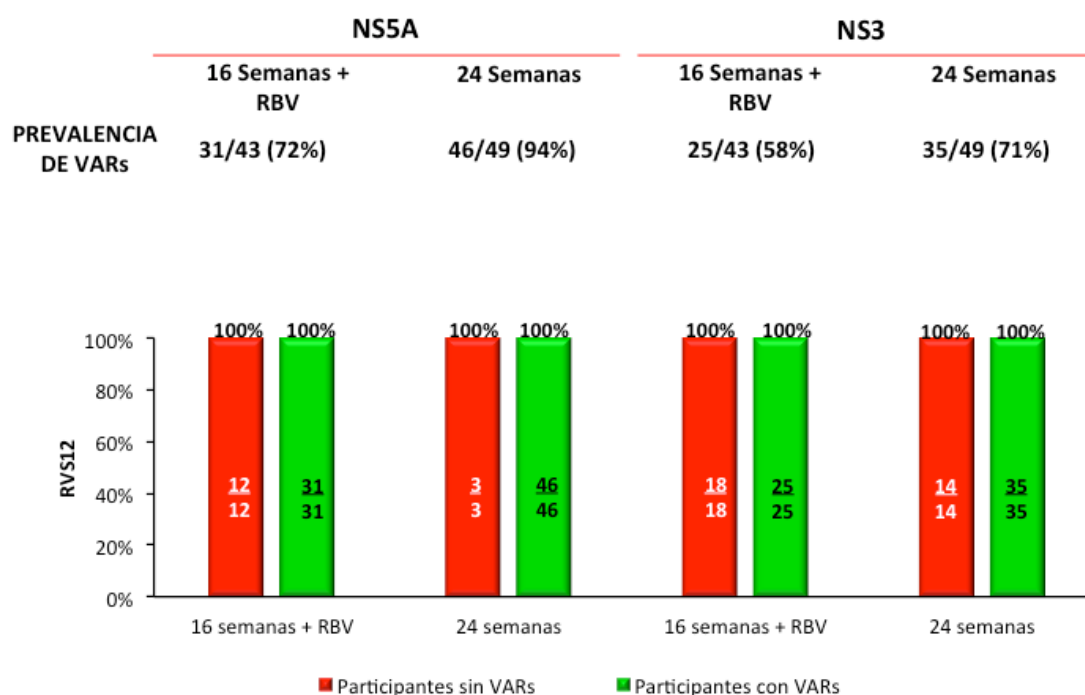


primaria fue la consecución de RVS 12 semanas después de finalizar el tratamiento.

**Resultados:** El 86% de los pacientes eran portadores de genotipo 1a y un 42% cirróticos. Un 84% mostraba mutaciones basales en NS5A y un 65% en NS3. El 39% de los pacientes presentaban dos o más VAR en NS5A y el 55% mutaciones en NS5A y NS3 simultáneamente y el 49% cambios en la posición Y93. El 61% de los pacientes habían fallado a LDV/SOF 12 o 24 semanas, el 15% a LDV/SOF 8 semanas y el 24% a EBR/GZR 12 semanas. Un paciente del brazo de 16 semanas abandonó el seguimiento después de haber recibido tres dosis de medicación. En el análisis modificado de la población completa, es decir, excluyendo la paciente que abandonó el seguimiento de forma precoz, las tasas de RVS a la semana 12 fueron del 100% en todos los grupos. Obviamente, la presencia de VARs basales en NS3 o NS5A no tuvo ningún impacto sobre la RVS, como se puede apreciar en la figura 2.

La tolerabilidad de la combinación fue excelente, sin ningún caso de efectos adversos graves relacionados con la medicación ni de discontinuación por esta causa.

**Figura 2.** Ausencia de impacto de las mutaciones basales en NS5A y NS3 sobre la RVS



**Conclusiones:** Los autores concluyen que un régimen de MK3 24 semanas o MK3 + RBV 16 semanas es altamente efectivo en una población que falló a inhibidores de la NS5A, con alta prevalencia también de mutaciones basales en NS3. El régimen es muy bien tolerado y la presencia de cirrosis no afecta a los resultados.

**Comentarios:** La presencia de VARs al inicio del tratamiento, en especial en el gen NS5A, disminuye de forma sustancial la tasa de RVS que se logra en genotipo 1, sobre todo en el subtipo 1a, con los tratamientos más comúnmente empleados en la actualidad, particularmente con LDV/SOF. Este problema parece que en gran medida se ha resuelto con las combinaciones SOF/VEL, SOF/VEL/VOX (ver comentarios al estudio POLARIS-2 en resumen del AASLD

2016 en esta misma página web) y con el propio G/P, como se comenta en la comunicación 1 de este resumen.

MK3 demuestra en este estudio que es capaz de lograr la curación de todos los pacientes que recidivaron a NS5A, algunos de ellos con alto nivel de resistencia (más de dos mutaciones a NS5A, incluyendo la Y93H) a inhibidores de NS5A y con mutaciones a NS3, y, lo que es importante, incluyendo cirróticos, lo cual es siempre una dificultad añadida, tanto más cuando se usan tratamientos que incorporan RBV. Y todo ello con una excelente tolerabilidad, con lo cual parece que, junto con los resultados que ofrecen las combinaciones citadas arriba, el paciente con recidiva tras pautas que llevan inhibidores de la NS5A va a dejar de ser un problema. No obstante, este estudio deja aún algunas cuestiones abiertas. Por una parte, es un fase II, y hará falta ver que estos hallazgos se confirman en ensayos en fase III bien diseñados. No incluyó más que pacientes con genotipo 1, y falta por saber que sucederá con otros genotipos, especialmente el 3, en donde las VAR en NS5A, especialmente si se asocian a otras en NS3, pueden tener más impacto, como sucede con G/P. Por otra parte, esta combinación, por contener GZR, no podrá ser usada en cirróticos descompensados, con lo que, esta población, que, aunque es numéricamente decreciente, necesita tratamiento urgente, no quedaría cubierta por MK3. Por último, la necesidad de RBV o, como alternativa, 24 semanas de tratamiento, en una combinación que requiere dos comprimidos diarios en una sola toma, no dejan de ser inconvenientes en comparación con competidores que podrían conseguir resultados similares con un solo comprimido al día 12 semanas.