

## **Resumen del Congreso de la AASLD 2017**

### **Estudios clínicos sobre virus de la hepatitis C**

Autor: Dr. Juan A. Pineda

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme

Sevilla

Desde el punto de vista de la infección por el VHC, en este Congreso lo más llamativo ha sido la marcada reducción del número de comunicaciones sobre tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) con respecto a congresos previos, a la vez que ha habido un sensible aumento de las relativas a la evolución clínica de los pacientes que lograron respuesta viral sostenida (RVS), así como a las que analizaron distintas medidas de cribado y de vinculación de los pacientes al cuidado especializado para tratamiento de esta enfermedad. Nosotros hemos elegido como comunicaciones con más impacto clínico dos sobre tratamiento con AAD, una de ellas que soporta el uso de una pauta nueva, elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) durante 8 semanas, en una subpoblación concreta de pacientes con genotipo 1b y la otra sobre tratamiento de pacientes cirróticos con glecaprevir/pibrentasvir (G/P), una de las facetas del desarrollo de esta combinación que era más pobre en datos. Adicionalmente, incluimos en este resumen dos comunicaciones sobre los acontecimientos clínicos que suceden después de iniciar el tratamiento de la hepatitis C con AAD. Una de ellas demuestra en una población enorme de pacientes que lograr RVS con AAD se asocia a una mejoría de la supervivencia y a una reducción de la incidencia de hepatocarcinoma (HCC). La otra comunica casos de infecciones típicamente oportunistas en pacientes coinfectados por VIH/VHC tratados con AAD sin un recuento de células CD4 especialmente bajo, hallazgo que resulta sumamente provocativo y que abre la puerta a especulaciones inmunopatogénicas diversas. Finalmente, incluimos un trabajo español en el que se criba a población general

valenciana, obteniéndose resultados en línea con lo que se está viendo en este tipo de estudios, pero no por ello menos llamativos.

**Comunicación 1: High Efficacy and Safety of the combination HCV Regimen Grazoprevir and Elbasvir for 8 Weeks in Treatment-Naive, non-severe fibrosis HCV GT1b-Infected Patients: Interim Results of the STREAGER study. Abergel A, Loustaud-Ratti V, Di Martino V, Gournay J, Larrey D, Fouchard-Hubert I, Chanteranne B, Dodel M, Faure F, Pereira B, Lamblin G, Campos C, Muti L, Reymond M, Teilhet C. Abstract LB-5.**

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija EBR/GZR durante 8 semanas en pacientes naïve con genotipo 1b y con fibrosis hepática no avanzada.

**Métodos:** Se trata de un ensayo clínico, abierto y no controlado. Se incluyeron pacientes naïve, con genotipo 1 b, sin coinfecciones por VIH o VHB y con fibrosis  $\leq$  F2, diagnosticada por dos pruebas coincidentes, concretamente una rigidez hepática por FibroScan  $< 9$  KPa y un Fibrotest  $< 0.50$  o un Fibrometer menor de 0.63. Todos los pacientes recibieron EBR/GZR durante 8 semanas y luego fueron seguidos 24 semanas más. Está previsto alcanzar un tamaño muestral de 120 pacientes y aquí se presentaron aquellos en los que ya tienen datos disponibles de RVS12.

**Resultados:** Se incluyeron 53 pacientes. Entre las características basales (tabla 1) de los pacientes, destacaba que una mayoría eran mujeres (60%). Por FibroScan, la mayoría tenía fibrosis F0-F1 (87%). Hubo una recidiva en la semana 4 postratamiento y otra más en la 12, lo que depara unas tasas de RVS4 y RVS12, respectivamente del 98% y del 96% en el análisis por intención de tratar. De las dos recidivas, uno fue un paciente con carga viral de 14.000.000 UI/mL y una rigidez hepática de 6.4 KPa. El otro paciente, que resultó genotipo 1b por LiPA era portador de un genotipo 1e cuando la muestra fue secuenciada. Tenía, además, una rigidez hepática de 9,1 KPa y, en este caso, la carga viral era de 453.000 UI/mL. Si se excluía este paciente que, en realidad, era portador de un genotipo 1e, la tasa de RVS12 sería del 98%. No hubo ningún efecto adverso grado 3-4 y todos los pacientes toleraron bien el tratamiento.

**Tabla 1.-** Características basales de la población estudiada

<b>Característica</b>	<b>N=53</b>
<b>Mujeres, n (%)</b>	32 (60)
<b>Edad, media (DE), años</b>	53 (12)
<b>BMI, media (DE), kg/m<sup>2</sup></b>	24,5 (3,7)
<b>ALT elevada, n (%)</b>	23 (43)
<b>Carga viral basal, n (%)</b>	

$\leq 800.000$ UI/mL	21 (40)
$> 800.000$ UI/mL	32 (60)
<b>F0-F1 (por FibroScan), n (%)</b>	<b>46 (87)</b>

**Conclusiones:** Los autores concluyen que los resultados, todavía preliminares, demuestran que EBR/GZR administrado 8 semanas logra altas tasas de RVS en pacientes naïve con genotipo 1b y fibrosis hepática no avanzada, con tasas de respuesta similares a las previamente reportadas con EBR/GZR 12 semanas.

**Comentarios:** En el estudio en fase 2 C-Worthy parte C, los pacientes naïve, genotipo 1b, con fibrosis F0-F3, que recibieron EBR/GZR sin ribavirina (RBV) 8 semanas, lograron una tasa de RVS del 93.5%. Y los tres pacientes que recidivaron presentaban fibrosis F3. Estos hallazgos daban pie a explorar esta pauta en una población más amplia de pacientes sin fibrosis avanzada. Por ello, los autores emprendieron este estudio, planeado para incluir 120 pacientes, del que presentaron resultados preliminares. Incluso a falta de concluir, el estudio deja bastante claro que EBR/GZR 8 semanas es una opción perfectamente válida para pacientes con infección crónica por VHC con genotipo 1b, naïve, con fibrosis F0-F1. En este sentido, si el precio es similar a las pautas actuales o próximamente venideras (SOF/LDV 8 semanas, 3D 8 semanas, G/P 8 semanas o SOF/VEL 12 semanas) será una alternativa perfectamente elegible entre ellas para usar en este perfil de pacientes, que, actualmente, es muy común, dado que el genotipo 1b es

el más frecuente en el mundo y los pacientes sin fibrosis significativa suponen un contingente importante entre los que tratamos ahora.

El estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes presentados es todavía muy bajo. En particular, la subpoblación con F2 está todavía poco representada (7 pacientes), y uno de los pacientes que falló tenía precisamente fibrosis F2, por lo que es posible que esta opción sea válida sólo para enfermos con F0-F1. También se presentaron pocos datos de cargas virales, especialmente qué sucede en aquellos con niveles muy altos, más de 6.000.000 de UI/mL, justamente, el otro paciente que falló presentaba valores por encima de este umbral. Es, además, un estudio no controlado con lo cual, especialmente cuando se presenten los resultados finales, no sabremos si se cumple la condición de no inferioridad respecto a otras opciones, incluyendo EBR/GZR 12 semanas. En cualquier caso, pese a estas limitaciones, con lo datos presentados es una alternativa trasladable a la práctica clínica en pacientes sin fibrosis significativa, especialmente con cargas virales bajas.

**Comunicación 2: Population screening using a point-of-care test reveals unexpectedly low prevalence of active HCV infection in Spain. Carvalho-Gomes A, Pallarés C, Hontangas V, Cubbells AG, Conde I, Di Maira T, Aguilera V, López-Labrador FJ, Berenguer M. Abstract 20.**

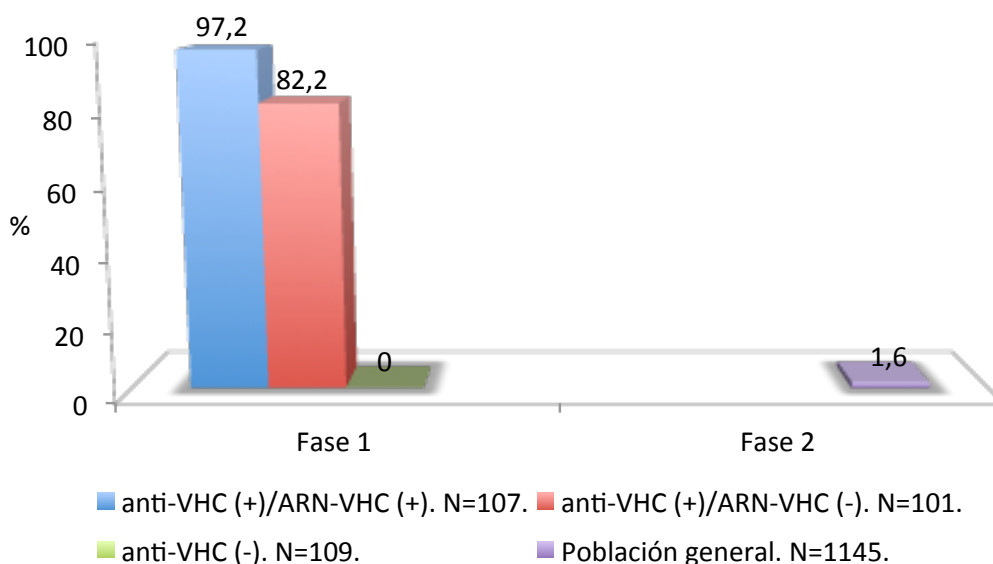
**Objetivo:** Es un estudio con un doble objetivo: 1) Evaluar si un test rápido en fluido oral es adecuado para el cribado poblacional de anti-VHC, y, 2) Estimar la prevalencia de infección por VHC no detectada en el área de Valencia e identificar grupos de riesgo para esta situación.

**Metodología:** En una primera fase, para cumplir el objetivo número uno, los autores diseñaron un estudio de casos y controles con 317 pacientes. Entre ellos, los casos fueron 208 pacientes, (107 virémicos y 101 con ARN-VHC negativo) y los controles 109 pacientes con enfermedad hepática y anti-VHC negativo. A todos se les practicó un test rápido para anti-VHC en fluido oral (OraQuick HCV rapid test). La sensibilidad y especificidad del mismo se analizaron tomando como referencia el serostatus para anti-HCV de los pacientes. Para el segundo objetivo se diseñó una segunda fase, consistente en un estudio transversal de seroprevalencia, en el que se les ofreció practicarse el test rápido en fluido oral a 9000 pacientes mayores de 18 años, seleccionados al azar entre la población asignada al Hospital Universitario la Fe de Valencia. A fecha de octubre de 2017, se le había practicado el test a 1145 sujetos.

**Resultados:** En la primera fase del estudio, las características demográficas de los casos, tanto virémicos como no virémicos, y de los controles, fueron similares. El 87% de los pacientes ARN-VHC positivo presentaba transaminasas elevadas, frente al 40% de los seropositivos no virémicos y el 64% de los anti-VHC negativo.

La prevalencia de anti-VHC en cada población se detalla en la figura 1.

**Figura 1. Prevalencia de anti-VHC en las distintas poblaciones del estudio**



Con arreglo a estos datos, la sensibilidad del test en fluido oral fue del 89% y la especificidad del 100%. Cuando el tiempo de incubación del test pasó de 20 a 40 minutos, la sensibilidad aumentó al 95%, sin cambios en la especificidad. De este modo, el valor predictivo positivo del test en fluido oral es del 100% y el valor predictivo negativo con 40 minutos de incubación es del 91%. Cuando se subdividió a la población en virémicos y no virémicos, la sensibilidad del test de 40 minutos entre los primeros se elevó al 99.1%, en tanto que entre los pacientes



seropositivos con ARN-VHC negativo se quedó en un 90%. Si la muestra que se usaba era sangre capilar, en vez de fluido oral, estas cifras eran del 99% y 100%, respectivamente.

En la segunda fase del estudio, sólo 19 (1,6%) personas fueron reactivas en el test de fluido oral (figura 1) y, de ellos, 8 (0,7%) presentaban ARN-VHC en suero. Todas estas personas habían sido ya diagnosticadas de infección por VHC, aunque perdidas de seguimiento. El 88% de ellas tenían factores de riesgo conocidos para la infección por VHC y el 95% eran mayores de 50 años.

**Conclusiones:** Los autores concluyeron que el test rápido para anti-VHC en fluido oral tiene una alta sensibilidad y especificidad, aunque la primera se reduce en pacientes con aclaramiento viral previo. La sensibilidad puede aumentarse incrementando el tiempo de incubación o usando sangre capilar, en vez de fluido oral. La prevalencia de anti-VHC en el área de Valencia es sólo del 1,6% y de sujetos virémicos del 0,7%, y la campaña de cribado no ha añadido ningún diagnóstico nuevo. Casi todos los pacientes detectados como seropositivos tenían factores de riesgo, lo que demuestra que el perfil epidemiológico de la infección por VHC en nuestra área es diferente del de otras (EEUU).

**Comentarios:** En EEUU se ha recomendado para el cribado de la hepatitis C testar a todos los pacientes nacidos entre 1945 y 1965, y los datos que se están

obteniendo con esta campaña sugieren que se están identificando muchas infecciones crónicas no conocidas. En cambio, en España no se ha definido aún ninguna política de cribado, porque no se conoce bien la epidemiología de esta enfermedad. Este estudio (en realidad dos en uno) ha demostrado, por una parte, que el test rápido para anti-VHC en fluido oral tiene una alta sensibilidad para la identificación de individuos seropositivos virémicos. Esta sensibilidad se maximiza si se usa una muestra de sangre capilar en vez de fluido oral. Estos hallazgos son importantes, pues la herramienta usada es muy adecuada para el cribado poblacional en asistencia primaria, en centros de tratamiento de adicciones o unidades móviles. Parece que la incubación debe alargarse a 40 minutos y, en esta situación, usar sangre capilar no añade ningún beneficio en los pacientes virémicos, que son los que interesa detectar.

A la vez, este trabajo demuestra que en nuestros pacientes un cribado poblacional, al menos en estos momentos, sería poco rentable, pues la prevalencia de infección activa es sólo del 0.7%, y la mayor parte de los pacientes tienen factores de riesgo conocidos de infección por VHC. Asimismo, la mayoría de los infectados tienen transaminasas elevadas. Por ello, el cribado de los individuos con factores de riesgo o con alteraciones de las pruebas hepáticas parece una estrategia de detección de portadores de VHC destinada a la eliminación del mismo mucho más razonable en nuestra área, al menos en la actualidad.

**Comunicación 3: Early emergence of opportunistic infections after starting direct acting antiviral drugs in HIV/HCV coinfecting patients. Macías J, Tellez F, Rivero-Juárez A, Palacios R, Morano L, Merino D, Collado A, de los Santos I, Omar M, Pineda JA. Abstract 1130.**

**Objetivo:** Comunicar la aparición de infecciones oportunistas graves tras iniciar regímenes basados en AAD en pacientes coinfectados por VIH y VHC.

**Métodos:** Se hizo una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes incluidos en la cohorte prospectiva HEPAVIR-DAA, una cohorte activa que incluye pacientes coinfectados por VIH y VHC que reciben tratamiento con AAD en unidades de Enfermedades Infecciosas de múltiples hospitales españoles. En este caso concreto, se analizaron todos los enfermos que habían recibido un tratamiento libre de interferón. Se registraron todas las infecciones detalladas en la historia clínica de los pacientes ocurridas entre el inicio del tratamiento y 12 meses después de la fecha de la RVS. Las infecciones fueron clasificadas en: 1) Relacionadas con la inmunodepresión (las que se ven única o predominantemente en inmunocomprometidos); 2) Infecciones bacterianas graves, que incluyen infecciones bacterianas potencialmente mortales, que afectan tanto a individuos con sistema inmune indemne como deteriorado, y; 3) Otras infecciones.

**Resultados:** De los 850 pacientes incluidos, 39 (4.6%) desarrollaron alguna

infección una mediana (Q1-Q3) de 23 (7.3-33) semanas después el inicio del tratamiento con AAD. Ello supone una incidencia (IC al 95%) de 4.6 (3.3-6.3) casos por cada 100 personas/año. No hubo ninguna diferencia entre los pacientes con y sin infecciones en características demográficas, eventos definitorios de sida previos, recuento de células CD4 en el momento de la infección, proporción de pacientes con viremia VIH indetectable, tipo de TAR, características de la infección por VHC y daño hepático. Específicamente, la proporción de cirróticos entre los pacientes que desarrollaron una infección fue del 49% y del 51% en los que no. El nadir de células CD4 fue inferior en los pacientes que sufrieron infecciones: 75 (53-178) vs 144 (67-255) células/ $\mu$ L ( $p=0.047$ ). Nueve (1.05%) pacientes presentaron infecciones relacionadas con la inmunosupresión, lo que depara una incidencia (IC al 95%) de 0.89 (0.42-1.85) casos/100 persona-año. Siete (0.82 %) enfermos desarrollaron infecciones bacterianas graves. En la tabla 2 se exponen las principales características de los enfermos que presentaron infecciones relacionadas con la inmunodepresión. Todos los pacientes tenían carga viral de VIH por debajo del nivel de detección y, excepto los que fallecieron, respondieron al tratamiento de la hepatitis C.

Caso	Evento	Evolución	Rigidez hepática KPa	Sida previo	CD4 nadir/ $\mu$ L	CD4 evento/ $\mu$ L	Semanas desde inicio de los AAD
1	LMP <sup>1</sup>	Déficit neuroológico residual	52.3	Sí	141	533	36
2	Meningitis Criptococo	Resolución	8.8	Sí	10	100	6
3	Muguet	Resolución	40.3	No	151	265	27
4	Queilitis angular y HZM <sup>2</sup>	Resolución	11.1	No	-	314	18
5	HZM	Resolución	9.0	No	53	750	43
6	HZM	Resolución	8.5	No	-	1471	15
7	HZM	Resolución	9.9	No	78	156	
8	Varicela	Fallo respiratorio Muerte	6.1	Sí	138	137	12
9	Mucositis severa por VHS <sup>3</sup>	Fallo hepático Muerte	55.0	Sí	-	131	3

<sup>1</sup>Leucoencefalopatía multifocal progresiva <sup>2</sup>Herpes zóster multimetamérico <sup>3</sup>Virus del herpes simple.

**Conclusiones:** Las infecciones graves son relativamente comunes entre pacientes coinfectados por VIH y VHC que reciben combinaciones libres de

interferón. Algunas reactivaciones inusuales de infecciones oportunistas latentes en pacientes con replicación del VIH suprimida parecen estar temporalmente vinculadas al uso de AAD. Los clínicos que manejan la coinfección por VIH/VHC deberían ser conscientes de estas reactivaciones cuando plantean usar estos tratamientos.

**Comentarios:** Esta es una comunicación que resulta sorprendente y que presenta resultados que suscitan controversia. Era bien conocido hasta el momento que el tratamiento con AAD en pacientes mono infectados por VHC y en coinfectados por VIH/VHC puede reactivar infecciones latentes. El caso mejor conocido es el de la infección crónica por VHB, aunque también se ha descrito algo similar con infecciones herpéticas. En este trabajo se presentan pacientes que hicieron infecciones bacterianas severas, como neumonías o sepsis, en algunos casos mortales, que si bien pueden ser esperables en una población donde la mitad de los pacientes son cirróticos, llama la atención que se agrupen tanto durante el tratamiento con DAA o en las semanas inmediatamente posteriores. Pero quizás, lo más llamativo, es que se observaron infecciones oportunistas, algunas graves, que no suelen verse en paciente con viremia VIH controlada, como una meningitis criptocócica, una varicela mortal, una mucositis grave por VHS o una LMP. Y, si bien, las tres primeras se dieron en enfermos con recuento de células CD4 entre 100 y 200/ $\mu$ L, la LMP apareció en una persona con 533 CD4/ $\mu$ L, lo cual resulta bastante inusual. El único factor que se asoció a la aparición de infecciones fue el

nadir de CD4, de tal forma que éste fue más bajo en los que desarrollaron alguno de estos procesos. Aunque son necesarios estudios que demuestren que la incidencia de estas infecciones en pacientes que reciben tratamiento con AAD es mayor de lo esperado, la relación temporal con el tratamiento y con el grado de inmunodeficiencia alcanzado por el paciente, sugiere que los cambios que se producen en el sistema inmune como consecuencia de la desaparición de la viremia por VHC, que llevaría a una reducción de la activación del mismo, podrían facilitar la activación de procesos latentes. Del mismo modo, una situación similar a la de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, que se da en los pacientes infectados por VIH muy inmunodeprimidos cuando inician tratamiento antirretroviral, tampoco podría descartarse. Si esto fuera así, los clínicos que tratan pacientes coinfectados deberían estar alerta sobre la posibilidad de que surjan estas complicaciones, en especial en los pacientes que llegaron a estar más inmunodeprimidos.

**Comunicación 4: Impact of Sustained Virologic Response with Direct-Acting Antiviral Treatment on Mortality and Hepatocellular Carcinoma - significantly lower mortality, HCC 60% to 84%. Backus L, Belperio P.S, Shahoumian T.A, Mole L.A. Abstract 78**

**Objetivo:** Evaluar el impacto de la RVS tras ADD sobre la mortalidad global y la incidencia de HCC en pacientes con y sin enfermedad hepática avanzada (EHA).

**Métodos:** Se trata de un estudio observacional de la cohorte de la Administración de Veteranos (VA HCV Clinical Case Registry), que incluyó a todos los pacientes de esta cohorte, tratados con AAD, con RVS o sin ella. Los pacientes con un FIB-4 >3.25 al inicio del tratamiento fueron considerados portadores de una EHA, mientras que los que tenían un valor de FIB-4 bajo ese nivel y no tenían un diagnóstico de cirrosis, ni habían presentado un hepatocarcinoma o sufrido un trasplante hepático, fueron considerados pacientes sin EHA. Se calculó la mortalidad global y la tasa de incidencia de HCC, así como la mortalidad y la incidencia de HCC al año. Se hizo un análisis multivariable de predictores de mortalidad mediante modelos de Cox.

**Resultados:** Se incluyeron 15.059 pacientes con EHA y 41.226 sin ella. Entre los pacientes con EHA, 13.992 lograron RVS, y de ellos el 4.3% fallecieron tras 1.6 años de seguimiento tras el final del tratamiento, y 1067 no alcanzaron RVS, de los cuales, tras un periodo de seguimiento de 1.5 años, murieron el 18%. En el análisis de Kaplan-Meier en pacientes con EHA, conseguir RVS se asoció a una reducción significativa de mortalidad ( $p < 0.001$ ) y a una fuerte caída de la incidencia de HCC. La mortalidad a un año en pacientes con EHA, así como la incidencia al año de HCC, de acuerdo con la consecución o no de RVS, se presentan en la tabla 3. En pacientes con HCC previo al tratamiento con AAD, conseguir RVS se asoció a una reducción del 64% en la tasa de mortalidad y



HCC, cifra que fue del 77.2% en los que no habían tenido un AAD antes del tratamiento.

Tabla 3.- Mortalidad e incidencia de HCC al año según RVS en pacientes con EHA

	No SVR (N=1.067)		SVR (N=13.992)		
<b>Mortalidad</b>	Muertes a 1 año	Tasa de mortalidad a 1 año (95%IC)	Muertes a 1 año	Tasa de mortalidad a 1 año (95%IC)	Reducción
	99	11.3% (9.3%-13.6%)	270	2.3 (2.0%-2.6%)	79,6 %
<b>HCC*</b>	n	HCC/100 p.a. (95%IC)	n	HCC/100 p.a. (95%IC)	
	67	9.4% (7.4%-11.9%)	210	1.9% (1.7%-2,2%)	79,8%

\*En pacientes con EHA

En pacientes sin EHA, la RVS se asoció a una reducción de mortalidad global (2.87 [2,11-3.82] vs 1.18 [1.09-1.28] por cada 100 personas año [ $p<0.001$ ]), tanto en el grupo con FIB-4 de 1.45 a 3.25 ( $p<0.001$ ) como en el que tenía FIB-4 por debajo de este valor ( $p=0.04$ ). La tasa de mortalidad y de incidencia de hepatocarcinoma al año también se redujeron significativamente en la población sin EHA (los datos concretos no se mostraron).

En el análisis multivariante, conseguir RVS se asoció a una reducción significativa de la mortalidad, tanto en pacientes con EHA [HR (95% CI)=0.27 (0.23-0.32),  $p<0.001$ ] como en enfermos sin ella [HR (95% CI)=0.44 (0.32-0.59),  $p<0.001$ ], una vez ajustado por edad, sexo, raza, BMI, comorbilidades basales, genotipo, albumina, eGFR, y, en pacientes sin EHA, por valor de FIB-4.

**Conclusiones:** Lograr RVS con AAD se asocia con una mortalidad global significativamente más baja, independientemente del genotipo, tanto en pacientes con EHA (reducción del 80%) como en pacientes sin ella (60%). Igualmente, en los pacientes con EHA y RVS con DAA, la incidencia de HCC es significativamente más baja que en aquellos sin RVS. Estos hallazgos soportan fuertemente que conseguir RVS con AAD se traduce en un beneficio clínicamente significativo.

**Comentarios:** Después de la sorprendente conclusión de la revisión Cochrane, afirmando que no existe suficiente evidencia de que el uso de AAD se traduzca en un beneficio clínico en términos de supervivencia, trabajos como éste son extraordinariamente necesarios. En este sentido, la cohorte de la Administración de Veteranos tiene la ventaja de incluir un enorme número de pacientes, con lo que, como ha sucedido en este caso, puede detectar beneficios de supervivencia en un plazo muy corto de tiempo, incluso en enfermos con poca lesión hepática. Por ello, este estudio es una importante evidencia del beneficio clínico de los AAD.

Además, pese a que la controversia suscitada hace algo más de un año, en torno a la posibilidad de que el tratamiento con AAD pudieran aumentar la probabilidad de recurrencia y, quizás, la incidencia de casos nuevos de HCC, está quedando bastante diluida por la comunicación de un número arrollador de estudios que no demuestran este hecho, la evidencia de una reducción de la incidencia de esta neoplasia en pacientes con RVS, en una cohorte tan grande como ésta, supone otra fuerte evidencia a favor del efecto protector que los AAD tienen frente al desarrollo de HCC. Las únicas limitaciones que a este estudio se le pueden encontrar, aparte de las inherentes a cualquier análisis de cohortes, son que se trata de un registro de tipo administrativo y que no se ha hecho una comparación con una población sin tratamiento, que, para el caso concreto del HCC, podría echarse en falta, dada las dudas que algunos trabajos, previos incluso al uso de AAD, sembraron en torno al efecto de la RVS conseguida con cualquier estrategia sobre la incidencia de HCC. En cualquier caso, el volumen de la muestra analizada compensa con creces estas limitaciones.

**Comunicación 5: Gane E, Poordad F, Zadeikis N, Valdes J, Lin C-W, Liu W, Asatryan A, Wang S, Stedman C, Greenbloom S, Nguyen T, Elkhatab M, Wörns M-A, Tran A, Mulkay J-P, Yu Y, Pilot-Matias T, Porcalla A, Mensa FJ. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Genotype 1-6 Hepatitis C Virus Infection and Compensated Cirrhosis: An Integrated Analysis. Abstract 74.**

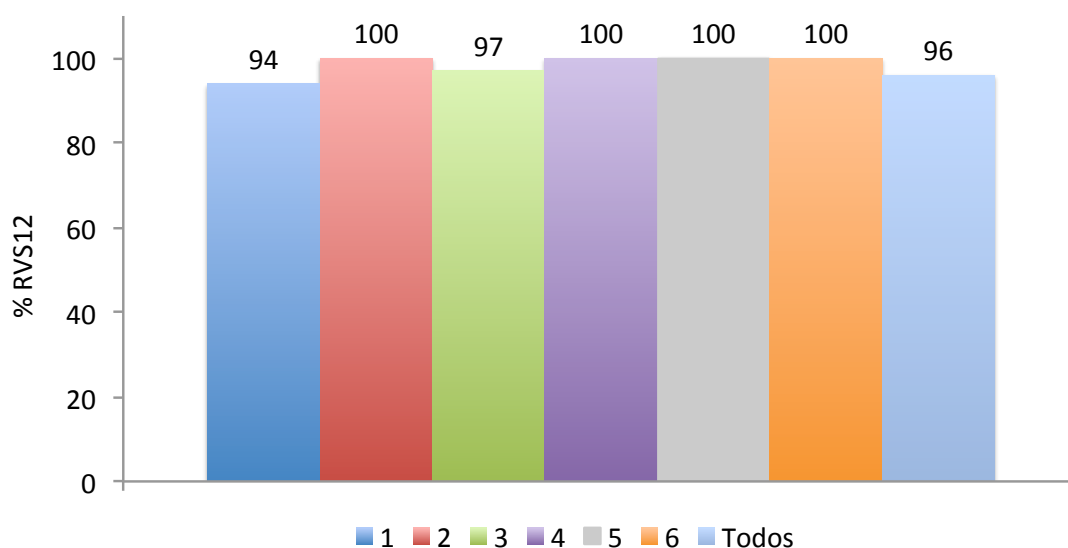
**Objetivo:** Evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de G/P administrado durante 12 y 16 semanas en pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1-6 y cirrosis hepática en un análisis integrado de 4 estudios fase 2 y 3 (EXPEDITION-1, EXPEDITION-4, SURVEYOR-2 y MAGELLAN-1).

**Métodos:** Se incluyeron los pacientes cirróticos (FibroTest  $\geq 0.75$  y APRI  $>2$ , o FibroScan  $\geq 14,6$  KPa o biopsia hepática) reclutados en los 4 anteriores ensayos. No se incluían pacientes coinfectados por VHB o VIH, había enfermos con genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6, naïve y pretratados con interferón pegilado y ribavirina (PR), o con SOF con o sin ribavirina y/o interferón pegilado, al igual que individuos pretratados con inhibidores de la proteasa y de la NS5A, así como pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (NKF 4 o 5). Los enfermos con historia de descompensación hepática (Child B o C) se excluyeron. Hubo 245 enfermos, con todos los genotipos, tratados durante 12 semanas y 63 con genotipo 1 ó 3 que recibieron 16 semanas de tratamiento.

**Resultados:** Del total de los 308 pacientes incluidos, 123 (40%) eran portadores de genotipo 1, 38 (12%) de genotipo 2, en 116 (38%) el genotipo era 3, en 22 (7%) 4 y en los 9 (3%) restantes 5 o 6. Eran naïve el 59% de los reclutados, pretratados con PR y o con SOF el 32% y tratados previamente con inhibidores de la NS3 o NS5A el 9%. El 86% eran Child A, el 77% presentaban plaquetas  $\geq 100.000/\mu\text{L}$  y el

99% albúmina  $\geq 3.5$  g/dL. Las tasas de respuesta por ITT se presentan en la figura 2.

**Figura 2. RVS12 (ITT) en pacientes cirróticos tratados con G/P**



Cinco (2%) pacientes tuvieron un repunte de viremia intratratamiento, tres (1%) recidivaron, en dos se perdieron datos y uno discontinuó el tratamiento.

No hubo efectos adversos graves que se consideraran relacionados con la medicación. Dos pacientes fallecieron por hemorragia cerebral durante el periodo post-tratamiento. Un paciente con antecedentes de sangrado por varices esofágicas hizo un nuevo episodio durante el tratamiento, sin deterioro de función hepática, se mantuvo el tratamiento y logró RVS. Tres (1%) pacientes sufrieron

una elevación de bilirrubina, a expensas de la fracción indirecta, tres veces por encima del límite superior de la normalidad, sin otros datos de toxicidad hepática. En pacientes con cirrosis, la exposición a glecaprevir fue aproximadamente 2.2 veces la observada en enfermos sin cirrosis, mientras que la de pibrentasvir fue similar.

**Conclusiones:** Este análisis soporta que G/P es altamente eficaz y tiene un perfil de seguridad favorable en pacientes con cirrosis compensada.

**Comentarios:** Las poblaciones incluidas en los ensayos clínicos pivotaes con G/P, o no contenían pacientes cirróticos, como es el caso del SURVEYOR-1 o el ENDURANCE-1, o no eran muy amplias. Por ello, se hacía necesario este análisis integrado de la eficacia, seguridad y farmacocinética en cirróticos, tanto más tratándose de un fármaco que contiene un inhibidor de la NS3, familia que ha planteado problemas de eficacia (SMV) o toxicidad (3D y SMV en Child B y C) en cirróticos y que, de hecho, alcanza niveles plasmáticos más de dos por encima de los observados en no cirróticos. Este estudio demostró que las tasas de eficacia y seguridad en cirróticos compensados son muy elevadas. No tenemos datos de cómo funcionaría esta combinación en cirróticos descompensados, pero dada la farmacocinética observada en compensados en este trabajo, damos por hecho que no se deberá usar, dado el riesgo de alcanzar niveles tóxicos de glecaprevir.

Sin embargo, y a pesar de estos datos, no creemos que el paciente cirrótico sea el escenario ideal para usar G/P, pues está en desventaja con respecto a otras alternativas, especialmente SOF/VEL. Efectivamente, independientemente de la dosificación (tres comprimidos diarios frente a uno) la administración de G/P exige una valoración previa de la fibrosis hepática, pues la pauta recomendada es diferente en cirróticos (12-16 semanas) y en no cirróticos (8-16 semanas, según genotipo) en tanto que SOF/VEL se administra 12 semanas en todos los casos. Además, si un paciente se descompensa durante el tratamiento, SOF/VEL puede administrarse en cirróticos descompensados, en tanto que G/P no. Y lo que es más importante, desde el punto de vista de la farmacocinética G/P presenta potenciales interacciones con fármacos de uso frecuente en el paciente infectado por VHC, como acenocumarol, candesartán, cobicistat, enalapril, gemfibrozilo, quetiapina o tacrolimus, que, si bien en no cirróticos podrían requerir sólo vigilancia estrecha, en el paciente cirrótico, dada la posibilidad de que se incrementen los niveles de glecaprevir, hacen que sea preferible usar una alternativa sin alteraciones con estas drogas, como es SOF/VEL.