SOLICITUD DE PROYECTO DE INVESTIGACION

1. Datos del proyecto

Título del proyecto: INTERES DE LA CUANTIFICACIÓN DEL ANTIGENO DEL CORE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES TRATADOS CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA COMO PREDICTOR PRECOZ DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

Subproyecto asociado al Proyecto "Eficacia y seguridad del tratamiento frente al virus de la hepatitis C basado en antivirales de acción directa en condiciones de uso real. Cohorte prospectiva GEHEP.

Investigadores principales: Juan Carlos Alados Arboledas, Jesús López-Cepero

Personal participante en el proyecto: Se abre la participación a todos los miembros de GEHEP que quieran participar.

2. Resumen del proyecto

Objetivos y metodología:

Objetivo: Evaluar la utilidad de la detección del antigeno core del virus de la hepatitis C como predictor de respuesta viral sostenida en pacientes monoinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC) que alcanzan respuesta viral sostenida (RVS) con regímenes que incluyen antivirales de acción directa (AADs), con o sin interferón pegilado (IFN-peg), administrados fuera de ensayos clínicos, en la práctica clínica habitual en pacientes atendidos en unidades que tratan enfermedades infecciosas.

Ámbito: Hospitales que pertenezcan al Grupo de Estudio de Hepatitis (GEHEP) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

Sujetos de estudio: Pacientes monoinfectados por el VHC que inicien un tratamiento que incluya un AAD fuera de un ensayo clínico.

Variables: Niveles de Ag HCV en sangre. Se monitorizará en el momento basal, 4 y 12 semanas de forma paralela Ag HCV y RNA HCV, de forma paralela al proyecto principal FARO. Adicionalmente tras la primera semana de tratamiento se determinará

el Ag HCV y RNA HCV.

La variable de eficacia del estudio será la proporción de pacientes con RVS12, definida como del ARN-VHC por debajo del límite de detección, a las 12 semanas tras haber finalizado el tratamiento frente al VHC. Como variable primaria de seguridad se considerará el porcentaje de pacientes con interrupción del tratamiento durante el periodo de estudio debido a efectos adversos.

Análisis de los datos: Se realizará un estudio estadístico para analiza la correlación entre ARN de VHC y AG del virus de la hepatitis C, y el VPP de los descensos en la concentración de AgVHC a distintos tiempos de tratamiento.

Para el análisis estadístico se utilizará el software SPSS (Chicago, IL, USA).

3. Memoria del proyecto

Justificación:

En los últimos años la respuesta al tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC) ha mejorado de forma drástica, inicialmente con los tratamientos combinados Interferon+ribavirina y posteriormente con la introducción de los inhibidores de proteasa (Telapevir, Boceprevir). Con estas terapias se ha conseguido un gran incremento en la proporción de pacientes con respuesta virológica sostenida, en función del tratamiento y genotipo infectante (1-2).

Desde hace tiempo existe un gran interés el diseño de regimenes terapéuticos personalizados, teniendo en cuenta, entre otros factores, estadío clínico, genotipo infectante e IL-28 (3-4). Tratándose de una terapia no exenta de efectos tóxicos, con un elevado coste económico y además, en un futuro próximo, con otras alternativas terapeúticas, es importante reconocer patrones que ayuden a predecir la respuesta virológica con el fin de mejorar la elección del fármaco y en general eficiencia de los tratamientos frente al HCV .

Actualmente están ampliamente aceptados protocolos de toma de decisión basados en la

monitorización de la cinética de la carga viral. El gran interés es detectar precozmente (semanas 4/8/12) los pacientes no respondedores y así evitar tratamiento innecesarios.

En los últimos años ha aparecido en el mercado una nueva técnica de detección de antígeno core del VHC, con un sensibilidad analítica suficiente que ha permitido su uso como marcador de infección activa, con especial utilidad en pacientes inmunodeprimidos y hemodializados (5-9) Algunos autores han investigado su potencial utilidad en la monitorización de tratamientos, sobretodo como predictor precoz de respuesta virológica sostenida, indicando que ya en la primera semana existen diferencias entre el comportamiento de los respondedores y no respondedores. (2, 10). La gran ventaja de este marcador frente al ARN-VHC es su mayor estabilidad y no necesitar las infraestructuras especiales de las plataformas de diagnóstico molecular, sino un autoanalizador al alcance de la mayoría de los laboratorios a lo largo del mundo. Se desconoce, por el momento, cual es la verdadera utilidad del antígeno del core del virus de la hepatitis C para monitorizar la respuesta en los pacientes tratados con AADs.

Bibliografía.-

1.- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364: 2405-2416.

2.- Sarrazin C, Hezode C, Zeuzem S, Pawlotsky JM: Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. J Hepatol 2012, 56 (suppl 1):S88-S100.

3.- Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Julio J, Mueller T et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. Gastroenterology 2010; 138:1338-1345.

4.- Mangia A, Santori R, Copetti M, Massari M, Piazolla V, Spada E, Cappucci G, Missale G, Mottola L, Agostinacchio E, Mauro L, Zuccaro O, Maio P, Pellegrini F, Folgori A, Ferrari C. Treatment optimiztion and prediction of HCV clearance in patients with acute HCV infection. J Hepatol 2013; 59:221-228.

5.- - Medici MC, Furlini G, Rodella A, Fuertes A, Monachetti A, Calderaro A, et al. Hepatitis C virus core antigen: Analytical performances, correlation with viremia and

potential aplications of a quantitative, automated inmunoassay. J Clin Virology 2011; 51:264-9.

6.- - Tedder RS, Tuke P, Wallis N, Wright M, Nicholson L, Grant PR. Therapy induced clearance of HCV core antigen from plasma predicts an end of treatment viral response. Jo Viral Hepatitis 2013; 20:65-71.

7.- - Loggi E, Cursaro C, Scureti A, Grandini E, Martello Panno A, Galli S, Furlini G, Bernardi M, Galli C, Andreone P. Patterns of HCV-RNA and HCV core antigen in the early monitoring of standard treatment for chronic hepatitis C. J Clin Virology, 2013; 56: 207-211.

8.- - Mirdouge M, Saune K, Kamar N, Rieu M, Rostaing L, Izopet J. Analytical evaluation of HCV core antigen and interest for HCV screening in haemodialysis patients. J Clinical Virology 2010; 48:18-21.

9.- - Alados JC, López Prieto MD, Lopez Cepero J. Role of the new Architect HCV Ag® assay in the management of hepatitis C naïve patients. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2013, 31: 351-2.

10.- Fen B, Yang RF, Xie Q, Shang J, Komg FY, Zhang HY, Rao HY, Jin Q, Cong X, Liu YY, Kang Y, Wei L. Hepatitis C virus core antigen, an earlier and stronger predictor on sustained virological response in patients with genotype 1 HCV infection. BMC Gastoenterology, 2014,14:47.

Hipótesis del estudio:

La medida de los niveles de antígeno del core del virus de la hepatitis C puede ser útil como predictor precoz de respuesta viral sostenida en pacientes con infección tratados con inhibidores de la proteasa, y servirá para localizar a los pacientes que no podrán seguir beneficiándose del tratamiento.

Objetivos principales del estudio:

1.- Evaluar la cinética de los niveles de Ag HVC y compararla con la del RNA, en pacientes monoinfectados tratados con inhibidores de la proteasa fuera de ensayos clínicos.

2.- Evaluar el interés de una determinación precoz (semana 1) de los niveles de Ag HCV

para la identificación de pacientes con respuesta viral sostenida.

Breve descripción de la metodología (diseño, sujetos, variables y recogida de datos):

Se seguirá la misma metodología indicada en el proyecto principal FARO. Las únicas diferencias se refieren a la determinación de la variable Ag HCV y incorporación de una extracción de sangre adicional en la semana 1 tras tratamiento. En el caso de pacientes tratados con Boceprevir, sólo se incuirán aquellos en los que tras el periodo de inducción (lead-in) mantengan niveles detectables de RNA HCV o Ag HCV.

La excepción respecto al Proyecto FARO es incorporar una medida de RNA y AgVHC en la primera semana de tratamiento. Para ello se podrá optar por realizar las dos determinaciones en el centro reclutador o, en caso de no contar con la técnica de detección de antígeno, conservar las muestra congelada a -80ºC, para su posterior envío al Laboratorio de Microbiología del Hospital de de Jerez, donde se realizaran tales determinaciones.

4. Financiación del proyecto (concedida o prevista solicitar)

La financiación del subproyecto debería cubrir los gastos de transporte de muestras al centro de referencia y los reactivos necesarios para la cuantificación del antígeno del core del virus de la hepatitis C (Ag HCV).

¿El proyecto ha pasado el Comité de Ética de la Investigación Clínica?

Si ☐ **No** ☐

5. Producción científica esperada

Comunicación a Congreso	**2**
Artículo científico	**1**
Tesis Doctoral	
Otros (especificar)	

6. Firma de los investigadores		
Coordinador		
Nombre y apellidos:	**Centro de trabajo**	**Firma:**
Investigador responsable de otros centros*		
Nombre y apellidos	**Centro de trabajo**	**Firma** ……
Nombre y apellidos	**Centro de trabajo**	**Firma** ……
Nombre y apellidos	**Centro de trabajo**	**Firma** ……

* Un investigador responsable por centro