



GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS
VIRICAS - SEIMC

Glecaprevir/Pibrentasvir para pacientes con hepatitis C genotipo 3 con cirrosis y/o tratamiento previo: ensayo clínico fase III randomizado parcialmente

Referencia original: David Wyles, MD, Fred Poordad, MD, Stanley Wang, MD, Laurent Alric, MD, Franco Felizarta, MD, Paul Y Kwo, MD, Benedict Maliakkal, MD, Kosh Agarwal, MD, Tarek Hassanein, MD, Frank Weibert, MD, Samuel S Lee, MD, Jens Kort, MD, Sandra S Lovell, PhD, Ran Liu, PhD, Chih-Wei Lin, PhD, Tami Pilot-Matias, PhD, Preethi Krishnan, PhD, Federico J Mensa, MD.

Glecaprevir/Pibrentasvir for HCV Genotype 3 Patients with Cirrhosis and/or Prior Treatment Experience: A Partially Randomized Phase III Clinical Trial. Hepatology 2017, doi: 10.1002/hep.29541

Resumen:

La hepatitis crónica C genotipo 3 (G3) es la más difícil de curar con los tratamientos actuales sin interferón, basados en antivirales de acción directa (AAD). Las tasas de curación con las pautas disponibles son subóptimas en pacientes “difíciles” como aquellos tratados previamente o con cirrosis hepática. Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) es una nueva combinación de inhibidor de proteasa NS3 e inhibidor NS5A con actividad pangenotípica, que no precisa ajuste en insuficiencia renal, y que acaba de ser aprobada por la EMA para el tratamiento de los genotipos 1 a 6. El estudio actual, SURVEYOR-II parte 3,

tiene como objetivo determinar la eficacia y seguridad de G/P en pacientes con hepatitis crónica C G3 previamente tratados y/o con cirrosis compensada.

Se trata de un estudio en fase 3, multicéntrico, abierto y parcialmente randomizado, que incluyó 131 pacientes. Los pacientes no cirróticos previamente tratados (n=44) (con una pauta basada en interferón y/o sofosbuvir) se aleatorizaron a recibir 12 o 16 semanas de G/P (300mg/120mg cada 24h), mientras que los pacientes con cirrosis se trataron con 12 o 16 semanas según fueran *naïve* (n=40) o pretratados (n=47) respectivamente. No se incluyeron pacientes coinfectados por VIH o VHB, ni previamente tratados con inhibidores de NS3 o NS5A.

El resultado principal del estudio (**tabla1**) fue que los pacientes no cirróticos previamente tratados consiguieron tasas de RVS12 del 91% y 95% con 12 y 16 semanas de tratamiento respectivamente, mientras que los pacientes cirróticos *naïve* obtuvieron RVS12 del 98% y los pretratados del 96%. Las mutaciones basales a NS3 y NS5A (incluido la Y93H) parecen no afectar a la RVS. Los fracasos virológicos observados fueron por recidiva (excepto un “breakthrough” muy probablemente por mala adherencia), cursando la mayoría con aparición de mutaciones en NS5A.

En cuanto a la seguridad, no se comunicaron efectos adversos graves relacionados con la medicación de estudio ni que condujeran a su interrupción.

Los autores concluyen que los pacientes con VHC G3 previamente tratados o cirróticos consiguen tasas RVS muy altas con 12-16 semanas de G/P, siendo un tratamiento bien tolerado.

Tabla 1. Eficacia de glecaprevir/pibrentasvir en hepatitis crónica C genotipo 3

	Duración del tratamiento (semanas)	RVS12 n/N (%)	IC95%
No cirróticos			
Pretratados	12	20/22 (91%)	72-97%
	16	21/22 (95%)	78-99%
Cirróticos			
Naïve	12	39/40 (98%)	87-99%
Pretratados	16	45/47 (96%)	86-99%

Comentario:

El estudio SURVEYOR-II muestra que G/P sin RBV consigue RVS por encima del 95% en G3 cirrótico con 12 semanas de tratamiento en pacientes *naïve*, y 16 semanas en pretratados. El resultado con 12 semanas de tratamiento en pretratados no cirróticos no es tan espectacular (RVS12 91%), un hecho ya observado en los estudios en fase 2 con G/P, lo que sugiere que es más determinante el antecedente de tratamiento que la presencia de cirrosis. Dado el escaso número de pacientes (principal limitación del estudio), habrá que esperar a tener más casuística para confirmar los resultados.



GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS
VIRICAS - SEIMC

En nuestro medio y en el momento actual, los tratamiento de elección para el G3 son las combinaciones de sofosbuvir+daclatasvir o de sofosbuvir/velpatasvir (guías GEHEP). Sin embargo son pautas con resultados mediocres en pacientes difíciles. Sofosbuvir+daclatasvir 12 semanas en cirróticos G3 apenas consigue RVS en el 70% de los casos, y la consecución de cifras más altas de curación (85-90%) obliga a la utilización de ribavirina (con la consiguiente toxicidad) o la prolongación del tratamiento a 24 semanas (con aumento de coste y posible disminución del cumplimiento).

Por su parte, sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas consigue RVS en el 90%-91% de G3 cirróticos o pretratados, pero tiene la limitación de que la mutación Y93H basal empeora los resultados, por lo que la AASLD (aunque no otras sociedades como la EASL, AEEH ni SEIMC) recomienda su determinación, que no está al alcance de la mayoría de centros. La adición de ribavirina también puede mejorar los resultados de sofosbuvir/velpatasvir (un ensayo clínico actualmente en marcha aclarará esta cuestión), pero es una opción poco atractiva para la mayoría de clínicos. Probablemente, la mejoría en los resultados con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes difíciles necesite de la asociación de un tercer fármaco como voxilaprevir, que todavía no está disponible.

Sergio Reus

Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital General Universitario de Alicante