

Resumen del Congreso de la AASLD 2016

Capítulo 2:

Estudios con Fármacos Antivirales comercializados para el tratamiento de las Hepatitis Virales

Autor: Dr. Luis E. Morano

Unidad de Patología Infecciosa

Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro

Vigo

En este segundo capítulo de los resúmenes del Congreso AASLD 2016, se presentan 5 de las comunicaciones que por una u otra razón han tenido una especial relevancia, dentro de aquellas relacionadas con fármacos comercializados o que van a serlo en el corto plazo. Se comentan dos comunicaciones relacionadas con el virus de hepatitis B, la primera es la comunicación por la FDA de casos de reactivación de esta infección en relación con el tratamiento con regímenes libres de interferón de pacientes con hepatitis C. La segunda está dedicado al TAF, que es la primera novedad terapéutica desarrollada en los últimos años para el tratamiento del virus de hepatitis B, reseñando fundamentalmente su diferente patrón de toxicidad en relación a la presentación de tenofovir disoproxil actualmente disponible.

Otra comunicación está dedicada a la coinfección VIH/VHC a propósito de la comunicación del registro de coinfectados de la Comunidad de Madrid, y otras comunicaciones relevantes presentadas en el congreso.

Finalmente 2 comunicaciones relacionadas con la alta eficacia observada con 2 regímenes de rescate de tratamientos con antivirales de acción directa, combinando fármacos actualmente comercializados

Autores:

Susan J. Bersoff-Matcha, Kelly Y. Cao, Mihaela Jason, Adebola Ajao, S. C. Jones, Tamra Meyer, Allen D. Brinker; Office of Pharmacovigilance and Epidemiology, US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD

Título:

Hepatitis B Reactivation Associated with Direct Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C: A Review of Spontaneous Post-Marketing Cases

Abstract: LB-17**Objetivo:**

Comunicar la aparición de episodios de reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB-R) en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y el VHB, en el contexto de tratamiento con fármacos antivirales de acción directa (AADs)

Metodología:

Búsqueda en la base de datos del sistema de comunicación de efectos adversos de la FDA (FAERS), de casos de VHB-R, desde la fecha de la comercialización de Simeprevir en USA. Se definió un episodio de VHB-R como el aumento abrupto de la replicación del VHB en un paciente con infección inactiva o resuelta (HBsAg positivo o negativo respectivamente), y anticuerpo del core positivo (HBcAc).

Resultados:

Se identificaron 29 casos de VHB-R entre pacientes que iniciaron tratamiento con AADs, con parámetros basales heterogéneos (Tabla 1), todos relacionados temporalmente con el inicio de estos fármacos, la media de tiempo hasta la

aparición de la reactivación fue de 53 días (la mayoría ocurrió en las 48 semanas posteriores al inicio de los AADs). Se presentaron 3 episodios de descompensación hepática (2 fallecimientos y un trasplante hepático). El inicio del tratamiento del VHB fue tardío (760 días desde el inicio de la elevación del DNA del BHB y/o la cifra de transaminasas). La mayoría de los pacientes tratados experimentaron una disminución en la cuantificación del DNA del VHB, y mejoría de la función hepática, y en la sintomatología clínica. El genotipo del VHC (realizado en el 62% de los casos, fue en el 89% genotipo 1), los AADs implicados fueron (Daclatasvir + Asunaprevir 11 pacientes, Daclatasvir + Sofosbuvir con Ribavirina 1 paciente, Ledipasvir/Sofosbuvir 9 pacientes, Ledipasvir/Sofosbuvir con Ribavirina 1 paciente, Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirina 1 paciente, Simeprevir + peginterferon Ribavirina 1 paciente, Simeprevir + Sofosbuvir 2 paciente, Simeprevir + Sofosbuvir con Ribavirina 1 paciente, Sofosbuvir + Ribavirina 2 pacientes.

Conclusiones:

VHB-R es una probable complicación recientemente identificada en pacientes coinfectados por VHC/VHB que se tratan con AADs. Los pacientes con historia de infección por el VHB, requieren monitorización mientras permanecen a tratamiento con AADs. Se necesitan estudios posteriores para definir la frecuencia de monitorización e identificar que pacientes podrían beneficiarse de la instauración de profilaxis y de tratamiento.

Comentario:

La aparición de VHB-R en pacientes con infección inactiva o resuelta por VHB puede producir un cuadro de hepatitis clínica, que puede aparecer espontáneamente, pero en general aparece en el contexto de una

inmunodeficiencia producida por la coinfección con el VIH, enfermedad autoinmune o trasplante de órganos. Los AADs no son inmunosupresores, pero la reactivación por el VHB se ha descrito en algunas series de casos de pacientes que recibieron terapia con AADs. En los ensayos clínicos se excluye a los pacientes coinfectados con VHB, por lo que esta complicación no se ha podido comunicar en los pacientes incluidos en los estudios de desarrollo de estos fármacos. El mecanismo subyacente, en los casos comunicados es desconocido. Previamente se describieron casos de superinfección por el VHC en pacientes con hepatitis B crónica que presentaron seroconversión del HBeAg, y en algunos casos negativización del HBsAg, lo que podría sugerir que la infección por VHC puede suprimir la replicación del VHB, pero el mecanismo responsable se desconoce. En estudios de cultivo celular, ambos virus VHC y VHB son capaces de replicar en los mismos hepatocitos sin evidencia de interferencia, lo que sugiere que el VHC suprime la replicación del VHB por mecanismos indirectos, posiblemente mediados por respuestas inmunes del huésped. Por lo tanto, el aclaramiento de la infección por VHC puede producir una pérdida del control inmune de la replicación del VHB y resultar en un episodio de VHB-R.

En este congreso se presentó un abstract (918), en el que se realizó un metaanálisis de 35 estudios de pacientes tratados con terapias basadas en interferón o AADs (1121 episodios de hepatitis C coinfectados con VHB), cuyo objetivo primario fue determinar la tasa de reactivación (no se observaron diferencias entre los tratados con interferón y aquellos tratados con AADs) y la incidencia de hepatitis por VHB-R (que fue más elevada en los tratados con AADs), esto último ocurrió además en un periodo de tiempo más corto desde el

inicio del tratamiento en los tratados con AADs, que en los tratados con interferón.

En Octubre del 2016, la FDA emitió una alerta advirtiendo del peligro de VHB-R (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm>) basado en el análisis presentado durante el congreso AASLD 2016, los pacientes antes del inicio del tratamiento con AADs deberían de realizar una serología del VHB, aquellos con infección previa por VHB deberán de monitorizarse para la aparición de signos de posible reactivación y en aquellos con HBsAg positivo se determinara el título de VHB-DNA, y en función del nivel de esta determinación se iniciara tratamiento con tenofovir o entecavir, si estuviera indicado según las guías actuales.

Parece prudente hasta que se publiquen más estudios sobre este tema, seguir estas recomendaciones, si bien el número de casos comunicados es muy pequeño, en relación con los miles de pacientes tratados con AADs (solo en España 60000), por lo que podría tratarse únicamente de casos esporádicos de reactivación del VHB, coincidentes en el tiempo con el tratamiento del VHC.

Figura 1. Características basales del VHB/VHC y Régimen de AADs utilizado

Case #	HBsAg	HBsAb	HBcAb	HBeAg	HBeAb	HBV DNA in IU	Direct Acting Antiviral (DAA)
1				NEG	POS	2700 (elevated)	OBV/PTV/r + DSV/RBV
2	POS		POS	NEG	POS	2.5 log (elevated)	DCV/ASV
3				NEG	POS	Undetectable	DCV/ASV
4	POS			NEG	POS	3.9 log (elevated)	DCV/ASV
5				NEG	POS	2300 (elevated)	SIM/SOF
6	NEG	NEG	POS			Undetectable	SIM/SOF
7	NEG	NEG	POS			Undetectable	SIM/SOF/RBV
8	POS					244 (elevated)	SOF/RBV
9	NEG	NEG	POS	NEG	POS	Undetectable	LDV/SOF
10	POS					Undetectable	LDV/SOF
11			POS			Undetectable	LDV/SOF
12	POS			NEG	POS	Undetectable	SIM/PEG/RBV
13	POS			NEG	POS	Undetectable	SOF/RBV
14	POS					1.3 log (elevated)	LDV/SOF
15	POS			NEG	POS	2.7 log (elevated)	DCV/ASV
16						Undetectable	LDV/SOF
17	POS		POS	NEG	NEG	Undetectable	DCV/SOF/RBV
18				NEG	POS	3.6 log (elevated)	LDV/SOF
19	POS			NEG	POS	<2.1 log	DCV/ASV
20	POS			NEG	POS	Undetectable	DCV/ASV
21				NEG	NEG	Undetectable	DCV/ASV
22						<2.1 log	DCV/ASV
23						Undetectable	LDV/SOF
24				NEG		3.3 log (elevated)	DCV/ASV
25						Undetectable	DCV/ASV
26	POS					<2.1 log	LDV/SOF
27						Undetectable	DCV/ASV
28	NEG					NR	LDV/SOF/RBV
29	POS				POS	Undetectable	LDV/SOF

Autores:

Ángela Gil-Martin, Juan J. González-García, Encarnación Cruz-Martos, Ana Moreno, Lourdes Domínguez-Domínguez, Marisa Montes, Teresa Aldámiz-Echevarría, María J. Tellez, Ignacio de los Santos, Laura Benitez, José Sanz, Pablo Ryan, Gabriel Gaspar, Miguel Gorgolas, Juan E. Losa, Rafael Torres-Perea, Carlos Barros, Juan Víctor San Martín, Sari Arponen, María José Calvo, Marta Alcaraz, Inmaculada Jarrin, Juan Berenguer.

Título:

Real-world Outcomes With New HCV Antivirals in HIV/ HCV-coinfected Subjects: Madrid Coinfection Registry (Madrid-CoRE) Findings

Abstract: 78**Objetivo:**

Evaluar la eficacia terapéutica de los antivirales de acción directa (AADs) en un registro prospectivo de pacientes con hepatitis C crónica coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Metodología:

Madrid-CoRe es un registro prospectivo de pacientes adultos coinfectados que reciben terapia con AADs en hospitales del Servicio de Salud de Madrid. Las respuestas virológicas se valoraron a las 12 y 24 semanas de finalización del tratamiento, por ITT. Se definió la recaída como un rebote del RNA-VHC después de la finalización del tratamiento. Entre Noviembre del 2014 y Mayo del 2016, un total de 2402 pacientes coinfectados iniciaran terapia con AADs en el registro. Los autores presentaron los datos censurados a 31 de Diciembre del 2015.

Resultados:

Se evaluaron 2030 pacientes coinfectados VIH/VHC: 78.4% varones, con una media de edad de 50 años, la mayoría en terapia antirretroviral (95.1%), el 44,3% de los pacientes presentaban cirrosis (754 compensada y 146 descompensada), un 7.5% tenían manifestaciones extrahepáticas, el 61.9% de los pacientes no habían recibido terapia anti-VHC previamente. Se registraron 17 pacientes trasplantados hepáticos y otros 7 en lista de espera de trasplante, además 15 pacientes presentaban hepatocarcinoma antes del tratamiento con AADs. La mediana de la rigidez hepática valorada por Fibroscan fue de 11.4kPa. La distribución por genotipos fue: G1a 818 (40.3%), G4 447 (22%), G1b 322 (15.9%), G3 308 (15.2%), non-subtipados G1 53 (4.3%), G2 14 (1.1%), mixtos 17 (1.4%), e indeterminado (0.1%). Los regímenes terapéuticos utilizados fueron: SOF/LDV±RBV 1279, SOF+DCV±RBV 300, PTV/r/OBV+DSV±RBV 259, PTV/r/OBV±RBV 89, SOF+SMV±RBV 78, SOF+RBV 27 y otros regímenes 6. En el 69.1% de los tratamientos se asoció ribavirina (RBV). Un total de 1123 pacientes (90.4%) alcanzaron RVS12, 69 (5.6%) presentaron recaída, 19 (1.5%) fallecieron, 8 (0.6%) suspendieron la medicación por EA, 19 pacientes (1.5%) suspendieron la medicación por otros motivos, 4 (0.3%) presentaron rebote virológico durante el tratamiento.

La RVS por genotipo y gravedad de la enfermedad hepática se describe en la figura 1. Los factores que se asociaron independientemente con el fracaso del tratamiento fueron: el sexo masculino, la cirrosis descompensada (pero no la cirrosis compensada), y la elección de SOF+SMV±RBV como régimen terapéutico.

Conclusiones:

Los resultados de esta cohorte prospectiva de pacientes coinfectados VIH/VHC, la mayoría con cirrosis hepática, mostraron una elevada eficacia de los tratamientos basados en AADs. Los autores identificaron el sexo masculino, la cirrosis descompensada, y el tratamiento con SOF+SMV+RBV como factores asociados con fracaso del tratamiento.

Comentario:

El tratamiento de los pacientes coinfectados VIH/VHC hasta la comercialización de los AADs, basado en terapias con interferón, proporcionaba resultados inferiores a los de la población de pacientes mono infectados, por ello a estos pacientes se les considero un grupo de población especial de difícil tratamiento, lo que unido al carácter más agresivo de la infección VHC en estos pacientes, hizo que se les considerase una prioridad desde el punto de vista terapéutico.

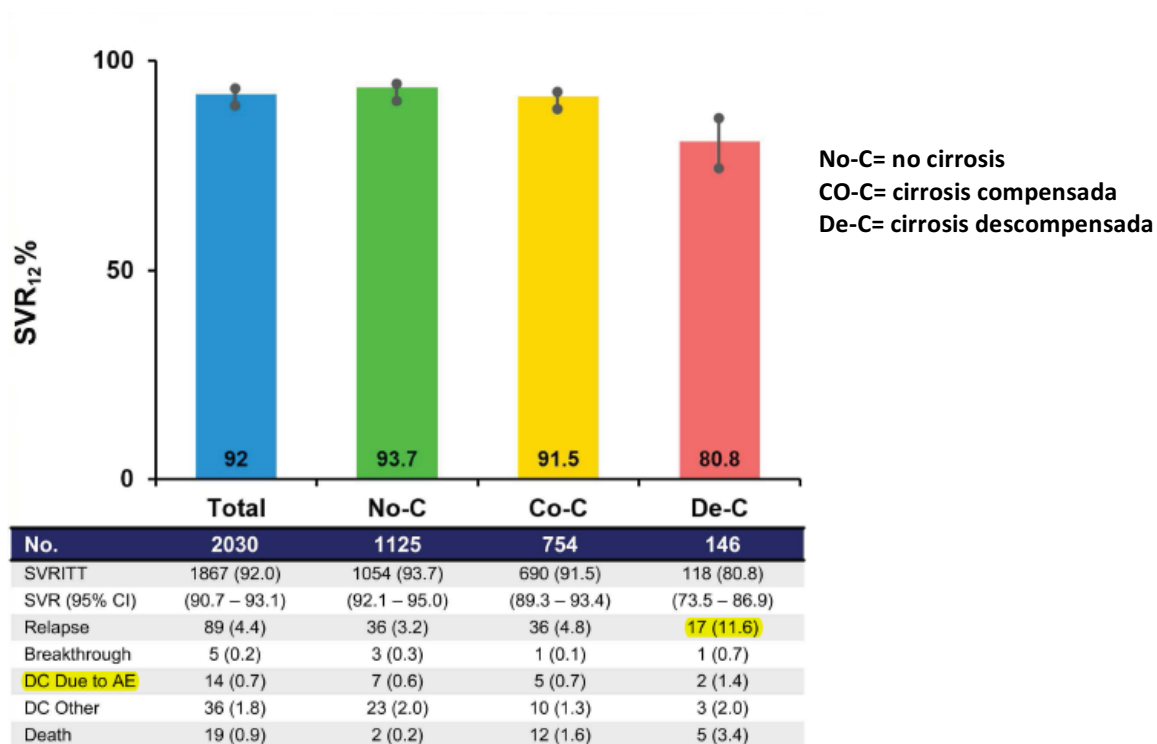
Los ensayos clínicos realizados con las nuevas moléculas de AADs, obtuvieron resultados comparables a los de los pacientes mono infectados, por eso las guías de tratamiento recomiendan en el momento actual que estas personas se traten y retraten como los pacientes sin infección VIH, únicamente teniendo en cuenta la peculiaridad del estudio de las posibles interacciones entre los AADs y los fármacos antirretrovirales. Sin embargo, son necesarios más datos, especialmente en los diferentes subgrupos de pacientes, para conocer la eficacia y seguridad de los diferentes AADs en condiciones de vida real. Este estudio prospectivo realizado en Madrid aporta información importante por el elevado número de pacientes incluidos (fundamentalmente infectados por genotipo 1 con un claro predominio del subtipo 1a, siendo el genotipo 4 el siguiente en frecuencia), y el análisis de los factores asociados con la respuesta al tratamiento. Los resultados de este registro apoyan las recomendaciones de las

guías actuales, en lo referente a la utilización de los mismos fármacos y pautas que en los pacientes mono infectados, con la salvedad de la pauta con Simeprevir y Sofosbuvir, probablemente por uso de la misma en pacientes cuyas características clínicas, no harían aconsejable su uso con el grado de conocimiento actual y las propias recomendaciones de las guías de consenso. La menor respuesta en los pacientes cirróticos descompensados (fundamentalmente por un mayor porcentaje de recidivas) es algo habitual en los ensayos clínicos y estudios en vida real de los pacientes mono infectados, donde constituye una población especialmente difícil de tratar, a lo que se suma el hecho de que algunas de las pautas actuales de tratamiento, fundamentalmente las basadas en inhibidores de la proteasa están contraindicadas. El presente estudio únicamente recoge los resultados del registro de coinfectados VIH/VHC, sin realizar una comparación con una cohorte de mono infectados (se pueden inferir comparaciones con otras cohortes o resultados de ensayos clínicos), lo que hubiese dado una mayor fortaleza a sus resultados. Así mismo hubiese sido de utilidad el análisis por subgrupos de pacientes (genotipo, cifra de CD4, tipo de terapia antirretroviral, terapia sustitutiva de opiáceos, etc.). En el congreso se presentaron otras comunicaciones referentes a coinfección VIH/VHC, entre que las que destacaría el abstract 907, que comunica los datos de la Cohorte Nacional de Alemania que compara los datos de mono y coinfección VIH/VHC (459 pacientes) concluyendo que no existen diferencias en la tasa de curación entre ambas poblaciones, haciendo especial hincapié los autores en este último aspecto, resultados discordantes con los observados en la cohorte de GEHEP y comunicados en el Congreso EASLD 2016 (Neukam K et al., HIV coinfection impairs response to DAA-based HCV therapy. EASL 2016; Abstract: LBP513).

Otra comunicación del congreso AASLD 2016 (Abstract 892) realizada con el mismo objetivo de comparar los resultados en los pacientes VIH/VHC y monoinfectados, analiza la eficacia en vida real de tratamientos basados en Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) comparando los resultados de cuatro ensayos clínicos con los de cuatro estudios de eficacia en vida real, que de nuevo mostro equivalencia en los resultados obtenidos en ambos tipos de estudios.

Un poster de la cohorte de pacientes coinfectados VIH/VIH de Alemania (GECCO) estudio si los factores de riesgo tradiciones para el fracaso del tratamiento antiviral de la hepatitis C siguen teniendo influencia en el resultado del tratamiento del VHC, los autores concluyen que la presencia de cirrosis sigue siendo el factor de riesgo más importante para el fracaso del tratamiento antiviral, observaron además una asociación entre la presencia de cirrosis y un bajo recuento de linfocitos CD4, relacionado con la presencia de hipertensión portal, esplenomegalia y una linfopenia secundaria. Es decir, llegan a la misma conclusión de los autores del trabajo de Madrid, y sus hallazgos de alguna manera, también podrían sustentar y justificar en parte los hallazgos de la cohorte de GEHEP.

Figura 2. Madrid CoRe eficacia del tratamiento en función de la gravedad de la enfermedad hepática.



* Severity of liver disease was not evaluated in 5 patients

Autores:

Graham R. Foster, Kosh Agarwal, Matthew Cramp, Sulleman Moreea, Stephen T. Barclay, Jane Collier, Ashley S. Brown, Stephen D. Ryder, Andrew Ustianowski, Daniel M. Forton, Ray Fox, Fiona Gordon, William M. Rosenberg, David J. Mutimer, Jiejun Du, Christopher L. Gilbert, Janice Wahl, Eliav Barr, Barbara Haber

Título:

C-ISLE: Grazoprevir/Elbasvir plus Sofosbuvir in Treatment-naïve and Treatment-experienced HCV GT3 Cirrhotic Patients Treated for 8, 12 or 16 weeks

Abstract: 74**Objetivo:**

Los tratamientos actualmente aprobados para el VHC genotipo 3, tienen una eficacia limitada en pacientes con cirrosis, obteniéndose respuestas virologías subóptimas (<90%) especialmente en pacientes con fracaso a tratamientos previos. En el Reino Unido, los pacientes cirróticos con Genotipo 3 reciben sofosbuvir (SOF/peg-interferón(P)/ribavirina(RBV) o daclatasvir/SOF/RBV durante 12-24 semanas. Basado en datos preliminares que muestran una elevada eficacia, en pacientes con genotipo 3, de la pauta de elbasvir (EBR)/grazoprevir (GZR)+SOF durante 8-12 semanas, se desarrolló un estudio regional denominado C-ISLE, basado en la anterior pauta administrada durante 8-16 semanas administrada con o sin RBV con una duración de 12 o 16 semanas.

Metodología:

Cien pacientes con cirrosis compensada e infección activa por genotipo 3 fueron randomizados a uno de los 5 brazos de tratamiento establecidos en el estudio

C_ISLE (PN083), 47 pacientes no habían recibido terapia previa y se randomizaron 1:1 a EBR/GZR+SOF+RBV durante 8 semanas, o EBR/GZR+SOF durante 12 semanas, 53% pacientes tenían experiencia previa con P/RBV y se randomizaron 1:1:1 a EBR/GZR+SOF con o sin RVV durante 12 semanas o EBR/GZR+SOF durante 16 semanas.

La presencia de cirrosis se confirmó por biopsia hepática (16%) o FibroScan (84%; media 25.44 con un rango 12.6-69.1kPa). El “endpoint primario” del estudio fue la proporción de pacientes con VHC RNA <15IU/mL durante 12 semanas después de la suspensión del tratamiento (RVS12).

Resultados:

La media de edad de los pacientes fue 53.4 años (rango 32-70), 68% varones y el 29% de los pacientes provenían del Sur de Asia (predominando Bangladesh y Pakistán). En la semana 4, la proporción de pacientes con VHC RNA <15 UI/mL vario entre el 71% y 88%. En la semana 8 de tratamiento, 100% de los pacientes en todos los brazos tuvo niveles de RNA VHC<15 UI/mL. En la Figura 3 se muestra la RVS12 excluyendo a los pacientes que suspendieron el tratamiento por motivos no relacionados con la medicación en estudio (mFAS), únicamente se registraron 2 recaídas ambas en el brazo de EBR/GZR+RBV durante 8 semanas (uno de ellos con presencia basal de RAVs a NS5A), 3 pacientes suspendieron la medicación por razones administrativas (perdida de seguimiento, retirada del consentimiento informado o suspensión por aparición de celulitis).

En el momento basal se detectó la presencia de RAVs en el 51% de los pacientes, los cuales presentaron una tasa de RVS12 del 98%, similar a la de los pacientes con ausencia de RAVs.

El tratamiento fue generalmente bien tolerado. Durante el tratamiento cinco pacientes presentaron efectos adversos graves (celulitis, neumonía, dolor torácico, sobredosis por opiáceos, disminución transitoria del aclaramiento de creatinina. Tres pacientes incluidos en un brazo de tratamiento con RBV tuvieron cifras de hemoglobina $<10\text{g/dL}$. Un paciente suspendió el tratamiento por un efecto adverso (celulitis).

Conclusiones:

Se obtuvo una rápida supresión viral en pacientes sin terapia previa o pretratados con cirrosis secundaria a hepatitis C genotipo 3, con independencia de su historia previa de tratamiento. Además, se observó una elevada eficacia entre pacientes recibiendo EBR/GZR+SOF $\pm$ RBV durante 12 o 16 semanas. Prolongar el tratamiento más allá de las 12 semanas no es necesario. Se mantuvo la elevada eficacia con independencia de la presencia de NS5A RAVs o de las características basales de los pacientes. El tratamiento fue seguro y bien tolerado.

Comentario:

El genotipo 3 es un muy frecuente en los pacientes con infección crónica por el VHC, cerca del 30% de los pacientes con esta infección a nivel mundial están infectados por este genotipo, que se asocia con elevadas tasas de aparición de hepatocarcinoma (HCC), esteatosis hepática y progresión rápida a cirrosis. A pesar de los avances recientes en el tratamiento de esta infección con el desarrollo de regímenes orales, el tratamiento de los pacientes con fracaso a tratamientos previos o aquellos cuya cepa viral ha desarrollado la aparición de variantes asociadas a resistencia en la NS5A (RAVs) constituyen un desafío para los clínicos. Actualmente los regímenes recomendados son SOF/Velpatasvir (no

disponible en España) con o sin RBV durante 12 semanas o SOF/Daclatasvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas, pero hasta hace relativamente poco tiempo la terapia basada en interferón, RBV y SOF se consideró una opción terapéutica para estos pacientes.

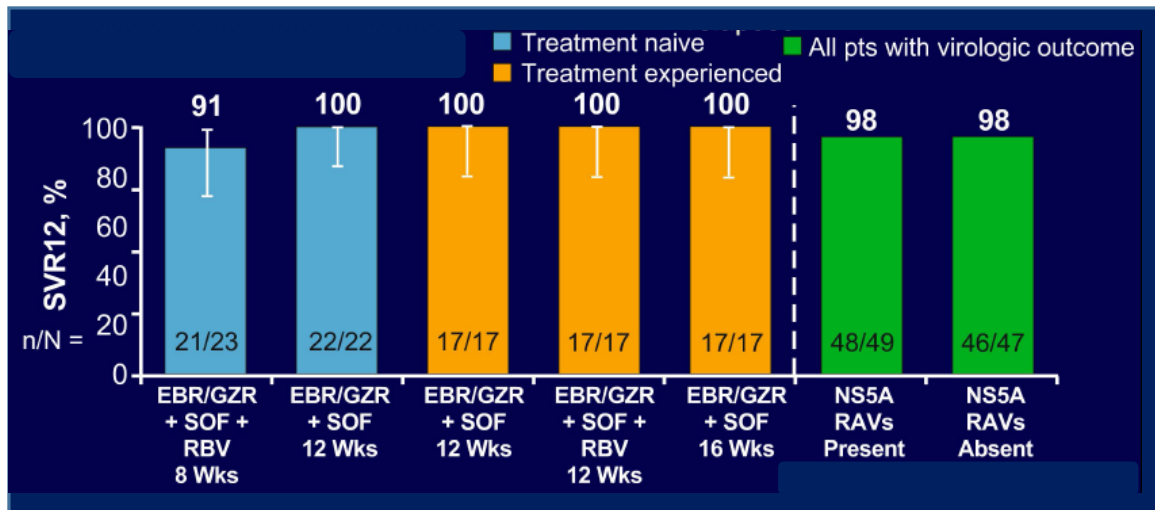
El estudio C-SWIFT, evaluó en pacientes infectados con genotipo 3, sin tratamiento previo, la eficacia de tratar durante 12 semanas con un régimen de SOF+EBR/GZR, se obtuvo una tasa elevada de respuesta viral sostenida (>90%). Esta eficacia fue similar en pacientes con cirróticos tratados durante 12 semanas y en los no cirróticos tratados durante 8 o 12 semanas. Este estudio incluyó una cifra baja de pacientes con infección por genotipo 3.

El estudio actual, muestra que todos los pacientes que finalizaron el tratamiento con la pauta utilizada, alcanzaron la RVS. Los dos fracasos se produjeron en la rama de 8 semanas en el brazo con RBV, uno de los casos presentaba la mutación Y93H basal, pero los pacientes que la tenían basalmente y se trataron durante 12 semanas se curaron.

El tratamiento fue seguro y bien tolerados, a pesar de las dudas que genera la utilización de inhibidores de la proteasa en pacientes con cirrosis, el investigador principal comentó durante la presentación, que utilizaría este régimen incluso en pacientes con Child-Pugh clase B.

En resumen, este estudio aporta una evidencia preliminar sobre la utilización durante 12 semanas de un régimen triple utilizando un inhibidor de la proteasa, un inhibidor de la polimerasa y un inhibidor del NS5A, con alta eficacia en un grupo de pacientes especialmente difíciles de curar, obteniendo unas tasas similares a las obtenidas en pacientes más fáciles de curar.

Figura 3. C_ISLE: Elbasvir/Grazoprevir + Sofosbuvir $\pm$ RBV en GT3 VHC con Cirrosis. RVS12 (mFAS)



Autores:

Víctor de Ledinghen, Claire Laforest, Christophe Hezode, Stanislas Pol, Alain Renault, Laurent Alric, Dominique G. Larrey, Sophie Metivier, Albert Tran, Caroline Jezequel, Didier Samuel, Fabien Zoulim, Aurélie Pailhé, Séverine Gibowski, Marc Bourlière, Eric Bellissant, Jean-Michel Pawlotsky

Título:

Retreatment with sofosbuvir + grazoprevir + elbasvir+ ribavirin of patients with Hepatitis C virus Genotype 1 or 4 with RASs at failure of a sofosbuvir + ledipasvir or + daclatasvir or + simeprevir regimen (ANRS HC34 REVENGE study)

Abstract: LB-18**Objetivo:**

El fracaso en la obtención de la RVS, utilizando regímenes basados en AADs se asocia con frecuencia a la aparición de sustituciones asociadas con resistencia (RASs). El retratamiento adecuado de estos pacientes es desconocido. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de un régimen de sofosbuvir (SOF) + grazoprevir (GZR) + elbasvir (EBV) + ribavirina (RBV) 16 vs 24 semanas en pacientes con NS5A o NS3 RASs en el fracaso del tratamiento inicial. También se evaluaron las respuestas durante el tratamiento (on-treatment) y la seguridad de esta combinación terapéutica.

Metodología:

Estudio piloto, fase II, multicentrico, randomizado, brazo doble y abierto, que se realizó en Francia. Se incluyeron pacientes con fracaso a regímenes de Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Daclatasvir y Sofosbuvir/Simeprevir, con presencia documentada de RAVs en el momento del fracaso. Se incluyeron a pacientes con cualquier grado de fibrosis, si bien se excluyeron a los pacientes

con cirrosis en estadio B o C de Child. La eficacia antiviral se evaluó utilizando el objetivo secundario del % de RVS4 (RVS a las 4 semanas post-tratamiento).

Resultados:

Un total de 26 pacientes (20 varones, edad media de 60 años) con hepatitis C crónica genotipo 1 (8 pacientes 1a, 11 pacientes 1b, 1 paciente 1d) o genotipo 4 (6 pacientes) se randomizaron y se trataron. Tuvieron fibrosis avanzada o cirrosis compensada (FibroScan > 9.5 kPa en 8 pacientes y >20kPa in 13 casos). El tratamiento previo incluyó fue en 16 pacientes Sofosbuvir/Ledipasvir, 8 pacientes con Sofosbuvir/Daclatasvir, y 2 casos de fracaso con Sofosbuvir/Simeprevir. Se observó la presencia de RASs en la NS5A en 24 pacientes (Y93H, n=17; L31M, n=7; Q30R, n=4); y de RASs en la proteína NS3 en 2 pacientes. La carga viral basal fue 6.1 log IU/mL. Los 26 pacientes tuvieron RNA del VHC por debajo del límite inferior de cuantificación durante el tratamiento (Figura 4). No observo ninguna recaída. En 7 pacientes se observaron efectos adversos graves, ninguno se relacionó con el tratamiento. No se suspendió ningún tratamiento por efectos adversos. Un paciente recibió un trasplante hepático por hepatocarcinoma, con múltiples complicaciones posteriores, de las que falleció a las 6 semanas del trasplante. En relación con la aparición de anemia, 4 pacientes presentaron cifras de hemoglobina entre 8.5-10 g/dL y en un paciente la cifra fue inferior a 8.5 g/dL.

Entre los 4 pacientes con antecedentes de hepatocarcinoma, 2 presentaron recurrencia del tumor durante el periodo de tratamiento (primer hepatocarcinoma en el 2010 y 2014, respectivamente), uno presentó descompensación cirrótica antes de la aparición de la recurrencia del hepatocarcinoma y finalmente un

paciente presento la aparición de un hepatocarcinoma no presente previamente, a los 3 días de la finalización del tratamiento antiviral.

Conclusiones:

Nuestros hallazgos sugieren que retratar a los pacientes que fracasan a un régimen de AADs con emergencia de NS5A/NS3 RASs, con la combinación de SOF + GZR + EBV + RBV durante 16 semanas es eficaz y representa una opción interesante. La seguridad de esta combinación debe de monitorizarse cuidadosamente.

Comentario:

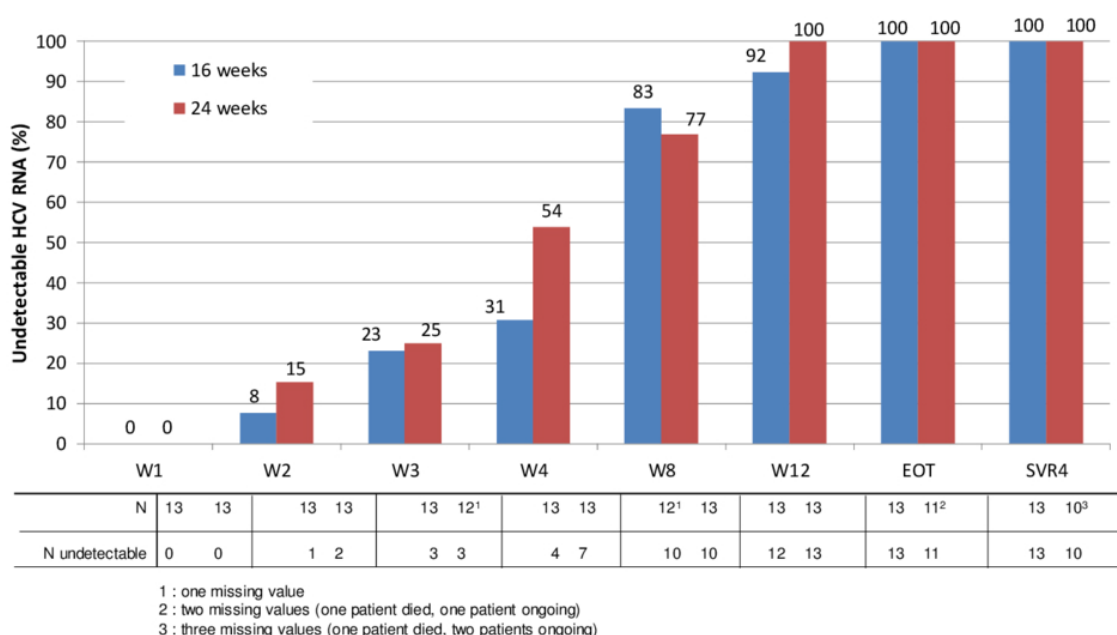
Los pacientes que fracasan a un régimen de AADs deben de ser retratados, hasta la comercialización de los nuevos fármacos en desarrollo, con una combinación libre de interferón que incluye un fármaco de alta barrera genética como es SOF, asociado hasta con 3 fármacos, que preferentemente no presenten resistencia cruzada con los fármacos del régimen previo. Este régimen de retratamiento debe de tener una duración mínima de 12 semanas asociado a RBV o extendido a 24 semanas en los pacientes considerados más difíciles de curar o 24 semanas sin RBV en caso de presentar alguna contraindicación o ser intolerantes a este fármaco. Las recomendaciones de retratamiento están basadas en un número reducido de estudios, o en evidencia indirecta. No se conoce, si la realización de los estudios de resistencia antes de seleccionar el tratamiento de rescate, ayuda en la toma de decisiones.

En el ensayo C-SWIFT-RETREATMENT, pacientes infectados con genotipo 1 que habían sido tratados durante periodos cortos de tiempo (4, 6 o 8 semanas) con SOF+GZR+EBV, sin RBV fueron retratados con el mismo régimen con adicción de RBV durante 12 semanas, los 23 pacientes alcanzaron RVS. Se

debe de tener en cuenta que cuando se utilizan regímenes de corta duración, es frecuente que no se detecte la aparición de mutaciones de resistencia, lo que puede facilitar el rescate de los pacientes, con la misma pauta, añadiendo RBV. El presente estudio limitado por el pequeño número de pacientes incluidos, sugiere que en pacientes que no pueden esperar la comercialización de los nuevos AADs en desarrollo, podría ser una pauta eficaz, con tolerancia aceptable. La aparición en 3 pacientes de hepatocarcinoma (2 recurrencias), indica que se debe extremar en estos pacientes con enfermedad avanzada, la vigilancia de la aparición de las posibles complicaciones de la misma. Por otra parte, el coste de esta combinación deberá de ser aprobado por los gestores sanitario.

En los pacientes que no requieren un retratamiento urgente, lo aconsejable es esperar a la comercialización de los fármacos en desarrollo que han comunicado unos resultados excepcionales en el congreso AASLD 2016, y que se comentan en otro apartado de esta revisión.

Figura 4: RVS 4 en pacientes tratados con SOF+GZR+EBV+RBV 16 vs 24 Semanas.



Autores:

Wai-Kay Seto, Yasuhiro Asahina, Cheng-Yuan Peng, Carol Stanciu, Djamal Abdurakhmanov, John F. Flaherty, Kyungpil Kim, Anuj Gaggar, Mani Subramanian, Fehmi Tabak, Tuan T. Nguyen, Henry Lik-Yuen Chan

Título:

Reduced Changes In Bone Mineral Density In CHB Patients Receiving Tenofovir Alfenamide (TAF) Compared With Tenofovir disoproxil fumarate

Abstract: 67**Objetivo:**

El uso de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) en el tratamiento de la hepatitis B crónica ha sido asociado con la disminución de la densidad mineral ósea (BMD) en la cadera y en la columna. Se estudian los cambios en la BMD tanto en cadera como en la columna, pero también en poblaciones en alto riesgo para presentar enfermedad ósea tratadas con TAF, un nuevo profármaco de tenofovir (TFV), comparado con TDF en dos ensayos clínicos fase 3.

Metodología:

En dos ensayos clínicos fase 3 de TAF, el estudio 108 incluyó 425 pacientes con hepatitis B crónica HBeAg negativas y el estudio 110 a 873 pacientes HBeAg positivos, reclutados en 17 países. La media de DNA VHB fue de 7.0 log UI/mL, alrededor del 10% tuvo cirrosis. Un cuarto de los pacientes, había sido tratado previamente, para su infección por VHB.

Los 1298 pacientes fueron randomizados (2:1) a tratamiento con una dosis de TAF 25 mg QD o TDF 300 mg QD. Se realizaron densitometrías de energía dual para evaluar el porcentaje de cambio desde el inicio del tratamiento en la BMD (g/cm²) y la proporción de pacientes con >3% de disminución en la BMD. Los

cambios en la BMD también se evaluaron en pacientes con alto riesgo para pérdida de densidad ósea, incluyendo mujeres, pacientes de origen asiático, edad superior a los 50 años, y enfermedad renal subyacente (FGE<90mL/min).

Resultados:

A la inclusión alrededor del 30% de los pacientes tuvieron osteopenia (densidad mineral ósea por debajo de lo normal) en la cadera y un 36% en la columna. Alrededor de un 1% y 7%, respectivamente, tuvieron osteoporosis (densidad ósea disminuida de mayor calibre) en la cadera y columna.

La media (SD) del % de cambios en la densidad mineral ósea desde el inicio de tratamiento a las 48 semanas en la cadera, en el brazo de TAF fue -0.16 (2.24%) y para el brazo de TDF fue -1.86 (2.45%); en la columna la media (SD) de porcentaje de cambio fue -0,57 en el brazo de TAF y -2,37 (3.20%) en el brazo de TDF. Hubo un numero significativamente mayor de pacientes tratados con TDF que presentaron una disminución >3% en cadera y columna (27% y 38%) comparado con el brazo de tratamiento con TAF (8% y 20%). El porcentaje de pacientes con >3% de disminución en cadera y columna en la BMD fue relativamente consistente entre los pacientes tratados con TAF, en los pacientes clasificados basalmente en las categorías de riesgo de osteoporosis incluyendo sexo femenino (8,8%, 19,3%), raza asiática (8,9%, 19,5%), edad avanzada (8,8%, 24,5%) y menor aclaramiento de creatinina basal (8,6%, 18,6%), respectivamente (Tabla 1). En contraste, los pacientes tratados con TDF mostraron mayores tasas de pacientes con una disminución >3% en la BMD en cadera y columna en los pacientes de alto riesgo, que en los clasificados en la categoría de bajo riesgo.

respectivamente. La diferencia entre TAF y TDF fue más pronunciada en pacientes con múltiples factores de riesgo; 20% de los pacientes tratados con TDF con 2 factores de riesgo tuvieron una disminución $>3\%$ en la BMD a nivel de cadera mientras que aquellos con 3 o 4 factores de riesgo fue de 41% y 58% en la cadera en la semana 48 de tratamiento. Una tendencia similar se observó en la columna. En el análisis multivariable el único predictor basal relacionado con una disminución $<3\%$ en cadera y columna fue el tratamiento con TAF.

Conclusiones:

Los cambios en la BMD a lo largo del tiempo de tratamiento y en la proporción de pacientes con $>3\%$ de disminución en la BMD en cadera y columna, fue significativamente menor en los pacientes tratados con TAF comparados con los sometidos a tratamiento con TDF. Los efectos beneficiosos del TAF son más pronunciados en los pacientes con mayor riesgo.

Comentario:

El tratamiento de la hepatitis crónica B se basa en la mayoría de los pacientes en la supresión prolongada de la replicación del virus, con la utilización de análogos nucleosidos/nucleótidos como el tenofovir, que suprime de forma eficaz la replicación del VHB, pero no cura la infección, y por lo tanto habitualmente se tienen que utilizar largos periodos de tratamiento. Este fármaco se asociado con la aparición de nefrotoxicidad fundamentalmente por disfunción a nivel del túbulo contorneado proximal en relación con la acumulación renal de este fármaco, una de las consecuencias de la aparición de toxicidad renal, es la pérdida urinaria de fósforo, que se asocia con la aparición de disminución en la densidad mineral ósea. Por este motivo se ha sintetizado un nuevo profármaco del TFV, el TAF que con dosis inferiores (25 mg/día) a las de TDF, consigue concentraciones

plasmáticas un 91% inferiores a las obtenida tras la ingesta de TDF, pero unas concentraciones en células mononucleares de sangre periférica o a nivel del hepatocito entre 4 y 7 veces superiores a las alcanzadas con TDF. El TAF no es eliminado por vía renal, no es sustrato de los transportadores renales que utiliza el tenofovir para su eliminación renal, si bien, aunque en menor concentración, parte del TAF administrado se transforma después de fosforilarse en sus células diana en TFV.

El “endpoint” primario de los dos estudios en los que basan los datos presentados en el AASLD 2016, fue la proporción de pacientes que presentaron DNA VHB indetectable a las 48 semanas. Los datos de seguridad y eficacia han sido presentados previamente durante el año 2016 en el EASL International Liver Congress. Los estudios continuaran siendo ciegos hasta la semana 144, momento en el cual todos los pacientes podrán ser tratados con TAF y seguidos hasta 384 semanas.

Los autores del estudio concluyen que tanto en pacientes con hepatitis B crónica sin terapia previa, como en los pretratados, la terapia con TAF durante 48 semanas demuestra un menor impacto en los parámetros óseos comparados con TDF, añadiendo que se objetivaron mínimas disminuciones en la densidad mineral ósea en cadera y columna cuando se administra TAF a los pacientes.

La FDA aprobó recientemente y el Comité Científico de la EMA ha dado su opinión positiva, en base a los datos de los estudios 108 y 110, el tratamiento con TAF de la hepatitis B crónica, que como el actual mostraron que su actividad antiviral es similar a la del TDF, pero con menor toxicidad a nivel óseo y renal.

En este congreso se comunicaron también datos de estudios de resistencias en pacientes tratados con TAF, eficacia en los diferentes genotipos de VHB, y de seguridad renal en los pacientes en tratamiento con TAF.

La pregunta es si deberíamos cambiar a todos nuestros pacientes infectados por el VHB tratados con TDF a TAF, que probablemente tendrá un coste superior, la respuesta debería de individualizarse, en función de la toxicidad objetivable con análisis de sangre y orina, además de los estudios densitométricos seriados. Posiblemente en pacientes jóvenes, con periodos de tiempo previsiblemente prolongados de terapia con TDF el sentido común, indicaría que deberían de cambiarse a TAF, aunque tampoco debemos de perder de vista, que un importante número de fármacos están en investigación, para lograr la cura de la hepatitis B en los próximos años.

Figura 5: Porcentaje de personas con >3% de disminución en la BMD por factores de riesgo.

<u>Number of Risk Factors (Spine)</u>	<u>TAF (% Subjects)</u>	<u>TDF (% Subjects)</u>
0-1	19.81	29.91
2	17.23	36.96
3	20.37	52.94
4	26.53	63.64
<u>Number of Risk Factors (Hip)</u>	<u>TAF (% Subjects)</u>	<u>TDF (% Subjects)</u>
0-1	8.47	20.48
2	7.56	19.57
3	9.35	40.58
4	10.2	57.58