

Resumen del Congreso de la AASLD 2016

Capítulo 3: Estudios con fármacos no aprobados

Autor: Dr. Juan A. Pineda

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme

Sevilla

Quizás la característica más relevante del congreso de la AASLD de este año ha sido la casi ausencia de comunicaciones sobre fármacos para el tratamiento de la hepatitis C en estadios precoces de su desarrollo. Dada la elevadísima tasa de éxito que logran las pautas ya disponibles, solamente se han presentado datos de fármacos nuevos, ya en fases avanzadas, que vienen a llenar algunos de los huecos que aún no cubren satisfactoriamente las pautas hoy utilizadas. Estos huecos son, básicamente, el paciente previamente tratado con antivirales de acción directa (AAD), en especial con pautas que incluyeron un inhibidor de la NS5A, el cirrótico con genotipo (GT) 3, el enfermo con insuficiencia renal crónica (IRC) y GT no 1, así como el uso de pautas de 8 semanas en pacientes en los que no concurren las cuatro circunstancias de ser GT1, naïve, tener relativamente poca fibrosis hepática y una carga viral de VHC no muy elevada. En este sentido, en las siguientes líneas nos vamos a centrar en cinco comunicaciones que analizaron tres combinaciones de actividad pangenotípica, sofosbuvir (SOF), velpatasvir (VEL) y un inhibidor de la proteasa, voxilaprevir (GS-9857, VOX), por un lado, la biterapia con el inhibidor de la proteasa glecaprevir (G, ABT-493) y el inhibidor de la NS5A pibretasvir (P, ABT-530), por otro, y finalmente el combo MK3, integrado por el inhibidor de la NS5B MK-3682, el inhibidor de la proteasa grazoprevir (GZR) y el inhibidor de la NS5A ruzasvir (RZR). Estos son los cinco estudios que, a juicio del autor, han mostrado resultados más relevantes en el área de nuevos fármacos frente al VHC de los que se han presentado en este congreso, aunque se podrían haber considerado otros tan meritorios como éstos, algunos de los cuales se mencionan a lo largo del texto.

Comunicación 1: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 12 Weeks as a Salvage Regimen in NS5A Inhibitor-Experienced Patients with Genotype 1-6 Infection: The Phase 3 POLARIS-1 Study. Bourliere M, Gordon SC, Ramji A, Ravendhran N, Tran TT, Hyland RH, Zhang J, Dvory-Sobol H, Stamm LM, Brainard DM, Subramanian M, McHutchison JG, Younes Z, Curry MP, Schiff ER, K. Reddy R, Manns MP; Abstract 194.

Objetivo:

Este estudio en fase 3 pretendía evaluar una combinación de tres fármacos pangenotípicos de distintas familias, el inhibidor de la NS5B SOF, el de la NS5A VEL y el inhibidor de la NS3, VOX, presentados en comprimido único y dosificados una vez al día durante 12 semanas en pacientes que habían recibido previamente AAD, incluyendo un inhibidor de la NS5A.

Métodos:

Se incluyeron 415 pacientes en 108 centros de EEUU, Europa y Nueva Zelanda, que debían haber recibido previamente, al menos, 4 semanas de tratamiento con un régimen que incluyera un inhibidor de la NS5A, que debía haber sido finalizado por razones distintas a efectos adversos o incumplimiento. Los enfermos con GT1 fueron randomizados con una ratio 1:1 a recibir SOF/VEL/VOX (400mg/100mg/100mg) o placebo una vez al día durante 12 semanas, con una estratificación dependiendo de que fueran o no cirróticos. A los pacientes asignados inicialmente a placebo se les ofreció

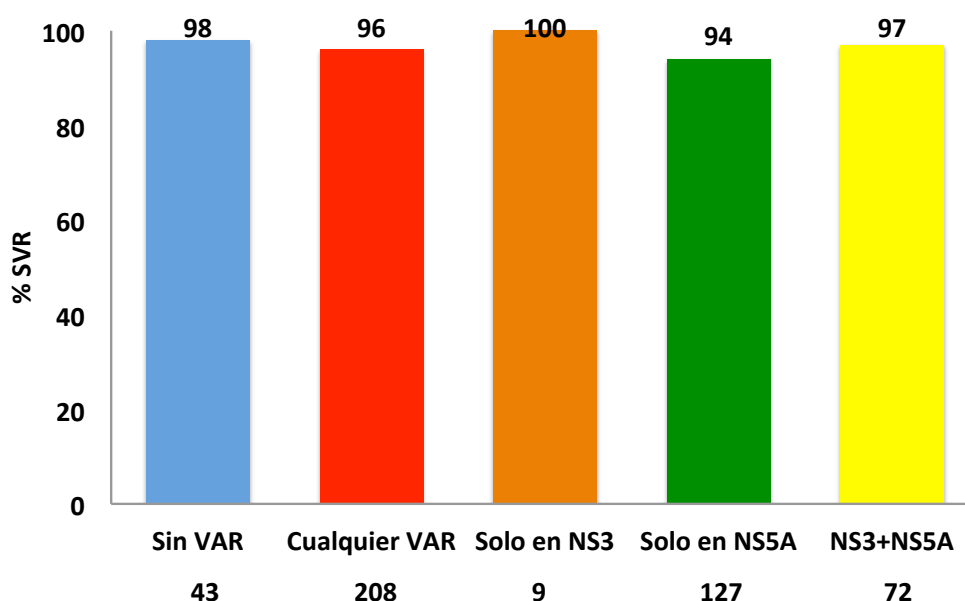
posteriormente recibir SOF/VEL/VOX. Los sujetos portadores de GT no 1 recibieron SOF/VEL/VOX (400mg/100mg/100mg) una vez al día durante 12 semanas. Se evaluó la superioridad del régimen en estudio en términos de respuesta viral sostenida 12 semanas después de la conclusión del tratamiento (RVS12), con un objetivo preespecificado mínimo del 85%.

Resultados:

De los 263 pacientes asignados al grupo SOF/LED/VOX, el 76% fueron varones, el 80% blancos, el 18% tenían un GT de IL28B CC, 46% cirrosis compensada y el 57% tenían una infección por GT1. La mayoría de los pacientes habían sido tratados con un inhibidor de la NS5B junto al inhibidor de la NS5A, siendo la combinación más común SOF/ledipasvir (LDV) (51%), seguida de SOF + daclatasvir (DCV) (27%) y paritaprevir/ritonavir, ombistasvir con (PrOD) o sin (PrO) dasabuvir (11%). Doscientos cincuenta y tres de los 263 (96%) pacientes asignados a la combinación SOF/VEL/VOX lograron respuesta viral sostenida 12 semanas después de la conclusión del tratamiento (RVS12) en el análisis por intención de tratar (ITT), frente a ninguno de los 152 incluidos en el brazo placebo. Quedó así demostrada la superioridad del fármaco respecto al nivel prefijado del 85% ($p < 0.001$). Seis (2.2%) pacientes tratados con SOF/VEL/VOX desarrollaron una recidiva y uno hizo un fallo intratratamiento por mala adherencia. Las recidivas se dieron todas en pacientes cirróticos, una en un paciente con GT1a, otra en un portador de GT4 y las 4 restantes en individuos con GT3. La tasa de RVS12 en los 121 pacientes cirróticos fue del 93%, con seis casos de recidiva, frente a un 99%,

sin recidivas, en no cirróticos. Por GT, consiguieron RVS12 97/101 (96%) de 1a, 45/45 (100%) de los 1b, 5/5 (100%) entre los 2, 74/78 (95%) de los 3, 20/24 (91%) entre los 4, 1/1 y 6/6 (100%) de los 5 y 6, respectivamente. El 83% de los pacientes tenía variantes asociadas a resistencia (VAR) y el 75% tenían VAR en el gen de la NS5A. En la peor de las circunstancias, es decir, en los pacientes cirróticos con GT3 y con la VAR Y93H, la tasa de RVS12 fue del 90%. No se detectaron VAR emergentes tras el tratamiento. Las tasas de RVS12 de acuerdo con las VAR basales se muestran en la figura 1. La frecuencia de efectos adversos de SOF/VEL/VOX fue similar a placebo y ningún paciente tuvo un efecto adverso grave atribuible a la medicación.

Figura 1. RVS12 de acuerdo con las VAR basales en el estudio POLARIS-1 (SOF/VEL/VOX)



Conclusiones:

Los autores concluyeron que el régimen de tableta única SOF/VEL/VOX, sin ribavirina (RBV), administrado 12 semanas es altamente eficaz para pacientes que habían fallado a un inhibidor de la NS5A, un grupo con pocas opciones de retratamiento. Asimismo, resaltaron que la tolerancia es muy buena y que, en caso de fallo, no emergen nuevas VAR.

Comentario: El programa POLARIS representa la fase 3 del desarrollo de la triple combinación SOF/VEL/VOX. Ha incluido 4 estudios, todos ellos presentados en este congreso. Dos de estos estudios, el POLARIS 1 y el 4 analizaban la eficacia y seguridad de este régimen administrado durante 12 semanas en pacientes pretratados con AAD, en el caso del 1 en pacientes que habían recibido inhibidores de la NS5A, y en el 4 (abstract 109) en sujetos sin experiencia con estos fármacos y en comparación con SOF/VEL12 semanas. Los estudios POLARIS 2 y 3 analizaron la eficacia y seguridad de SOF/VEL/VOX administrados 8 semanas frente a SOF/VEL 12 semanas en pacientes naïve, con todos los GT en el POLARIS-2 (ver más adelante), y con GT3 y cirrosis en el 3. Este programa se puso en marcha en base a los datos de la fase 2 (abstract 846) de este producto, que demostró que la presencia de resistencias basales en NS5A no tenía impacto en pacientes naïve tratados durante 8 semanas, ni en pretratados, si recibían 12 semanas, a diferencia de lo que sucedía en pretratados si se les administraba 8 semanas, en que se afectaba la tasa de RVS12.

En el caso del estudio POLARIS-1, los resultados han sido realmente impresionantes, puesto que se obtenían en una de las pocas poblaciones consideradas aún difíciles de tratar, y para la que las guías de tratamiento españolas o de la EASL, si no se dispone de prueba de resistencias, aún recomiendan tratamientos de 3-4 fármacos con RBV y hasta 24 semanas. Este estudio demostró que una combinación de tres fármacos, en pastilla única, con excelente tolerabilidad y sin necesidad de RBV, logra RVS12 en casi la totalidad de los pacientes. Incluso en la más compleja de las situaciones, que son los cirróticos, GT3 con la VAR Y93H, la tasa de RVS12 alcanza ya el 90%. Y lo que es más importante, este pequeño porcentaje de pacientes que aún falla, no desarrolla nuevas VAR, por lo que mantiene intactas las opciones de rescate. Y esto es muy relevante, porque en el congreso se presentaron otros estudios con menos pacientes, el C-CREST 1&2 parte C (abstract 112) y el C-SURGE (abstract 193), en los que se demostraba que sujetos expuestos y con VAR en NS5A alcanzaban tasas de RVS12 muy altas cuando recibían la combinación MK3 con RBV 16 semanas o, sin ella, 24 semanas. Con todo ello se puede decir que el problema del tratamiento de los pacientes con VAR en el gen NS5A tras fallo previo a los inhibidores de esta proteína está prácticamente resuelto.

Comunicación 2: EXPEDITION-IV: Safety and Efficacy of GLE/PIB in Adults with renal impairment and Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection. Gane EJ, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis GV, Bräu N, Brown AS, Pol S, Leroy V, Persico M, Moreno C, Colombo M, Yoshida EM,

Nelso DR, Lei Y, Kosloski MP, Mensa FJ. Abstract LB-11.

Objetivo:

Este estudio tuvo como objetivo analizar la eficacia y seguridad de la combinación G/P administrada durante 12 semanas en pacientes infectados por VHC con GT1-GT6 e IRC avanzada.

Métodos:

Se incluyeron 104 pacientes con GT1-6, tanto naïve como pretratados con interferón (IFN), IFN pegilado (peg-IFN) y RBV o sofosbuvir con RBV con o sin peg-IFN, cirróticos o no, con un filtrado glomerular estimado (eGFR) de <30 mL/min/1.73 m². Los enfermos recibieron G/P 300 mg/120 mg coformulado una vez al día. La variable primaria de eficacia fue la tasa de RVS12 y la seguridad se analizó en pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco.

Resultados: El 76% de los pacientes reclutados en el estudio fueron varones y el 62% blancos. Un 42% eran pretratados y un 19% presentaban cirrosis compensada. La distribución genotípica fue la siguiente: GT1 (52%), GT2 (16%), GT3 (11%), GT4 (19%), GT5 (1%) y GT6 (1%). El 12% de los pacientes presentaban una IRC estadio 4 y el 88% estadio 5. El 82% de los enfermos estaba en diálisis. Por intención de tratar, ciento dos pacientes (99%) lograron RVS12. No hubo recidivas. Un enfermo que no consiguió RVS12 había discontinuado prematuramente el tratamiento y al otro se le perdió el

seguimiento, lo que arroja una tasa de RVS12 en el análisis por intención de tratar modificado del 100%. La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados. Un 24% de los pacientes experimentaron efectos adversos graves, pero ninguno se consideró relacionado con las drogas en estudio. En 4 (4%) pacientes apareció un efecto adverso que condujo a la interrupción de la medicación y un enfermo falleció durante el estudio como consecuencia de una hemorragia cerebral en la segunda semana post-tratamiento, evento se consideró relacionado con las comorbilidades subyacentes. Los efectos adversos más comúnmente reportados fueron prurito (10%), cansancio (14%) y náuseas (12%). Una anemia grado 3 o superior se observó en el 5% de los pacientes.

Conclusiones

La combinación a dosis fija G/P, administrada una vez al día durante 12 semanas se tolera bien en pacientes con IRC avanzada, lográndose una tasa de RVS12 del 98%, sin efectos adversos serios atribuibles al fármaco. Estos resultados demuestran que G/P es una opción adecuada para pacientes con IRC avanzada infectados con cualquier GT de VHC.

Comentario:

El programa de desarrollo de G/P en su fase avanzada ha contado con varios ensayos. Por una parte, están los cuatro estudios en fase 3 ENDURANCE, que analizan la eficacia y seguridad de esta combinación en pacientes sin cirrosis hepática, con GT1, incluyendo coinfectados y enfrentando 8 contra 12

semanas, en el caso del ENDURANCE-1 (ver más adelante), y con pautas de 12 semanas para GT2 (frente a placebo) (abstract 73), 3 (frente a SOF/DCV) y 4-6 (abstract 114), en los ENDURANCE-2, 3 y 4, respectivamente. Por otra, están los estudios SURVEYOR I y II, que son ensayos en fase 2 en los que se ha analizado la eficacia de G/P administrado 8-12 semanas, en pacientes con GT1-6 sin cirrosis, y en enfermos con GT3 con y sin cirrosis, la mayor parte de los cuales se comunicaron ya en el pasado congreso de la EASL, habiéndose presentado en la presente conferencia las partes 3 (GT3, pretratados y/o con cirrosis -abstract 113-) y 4 (8 semanas en pacientes con GT 2, 4, 5 o 6 sin cirrosis -abstract póster LB-15-) del SURVEYOR-II. Asimismo, en los ensayos MAGELLAN se ha analizado esta combinación administrada durante 12 o 16 semanas en pacientes GT1 y 4-6 con fallo previo a DAA, cuya parte 1 se presentó en el abstract 849. Finalmente, los ensayos en fase 3 EXPEDITION analizan la eficacia de G/P en pacientes difíciles de tratar, incluyendo, por una parte, cirróticos con GT1, 2 y 4-6 y, por otra, en el caso que nos ocupa del EXPEDITION-4, en enfermos con IRC avanzada.

La infección por VHC es un problema común en pacientes con IRC. De hecho, se estima que en ciertas zonas concretas del mundo hasta el 80% de los pacientes portadores de esta entidad están infectados por VHC. Sin embargo, hasta la fecha, las únicas dos opciones recomendadas en las guías de práctica clínica en pacientes con IRC estadio 4-5 de la NKF (eGFR<30 ml/min) son PrOD y GZR/elbasvir (EBR) para los pacientes con GT1, recomendaciones que se basan en estudios que incluyeron, en algunos casos, un número limitado de

pacientes y, en todos, pocos o ninguno con cirrosis hepática. Para GT no 1, no existe ninguna recomendación basada en la evidencia. De hecho, para aquellos GT en que todas pautas actualmente recomendadas incluyen SOF, el tratamiento de la hepatitis C es un verdadero problema, ya que los metabolitos de este fármaco se eliminan por vía renal, y no se sabe con certeza si ello podría entrañar o no riesgo de toxicidad. De ahí que el ensayo EXPEDITION-4 suponga una contribución tan importante, pues, por primera vez disponemos de una combinación de actividad pangenotípica, bien tolerada y que ha probado una eficacia muy alta, incluso en pacientes con cirrosis y en diálisis. G/P es una biterapia constituida por dos fármacos que se metabolizan mínimamente, y se excretan primariamente por vía biliar, eliminándose por vía renal aproximadamente en el 1%, lo que hace que sus niveles no se afecten por la presencia de IRC ni por la diálisis (abstract P866). Son activos en pacientes naïve y pretratados, incluyendo los que habían recibido SOF. No requieren RBV, que causa tantos problemas de tolerabilidad en este escenario, y tienen muy pocos efectos adversos, siendo el más destacable el prurito, en general, soportable. Todo ello explica los magníficos resultados obtenidos en todos los pacientes con hepatitis crónica C con IRC en estadios avanzados.

Comunicación 3: A Randomized Phase 3 Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/ Velpatasvir for 12 Weeks in DAA-Naïve Genotype 1-6 HCV-Infected Patients: The POLARIS-2 Study. Jacobson I, Asselah T, Nahass R, Bhandari BR, Tran A, Hyland RH, Stamm LM, Dvory-Sobol H, Zhu Y, Brainard DM, Subramanian M,

McHutchison JG, Shafran S, Davis M, Stedman CA, Lawitz E, Gane EJ.

Abstract LB-12.

Objetivo:

Dentro del programa POLARIS, este estudio pretendía comparar SOF/VEL/VOX (400 mg/100 mg/100 mg) diarios, administrado durante 8 semanas, con SOF/VEL (400 mg/100 mg) 12 semanas, ambos en comprimido único, en pacientes naïve para AAD, con GT1-6, con y sin cirrosis.

Métodos:

Novecientos cuarenta y un pacientes con GT1-6 fueron incluidos en este estudio abierto, randomizado en 117 hospitales de EEUU, Canadá, Francia, Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda. Los enfermos con GT1-4 se randomizaron 1:1, mientras que los portadores de GT5 y 6 se asignaron directamente a SOF/VEL/VOX. La randomización se estratificó por genotipo, cirrosis y tratamiento previo con IFN o no. No se incluyeron pacientes con GT3 cirróticos, porque estos se reclutaron en el estudio POLARIS-3 (abstract 258). La variable primaria de eficacia fue la RVS12. Se hizo un análisis de no inferioridad de la pauta triple respecto a la doble, con un margen de no inferioridad del 5%.

Resultados:

De los 941 pacientes incluidos, el 52% fueron varones, el 80% blancos, el 18% tenían una cirrosis hepática y el 23% había fallado previamente a un régimen

con IFN. El 32% eran IL28B CC. La carga viral mediana fue 6.3 log IU/mL. La tasa de RVS12 en los 501 pacientes con SOF/VEL/VOX fue del 95%, frente al 98% en los 440 con SOF/VEL. La diferencia de proporciones (IC 95%) fue de 3.4 (-6.2%; -0.6%), con lo cual no se cumplió la condición preestablecida de no inferioridad. En el grupo de SOF/VEL/VOX hubo 21 recidivas, 16 de ellas en pacientes con GT1a, y 4 pérdidas de seguimiento y en el brazo de SOF/VEL tres recidivas, una discontinuación por efectos adversos y cuatro pérdidas de seguimiento. La distribución genotípica, frecuencia de VAR basales y las tasas de RVS12 de acuerdo con estas variables se presentan en la tabla 1.

Dos pacientes, ambos en el brazo de SOF/VEL, interrumpieron el tratamiento por un efecto adverso que no se consideró relacionado con el tratamiento. Un 3% y un 2% de los enfermos desarrollaron efectos adversos graves en los brazos SOF/VEL/VOX y SOF/VEL, respectivamente, sin que en ningún caso se consideraran relacionados con la medicación. Los efectos adversos más comunes fueron cefalea, cansancio, diarrea y náuseas, sin diferencias entre los dos brazos en los dos primeros. La diarrea y las náuseas fueron más comunes en el brazo de terapia triple: 18% vs 7% y 16% vs. 9%, respectivamente.

Conclusiones:

Tabla 1. Tasas de RVS12 de acuerdo con diversos factores en el estudio POLARIS-2

Factor	n	Brazo SOF/VEL/VOX 12 s (%)	Brazo SOF/VEL 12 s (%)
Genotipo			
1a	341	92	99
1b	122	97	97
2	116	97	100
3	181	99	97
4	120	92	98
5	18	94	0
6	39	100	100
Desconocido	2	100	-
Cirrosis			
Si	174	91	99
No	767	96	98
VAR			
No	441	97	98
NS3	207	91	100
NS5A	213	94	98
NS3 + NS5A	51	100	97

El tratamiento con SOF/VEL/VOX en comprimido único durante 8 semanas consiguió una tasa de RVS12 muy alta, del 95%, pero no cumplió la condición preestablecida de no inferioridad con respecto a SOF/VEL en pacientes con todos los GT mayores de VHC, con y sin cirrosis. Esta diferencia se debió, esencialmente, a una más alta tasa de recidivas en pacientes con terapia triple. Ambos regímenes fueron muy bien tolerados.

Comentarios:

El estudio POLARIS-2 ha resultado especialmente llamativo por varias razones. En primer lugar, porque demuestra que con una combinación triple, SOF/VEL/VOX, ya en fase 3, se pueden lograr tasas de RVS12 muy altas con un tratamiento de sólo 8 semanas, incluidos pacientes cirróticos, en enfermos

naïve para AAD, y esto es muy relevante. En segundo lugar, éste ha sido uno de los pocos ensayos clínicos con metodología verdaderamente exigente que se han llevado a cabo en tratamiento con AAD, estudios a los que estamos tan acostumbrados en otras áreas de las enfermedades infecciosas. Y, precisamente, este ensayo ha venido a demostrar que una combinación que logra resultados tan brillantes como SOF/VEL/VOX no logra probar su no inferioridad respecto a un comparador que ha deparado resultados también espectaculares. Esto pone de relieve al menos dos cosas: 1) De una parte la necesidad de hacer ensayos bien diseñados y con grupo control cuando se analizan estrategias terapéuticas con tasas de RVS12 muy alta; 2) De otra, la escasa base científica con la que se están aceptando como válidas pautas que no han sido sometidas a un estudio de estas características, como pueden ser la combinación PrOD administrada 8 semanas en pacientes con GT1b o SOF/LDV 8 semanas en pacientes coinfectados por VIH y VHC.

Otro aspecto destacable del estudio POLARIS-2 es el alto nivel de respuesta que se logra con SOF/VEL/VOX administrado durante 8 semanas en pacientes con GT3 no cirróticos. En este sentido, los datos son coherentes con los resultados del ensayo POLARIS-3, también presentados en esta conferencia (abstract 258), que ha demostrado que en pacientes con GT3 cirróticos, con esta combinación, administrada durante 8 semanas, se logran tasas de respuesta del 96%, iguales a las que se logran con SOF/VEL. Es posible que SOF/VEL/VOX, por contener un inhibidor de la proteasa, no pueda ser administrado en pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia hepática

avanzada. No obstante, salvo ese escenario concreto, se puede decir que el tratamiento del GT3 prácticamente ha dejado de ser un problema.

Un último aspecto a destacar han sido los resultados de SOF/VEL en este estudio, que han estado por encima de lo observado en lo referente a RVS12 en el estudio POLARIS-4, llevado a cabo en enfermos pretratados con AAD no inhibidores de la NS5A, donde la frecuencia de RVS12 fue del 90% (abstract 109). Ello, junto con el hecho de que los resultados de SOF/VEL en el POLARIS-3 en GT3 cirróticos fueran mejores que los comunicados en el ASTRAL-3, el estudio pivotal con esta combinación en GT3, demuestra que, una vez más, son necesarios estudios en vida real que, definitivamente, aclaren cual va a ser el comportamiento de este producto en la práctica clínica.

Comunicación 4: ENDURANCE-1: Efficacy and Safety of 8- versus 12-week Treatment with ABT-493/ABT-530 in patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection. Zeuzem S, Feld J, Wang S, Bourliere M, Wedemeyer H, Gane E, Flisiak R, Chuang W, Flamm S, Kwo P, Sepulveda-Arzola G, Soto-Malave R, Puoti M, Tam E, Bruck R, Fuster F, Paik SW, Felizarta F, Fu B, Ng TI, Lin C, Mensa F. Abstract 253.

Objetivo:

Dentro del programa de desarrollo de la combinación pangenotípica G/P, el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de esta combinación coformulada, administrada durante 8-12 semanas, en enfermos con GT1 sin

cirrosis, incluyendo algunos coinfectados por VIH y VHC.

Métodos:

En este ensayo abierto y randomizado, en fase 3, se incluyeron 703 pacientes, con GT1, sin cirrosis, naïve o pretratados con RBV + SOF, Peg-IFN o ambos. Los pacientes se aleatorizaron con una ratio 1:1 a recibir G/P 300 mg/120 mg en 3 comprimidos de 100 mg/40 mg, tomados juntos una sola vez al día durante 8 semanas en un brazo (n=351) y durante 12 en el otro (n=352). Se admitieron pacientes coinfectados por VIH y VHC (n=15 y 18 pacientes). La variable primaria fue la tasa de RVS12 analizada con una triple estrategia: 1) Por intención de tratar, excluyendo a los pacientes coinfectados y a los pretratados con SOF (ITT-PS) y preespecificando un nivel mínimo aceptable de RVS12 del 91% (histórico para PrOD), por encima del cual debía estar el límite inferior del IC 95% de la tasa de RVS12 lograda con la estrategia de 12 semanas. 2) Un análisis por protocolo de la diferencia en la tasa de RVS12 conseguida en los brazos de 8 y 12 semanas, excluyendo a los pacientes coinfectados y a los pretratados con SOF, a los que discontinuaron prematuramente o experimentaron fallo virológico antes de la semana 8 y a los que le faltaban datos de RVS12, con un margen de no inferioridad del 5%, y 3) Un análisis de la diferencia entre los 2 brazos con la estrategia ITT-PS antes mencionada, con un margen de no inferioridad del 5%. La seguridad se analizó en todos los pacientes.

Resultados:

El 38 % de los pacientes eran pretratados (el 1% de ellos con sofosbuvir). La carga viral basal mediana de VHC era 6.08 log IU/mL, el 43% tenían el subtipo 1a y la inmensa mayoría de los enfermos tenía F0-F1 (85%), con sólo un 7% F2 y un 8% F3. En el 27% de los pacientes se detectaron VAR basales sólo en NS5A, con una prueba con un umbral detección del 15%, en el 1% en NS3 y en dos casos en NS3 y NS5A. En el análisis ITT-PS, 331 (99.7%) de los 332 enfermos que se incluyeron lograron RVS12, cumpliéndose la superioridad sobre el nivel preestablecido del 91%. En el análisis por protocolo, el 100% de los pacientes, tanto en el brazo de 12 semanas (n=331) como en el de 8 (n=332) lograron RVS12, cumpliéndose la no inferioridad. Finalmente, en el análisis ITT-PS de no inferioridad de la pauta de 8 semanas respecto a la de 12, en ésta última población, 332 (99.1%) de 335 pacientes consiguieron RVS12 (diferencia -0.6% respecto a 12 semanas), cumpliéndose también el supuesto de no inferioridad. En el análisis por ITT de la población completa, las tasas de respuesta en pacientes tratados 8 y 12 semanas fueron, respectivamente: 1) monoinfectados por VHC: 99% y 99,7%; 2) Coinfectados por VIH y VHC: 100% y 100%. Un paciente en el brazo de 12 semanas interrumpió el tratamiento por efectos adversos, que no se consideró relacionado con el tratamiento. Los efectos adversos más comunes fueron dolor de cabeza y cansancio, vistos, respectivamente, en el 18% y 11% de los pacientes, sin claras diferencias entre uno y otro brazo. Las anomalías de laboratorio fueron excepcionales; así sólo en un paciente se vio elevación de grado 3 de la AST y en 3 enfermos (0,4%) una hiperbilirrubinemia.

Conclusiones:

Los autores conclúan que los resultados de este ensayo demuestran que el régimen oral sin ribavirina G/P logra altas tasas de RVS12 en pacientes no cirróticos con GT1, incluyendo los coinfectados por VIH.

Comentario:

Como se comentó anteriormente, gran parte de los ensayos en fase 3 ENDURANCE (el I, II y el IV), que han analizado G/P en pacientes no cirróticos se han presentado en este congreso, así como algunos aún en fase 2. Los resultados han sido realmente brillantes, con tasas de RVS12 con esta combinación que rozan, o definitivamente alcanzan, el 100%, con pautas de 12 semanas en GT1, 2 Y 4-6). No se ha presentado aún el ensayo ENDURANCE III, pero en una nota publicada por Abbvie (<https://news.abbvie.com/news/eight-weeks-treatment-with-abbvies-investigational-pan-genotypic-regimen-glecaprevirpibrentasvir-gp-achieved-high-svr-rates-across-all-major-genotypes-chronic-hepatitis-c.htm>) se reporta una tasa de RVS12 del 95% con 8 semanas de tratamiento. En el caso del ENDURANCE-1, que nos ocupa ahora, había además un brazo de 8 semanas que demostró la no inferioridad con respecto a 12 semanas, con tasas de RVS12 del 99%-100%, todo ello con una excelente tolerabilidad. Estos datos pueden ser deslumbrantes, pero deben ser matizados para interpretarlos correctamente y, sobre todo, si pretendemos tener una idea comparativa con respecto a otras alternativas disponibles o futuras. En primer lugar, es necesario tener en cuenta que los pacientes de este ensayo, como los del ENDURANCE-II y el IV, tenían mayoritariamente

fibrosis F0-F1. Faltan por comunicarse los datos de la combinación G/P en ensayos amplios, como éste, pero en pacientes cirróticos, pretratados con NS5A y GT3, eventualidades en los que sólo se ha comunicado la fase 2 (abstract póster LB-15 y 849). Por ello, estos resultados son aplicables a pacientes con fibrosis escasa o nula, y no deberían ser ni extrapolados ni comparados con los obtenidos en ensayos como los POLARIS o los C-CREST, que incluyen enfermos mucho más duros de tratar, o los que soportan las pautas hoy usadas, que también incluyeron en su día enfermos con fibrosis avanzada y situaciones menos favorables para el tratamiento. Por otra parte, quizás la pauta de 8 semanas debería haber probado su no inferioridad, no consigo mismo durante 12 semanas, sino con una alternativa estándar usada ya 8 semanas, como SOF/LED. Por último, si la pauta de 8 semanas confirma que alcanza tasas de RVS12 cercanas al 100% en fibrosis más avanzadas y en enfermos pretratados con AAD, estaremos realmente ante una novedad importantísima, que con seguridad compensará buena parte de los inconvenientes que pudiera tener la combinación G/P, como el que sean tres comprimidos administrados cada 24 horas o el hecho de que incluya un inhibidor de la proteasa, con los que ello supone, al menos con otras combinaciones, para el tratamiento de pacientes cirróticos y en términos de interacciones farmacológicas. A título de apéndice, añadir que con el número de pacientes coinfectados incluidos, de este estudio no se puede sacar ninguna conclusión sobre G/P en esta población específica, por mucho que los autores lo hicieran.

Comunicación 5:

Safety and Efficacy of the Fixed-Dose Combination Regimen of MK-3682/Grazoprevir/MK-8408 (Ruzasvir) With or Without Ribavirin in Non-cirrhotic or Cirrhotic Patients with Chronic HCV GT1, 2 or 3 Infection (Part B of C-CREST-1 & -2). Lawitz E, Yoshida EM, Buti M, Vierling JM, Almasio PL, Bruno S, Ruane, Tarek PJ, Hassanein TI, Lalezari JP, Mullhaupt B, Pearlman B, Gao W, Huang H, Shepherd A, Tannenbaum B, Fernsler D, Li JJ, Grandhi A, Wan S, Dutko F, Yeh WW, Plank R, Nguyen BT, Wahl J, Barr E, Butterton JR. Abstract 110.

Objetivo:

Analizar la eficacia de la combinación pangenotípica, administrada en coformulación (dos comprimidos una vez al día), MK3 (MK-3682 450 mg/EBR 100 mg/RZR 60 mg) 8, 12 y 16 semanas con y sin RBV, en no cirróticos y cirróticos GT1, 2 y 3.

Métodos:

Este estudio C-CREST 1&2 incluyó 664 pacientes incluye dos estudios randomizados, abiertos y multicéntricos. La población comprendía pacientes con o sin cirrosis compensada, con la siguiente distribución genotípica e historia terapéutica: 1) 176 enfermos con GT1 (90 1a, 86 1b) naïve, 2) 151 con GT2, también naïve y 3) 37 con GT3, naïve o pretrados con Peg-IFN + RBV. Incluyeron tanto monoinfectados como coinfectados por VIH y VHC y se randomizaron a 8, 12 o 16 semanas de tratamiento con o sin RBV (Figura 2).

Resultados:

La proporción de pacientes cirróticos por cada GT fue: GT1 (43%), GT2 (38%) y GT3 (35%). El 44% de los pacientes GT3 eran pretratados. El 3% de los pacientes del estudio –n=23- estaban coinfectados por VIH y VHC. Las tasas de RVS12, de acuerdo con distintos factores, se exponen en la tabla 2. Hubo 3 recidivas en pacientes con GT1 y 7 en portadores de GT2, en todos los casos en los brazos de 8 semanas. En GT3 hubo 4, 3 y 2 recidivas en los brazos de 8, 12 y 16 semanas, respectivamente. La adición de RBV en pacientes con GT2 o 3 no mejoró las tasas de RVS12. Igualmente, tampoco hubo ninguna diferencia entre los GT3 naïve y pretratados con ninguna de las pautas clasificadas por duración. La presencia de VAR basales en NS5A (posiciones 28, 30, 31 o 93), analizadas mediante secuenciación con un nivel de detección del 15%, que se encontraron en el 23% de los pacientes con GT1 testados, no tuvo ningún impacto sobre la frecuencia de RVS12 en enfermos con este GT. En cambio, los enfermos con GT2 con la L31M tratados 8 semanas, VAR que

Figura 2. Diseño del estudio C-CREST

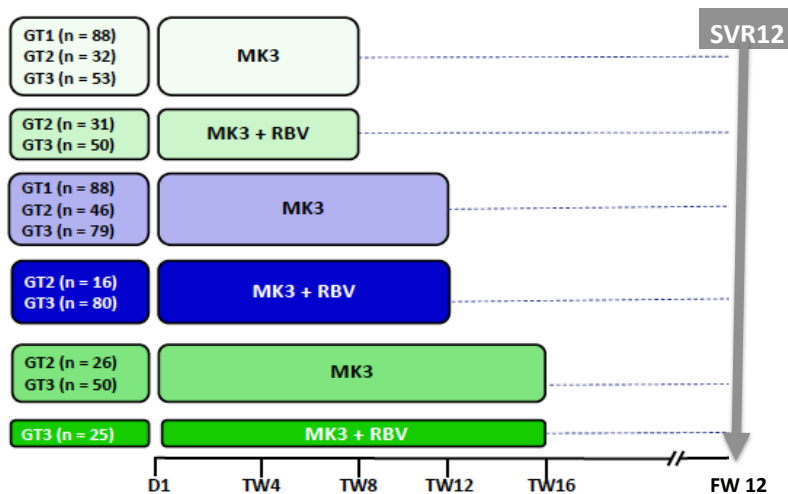


Tabla 2. Tasas de RVS12 de acuerdo con diversos factores en el estudio C-CREST 1&2 parte B

Factor	MK3 8s n(%)	MK3 12 s. n(%)	MK3 16 s. n(%)
Genotipo*			
1a	39 (93)	47 (98)	-
1b	45 (98)	40 (100)	-
2	54 (86)	60 (97)	26 (100)
3	98 (95)	155 (97)	72 (96)
Cirrosis/genotipo/RBV**			
GT1a no cirrosis	28 (97)	30 (100)	-
GT1a cirrosis	22 (96)	17 (100)	-
GT1b no cirrosis	23 (96)	18 (100)	-
GT1b cirrosis	23 (100)	22 (100)	-
GT2 no cirrosis no RBV	NE	30 (100)	NE
GT2 cirrosis no RBV	NE	30 (100)	NE
GT3 no cirrosis	-	49 (98)***	15 (94)
GT3 cirrosis	-	30 (100)***	33 (100)

*Análisis por ITT **Por protocolo ***Valores en enfermos sin RBV. Con 12 semanas + RBV , no cirrosis 49 (98%) y cirrosis 30 (100%)

NP: Datos no presentados

estuvo presente en casi la mitad de los pacientes, tuvieron una tasas de RVS12 del 80%. Igualmente, la presencia de la Y93H en enfermos con GT3, que se encontró en el 5% de los enfermos, disminuyó sustancialmente la tasa de RVS12 en los enfermos tratados con 8 (RVS12=50%) y con 12 semanas (RVS12=71%). Solo un paciente discontinuó por efectos adversos, que no se consideró relacionado con el tratamiento. Los efectos adversos más comunes fueron cansancio, dolor de cabeza y náuseas,

Conclusiones:

La combinación coformulada MK3 administrada 8-12 semanas es muy efectiva y bien tolerada en pacientes con GT1, como lo es administrada 12-16 semanas en GT2, y 8,12 y 16 semanas en GT3. La adición de RBV no mejora las tasas de RVS12. Esta eficacia se alcanza incluso en pacientes cirróticos.

Comentarios:

Los ensayos en fase 2 C-CREST 1&2 son parte del programa de desarrollo del combo MK3, en el que se evaluó esta coformulación para buscar la dosis óptima (parte A), demostrándose que era MK-3682 450 mg/EBR 100 mg/RZR 60 mg administrados una vez al día, para lo que hace falta usar dos comprimidos, cada uno con la mitad de la dosis total. En la parte B se analizó MK3 en una población amplia, para conocer el efecto de la duración del tratamiento y de añadir o no RBV. En la parte C se incluyeron los enfermos no cirróticos que habían recidivado tras haber recibido 8 semanas en la parte A y se retrataron con MK3+RBV durante 16 semanas (abstract 112).

Los datos de la parte B de este estudio, aunque todavía más preliminares que los presentados en las comunicaciones anteriores, son muy alentadores, aunque, ni que decir tiene, a esta combinación le falta aún por pasar toda la fase 3, con ensayos con mayores tamaños muestrales que permitan su registro. No obstante, es una combinación que parece capaz de conseguir altas tasas de RVS12 con pautas de hasta 8 semanas, tanto en GT1 como 3, incluyendo pacientes cirróticos. En GT2 parece que harán falta pautas de 12 semanas. Si todo ello se confirma, claramente será una alternativa muy válida para el tratamiento del paciente no expuesto a AAD, con cualquiera de estos GT, ya sea cirrótico o no. Los datos de otros dos ensayos presentados en este congreso, el C-SURGE (abstract 193) y el C-CREST 1&2 parte C (abstract 112) demuestran además que esta combinación, administrada con RBV 16 semanas, o 24 semanas sin RBV, consigue altas tasas de RVS12 en pacientes previamente tratados con VAR en NS5A y en NS3, por lo que sería útil en pacientes con estas características, si bien, por la duración y la necesidad de RBV, a priori, esta combinación podría estar en desventaja con SOF/VEL/VOX en estos pacientes. Finalmente, y como en el estudio anterior, el número simbólico de pacientes coinfectados por VIH y VHC incluidos no permite obtener ninguna conclusión respecto a esta población.