

EFFECTIVIDAD DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

Dr. Alejandro González Álvarez¹ / Dr. Emilio Garza Trasobares² / Dra. Victoria Caballero Pérez³ / Dr. Francisco Rodilla Calvelo¹

¹ Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Servicio de Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

Las nuevas modalidades de tratamiento para la hepatitis C (VHC) consisten en regímenes de medicamentos de dosis única diaria en su mayoría, conjuntamente con ribavirina o sin ella y libres de interferon pegilado.

En este estudio observacional y unicéntrico, se incluyeron un total de 17 pacientes con distintos grados de fibrosis a los que se les administraron distintos regímenes de antivirales de acción directa (AADs). La variable principal del estudio fue la respuesta viral sostenida a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento (RVS₁₂). Las tasas globales de RVS₁₂ fueron del 88,2% (IC95%; 87,6 a 88,5). Los efectos adversos más comúnmente observados fueron fatiga, dolor de cabeza, insomnio y náuseas.

Los nuevos fármacos AADs presentaron una elevada efectividad en pacientes con infección por VHC, tratados y no tratados previamente.

PALABRAS CLAVE

antivirales de acción directa, efectividad, sofosbuvir, daclatasvir, HCV, inhibidores de la proteasa

EFFECTIVENESS OF NEWLY APPROVED DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

ABSTRACT

The new treatment modalities in hepatitis C virus (HCV) are oral combination regimens with optional inclusion of ribavirin and are pegylated interferon (peginterferon) free. In this observational and unicenter study, we enrolled 17 patients with different levels of fibrosis and they received different regimens of direct-acting antiviral agents (DAAs). The primary end point was a sustained virologic response at 12 weeks after the end of therapy. The rates of sustained virologic response were 88,2% (95%CI; 87,6 a 88,5). The most common adverse events were fatigue, headache, insomnia and nausea. Newly approved DAAs was highly effectiveness in naïve and previously treated patients with HCV infection.

KEY WORDS

direct-acting antivirals, effectiveness, sofosbuvir, daclatasvir, HCV, protease inhibitors

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud de primera magnitud en Europa y especialmente en los países mediterráneos, donde las tasas de prevalencia oscilan entre el 1-3%. Es la primera causa de enfermedad hepática terminal y una de las principales indicaciones de trasplante hepático¹.

En pocos años el tratamiento de esta patología ha evolucionado enormemente con la aparición de los nuevos antivirales de acción directa (AADs). Estos nuevos fármacos han permitido el tratamiento con regímenes libres de interferón, estos últimos asociados con numerosos efectos adversos tales como síndrome gripal, depresión, y citopenia^{2,3}. Con la eliminación de interferón de estos esquemas de tratamiento se espera mejorar la tolerancia, simplificar el tratamiento de pacientes con VHC, y proporcionar una opción de tratamiento para pacientes que no eran candidatos a tratamiento con interferón y ribavirina (RBV)⁴.

Tanto el documento de consenso elaborado por el Grupo de Estudio de Hepatitis Víricas (GEHEP) de la *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (SEIMC)⁴, como las últimas recomendaciones de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL)⁵, incluyen como posibles opciones de tratamiento tanto regímenes basados en interferón pegilado (PEG-INF) y RBV, como asociaciones de AAD, libres de PEG-INF.

La guía de la *American Association for the study of liver disease* (AASLD)⁶ y el documento de consenso de la *Canadian Association for the study of the liver*⁷, publicadas más recientemente, sitúan en un primer plano las combinaciones libres de interferón, considerando los regímenes que lo incluyen como regímenes no recomendados (AASLD), o como alternativas (consenso canadiense).

Es importante destacar que los dos últimos años han sido años trascendentales para el tratamiento de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C. Se ha pasado de disponer de un arsenal escaso, basado en interferón, con una eficacia que apenas sobrepasaba el 50% a disponer de una variedad de agentes antivirales directos capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral con respuestas superiores al 90% según el grado de enfermedad del paciente. Además, estos nuevos regímenes terapéuticos gozan no sólo de una eficacia notable, sino también de

un perfil de efectos adversos muy escaso con lo que apenas requieren monitorización del paciente, consiguiendo duraciones de tratamiento más cortas⁸.

Por ello, el objetivo principal de este estudio consistió en evaluar la efectividad real (en condiciones de práctica clínica) de los tratamientos AADs en pacientes infectados por VHC en nuestro entorno, con el fin de verificar si las tasas de curación se acercaban a las publicadas en los diversos estudios pivotaes que permitieron la aprobación y comercialización de estas terapias.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trató de un estudio unicéntrico, observacional, de un año de duración (enero 2015-diciembre 2015) que incluyó un total de 17 pacientes VHC tratados con diferentes regímenes AADs y diferentes grados de fibrosis. De cada paciente se obtuvieron variables como: edad, sexo, grado de fibrosis, parámetros analíticos (hemoglobina, plaquetas, creatinina, GOT, GPT, albúmina), medida en suero de RNA viral previo al tratamiento y tras finalizarlo, IL28B y genotipo viral, lo cual permitió valorar las características basales de la población y corregir posibles factores de desajuste entre grupos.

La determinación del genotipo y subtipo viral fue determinada con el uso de prueba Versant HCV Genotype INNO-LiPA 2.0 assay (Siemens Healthcare Diagnostics). IL28B se determinó mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Se registró también si se trataba de pacientes que no habían recibido tratamiento alguno previo (naïve) o si habían recibido previamente tratamiento para VHC con regímenes que incluyeron interferon, así como inhibidores de proteasa NS3/4A de primera generación (telaprevir o boceprevir), factores que podrían influir en el resultado final.

Por último se obtuvo la duración del tratamiento con AADs y la adherencia de los pacientes al mismo mediante el método indirecto de recuento de medicación según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Adherencia} = \frac{N^{\circ} \text{ unidades dispensadas} - N^{\circ} \text{ unidades devueltas}}{N^{\circ} \text{ unidades prescritas}} \times 100$$

La variable principal del estudio, que nos permitió valorar el grado de efectividad de los tratamientos en los distintos genotipos virales, fue la respuesta viral sostenida a las 12 semanas tras la finalización del tratamiento (RVS₁₂).

El análisis estadístico incluyó para variables respuesta cuantitativas la prueba t-test de Student y para variables respuesta categóricas el test de Chi-cuadrado. Se aplicó un valor $\alpha=5\%$ ($p<0,05$) para contrastar posibles diferencias entre variables.

RESULTADOS

Los datos demográficos y características basales de los pacientes en función de su genotipo viral se reflejan en la tabla 1: Datos demográficos y características basales de los 17 sujetos incluidos en el estudio.

Características	1a	1b	3	4
Edad (años)				
Media	43 (1)	59,5 (8)	51,5 (6)	57 (2)
IC95%	-	52,3 a 66,6	45,5 a 57,4	44,2 a 69,7
Sexo (%)				
Mujer	0	37,5 (3)	33,3 (2)	0
Hombre	100 (1)	62,5 (5)	66,6 (4)	100 (2)
Raza (%)				
Blanca	100 (1)	100 (8)	83,3 (5)	50 (1)
Asiática	0	0	16,6 (1)	50 (1)
Genotipo IL28B (%)				
CC	0	12,5 (1)	66,6 (4)	50 (1)
CT	100 (1)	25 (2)	16,6 (1)	50 (1)
TT	0	62,5 (5)	16,6 (1)	0
Grado de fibrosis (%)				
F2	0	12,5 (1)	16,6 (1)	0
F3	0	37,5 (1)	16,6 (1)	50 (1)
F4	100 (1)	50 (4)	66,6 (4)	50 (1)
Hemoglobina (g/dl)				
Media	15,3 (1)	14,6 (8)	14,4 (6)	17,4 (2)
IC95%	-	12,9 a 16,3	10,5 a 18,2	11,7 a 23,1
Plaquetas (109/l)				
Media	81 (1)	142,1 (8)	122,2 (6)	185,1 (2)
IC95%	-	92,5 a 191,4	31,5 a 212,8	0 a 528,2
Creatinina (mg/dl)				
Media	0,8 (1)	0,72 (8)	0,69 (6)	0,89 (2)
IC95%	-	0,63 a 0,80	0,57 a 0,81	0 a 3,30
GOT (U/l)				
Media	67 (1)	73,8 (8)	82,6 (6)	62,5 (2)
IC95%	-	45,6 a 102,1	38,8 a 126,3	0 a 221,3
GPT (U/l)				
Media	73 (1)	86,6 (8)	120 (6)	71,5 (2)
IC95%	-	39,8 a 133,4	3,8 a 236,1	1,6 a 141,3
Albúmina (g/dl)				
Media	3,6 (1)	4,1 (8)	3,5 (6)	4,5 (2)
IC95%	-	3,7 a 4,3	2,6 a 4,3	1,9 a 7,1
Los datos entre paréntesis indican el número de pacientes asignado a cada grupo según su genotipo viral.				

		Tratamiento AADs					
		SOF + SMV	SOF + SMV + RBV	SOF + DAC	SOF + DAC + RBV	SOF + LED + RBV	3D
Genotipo viral	1a	0	1	0	0	0	0
	1b	0	0	3	1	2	2
	3	0	0	1	3	2	0
	4	1	0	0	0	1	0

SOF: sofosbuvir; SMV: simeprevir; DAC: daclatasvir; LED: ledipasvir; 3D: ombitasvir+paritaprevir/ritonavir+dasabuvir; RBV: ribavirina

Tabla 2. Tratamientos AADs administrados en función del genotipo viral.

Los tratamientos que fueron administrados a cada uno de los pacientes según su genotipo se muestran en la tabla 2.

Del total de los pacientes incluidos en nuestro estudio, un 41,2% (7 pacientes) eran pacientes naïve, los cuales no habían recibido tratamiento previo y un 58,8% (10 pacientes) si habían sido tratados con la asociación PEG-INF más RBV. De los pacientes previamente tratados, tan sólo 2 recibieron adicionalmente tratamiento con inhibidores de proteasa (IP) de primera generación (telaprevir). Uno de los pacientes obtuvo una respuesta parcial, mientras que el otro fue no respondedor. En ambos casos se trató de genotipos 1b.

No se observaron diferencias en cuanto a la carga viral inicial entre los distintos genotipos ($p=0,175$) tal como se puede observar en la Figura 1, aunque los valores de carga inicial en los dos pacientes con genotipo 4 fueron superiores al resto. El menor valor de carga viral se obtuvo para el paciente con genotipo 1a.

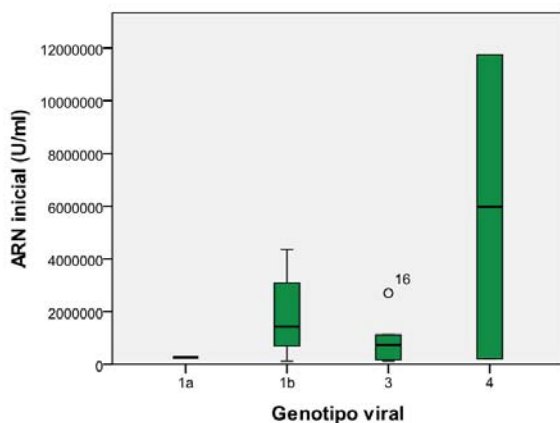


Fig. 1. Valores de carga viral inicial antes de iniciar tratamiento con AADs en función del genotipo.

Las tasas de respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS12) para el conjunto de los 17 pacientes fueron del 88,2% (IC95%; 87,6 a 88,5), mientras que el 11,8% (IC95%; 11,4 a 12,1) no alcanzaron dicha respuesta (Fig. 2).

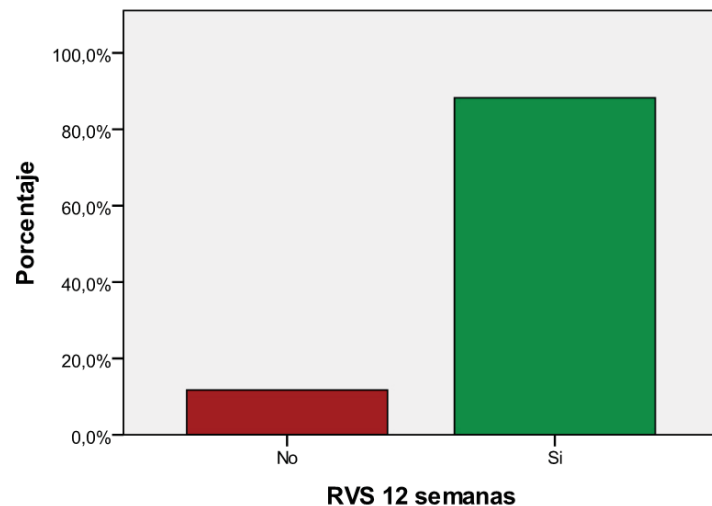


Fig. 2. Tasas de respuesta viral sostenida a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento.

En función del genotipo viral dicha tasa de RVS12 para los genotipos 1a, 1b y 4 fue del 100%, mientras que en el caso del genotipo 3 la RVS12 fue inferior cercana al 66% (tabla 3).

		Genotipo viral			
		1a	1b	3	4
RVS 12 semanas	No	0	0	2	0
	Si	1	8	4	2
Total		1	8	6	2

Tabla 3. Número de pacientes que alcanzaron RVS12 en función del genotipo viral.

Finalmente, se obtuvo una adherencia media al tratamiento del 99,5% (IC95%, 99,1 a 99,9) independientemente tanto para tratamientos de 12 semanas como de 24 semanas.

DISCUSIÓN

El objetivo final del tratamiento de la hepatitis C consiste en la curación de la enfermedad y por tanto la erradicación del VHC. Esta erradicación se asocia con el parámetro RVS₁₂ (respuesta viral sostenida a las 12 semanas), donde numerosos estudios han demostrado que la obtención de la RVS₁₂ produce una importante reducción de las consecuencias y complicaciones de la hepatopatía, incluyendo la mortalidad hepática. Así una RVS₁₂ es asociada con un incremento de la supervivencia permitiendo erradicar el VHC y por tanto su cura, reducción de la necroinflamación, parar la progresión de la fibrosis e incluso su mejora en cierto grado, prevención de la cirrosis y sus complicaciones, y prevención del hepatocarcinoma⁹.

La comercialización de los nuevos AADs ha permitido obtener tasas de curación del VHC superiores al 90% dependiendo del genotipo del que se trate⁸. En este estudio, las tasas de RVS₁₂ global independientemente del genotipo viral fueron del 88% (IC95%; 87,6 a 88,5). Este dato puede verse condicionado por nuestro tipo de paciente, donde 10 de los 17 pacientes incluidos correspondían a un grado de fibrosis F4 o cirrótico, junto con dos pacientes que ya habían presentado fallo previo a inhibidores de proteasa de primera generación.

Si los pacientes eran clasificados según su genotipo las tasas de RVS₁₂ para todos los pacientes incluidos en los genotipos 1a, 1b y 4 fueron del 100%. Dos pacientes de los 17 incluidos en el estudio no alcanzaron la RVS₁₂, ambos genotipo 3. Uno de ellos no llegó a completar el tratamiento debido a su fallecimiento por el estado avanzado de su patología, tratándose de una cirrosis descompensada estadio 4. El segundo paciente, un varón con grado de fibrosis F2 y sin haber recibido tratamiento previamente, fue asignado a un esquema de tratamiento con SOF + DAC 12 semanas, no alcanzando la RVS₁₂.

Según estos datos, las tasas RVS12 corregidas, teniendo en cuenta que el primer paciente no completó el tratamiento, no serían del 66%

sino algo superiores, alcanzando el 80%, ya que 5 pacientes con genotipo 3 completaron tratamiento y sólo uno no alcanzó la RVS₁₂.

De los 4 pacientes genotipo 3 que si alcanzaron RVS12, 3 fueron tratados con el esquema SOF + DAC +RBV 12 o 24 semanas (pacientes F4 cirróticos) y 1 con el esquema SOF +LED +RBV 12 semanas (paciente con avanzado estado de fibrosis F3).

Las recomendaciones de tratamiento de la hepatitis C en 2015 de la EASL¹⁰ (*European Association for the Study of the Liver*) establecen como alternativas de tratamiento en pacientes infectados por el genotipo 3 para paciente naïve o pretratado sin cirrosis el esquema SOF + DAC 12 semanas obteniendo tasas de curación superiores al 90%.

En el estudio llevado a cabo por Nelson *et al*¹¹, la combinación de SOF + DAC durante 12 semanas se evaluó en 152 pacientes infectados por genotipo 3 y obtuvo tasas de RVS₁₂ del 97% y 94% en pacientes naïve y tratados previamente sin cirrosis respectivamente. Esta combinación en dicho estudio resultó subóptima para pacientes con cirrosis con tasas de RVS₁₂ del 58% en paciente naïve y del 69% para pacientes con cirrosis y fallo a tratamientos previos con interferón y RBV.

En el estudio de resistencia realizado a nuestro paciente con genotipo 3, se demostró la existencia de la variante Y93H que condicionaba para resistencias a NS5A, lo cual podría estar relacionado con el fallo al tratamiento, siendo daclatasvir, ombitasvir y ledipasvir ineficaces. Por ello, se podría plantear un nuevo tratamiento con PEG-INF/RBV más SOF evitando los inhibidores de NS5A como rescate terapéutico intentando alcanzar así la RVS₁₂⁷.

La pre-existencia de esta variante Y93H o A30K podría incrementar el riesgo de recaída. En genotipo 3, algunos estudios han demostrado fallos de tratamiento en el 50% de los pacientes con estas variantes, respecto al 16% sin la variante pre-existente¹².

Nuestros datos de efectividad real global, a la vista de los publicados en la literatura científica^{6,13,14} son ligeramente inferiores para pacientes genotipo 3 naïve y sin cirrosis (80% frente a 97%).

Sin embargo estos datos deben tomarse con cautela, ya que en nuestro estudio una de las

principales limitaciones es el reducido número de pacientes incluidos, así como el desajuste en la distribución de los pacientes en función de su genotipo, ya que tan solo en el genotipo 1a se incluyó un único paciente y en el genotipo 4, 2 pacientes.

Por otro lado, si nos centramos en la tolerabilidad y adherencia de estos tratamientos ningún paciente discontinuó el tratamiento por efecto adverso y la adherencia media de los pacientes fue del 99,5%, siendo buenos cumplidores, lo cual permite pensar que estos tratamientos son seguros y perfectamente tolerados sin casi efectos adversos.

Los efectos adversos notificados en algunos estudios son similares a los apreciados en el nuestro, siendo de poca gravedad, incluyendo fatiga, insomnio, dolor de cabeza y náuseas. Sin embargo, aquellos pacientes en los que se le

añadió la RBV al esquema de tratamiento si mostraron una mayor tasa de alteraciones de parámetros de laboratorio como anemia^{15,16}. Así, esto sugiere, que la adición de RBV a esquemas con AADs incrementa este tipo de toxicidades, con lo que la adición de este fármaco debe estar justificada en función del genotipo y grado de fibrosis del paciente, ya que podría incrementar la toxicidad sin conseguir un beneficio adicional.

En conclusión, los AADs utilizados en nuestro estudio, mostraron tasas de efectividad del 88% (IC95%; 87,6 a 88,5), basadas en la determinación de la RVS₁₂ y siendo acordes con los datos de eficacia publicados hasta la fecha. Los pacientes con genotipo 3 y con variante Y93H parecen constituir un grupo en los que el tratamiento con inhibidores NS5A podría resultar en la obtención de respuestas subóptimas necesitando tratamientos de rescate a base de PEG-INF/RBV y SOF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis infection. WHO April 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
2. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11.241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996;24:38-47.
3. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
4. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de consenso del Grupo de Estudio de Hepatitis víricas (GEHEP) de la SEIMC sobre el tratamiento de la hepatitis C [Internet]. 2015 [consultado 27.01.2016]. URL: <http://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2014-TratamientodelaHepatitisC.pdf>.
5. European Association for Study of Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C. April 2015 [Internet]. Suiza: EASL; 2015 [consultado 27.01.2016]. URL: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html#p=l>.
6. American Association for the study of liver diseases (AASLD). Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. [Internet]. Massachusetts: AASLD; 2016 [consultado 27.03.2016]. URL: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>.
7. Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol*. 2015;29:19-34.
8. Webster D, Klenerman P, Dusheika GM. Hepatitis C. *Lancet*. 2015 Mar 21;385(9973):1124-35.
9. Asselah T, Marcellin P. Optimal INF-free therapy in treatment-naive patients with HCV genotype 1 infection. *Liver Int*. 2015; 35 (Suppl. 1): 56–64.
10. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Disponible en: www.easl.eu.
11. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP et al. All-Oral 12-Week Combination Treatment With Daclatasvir plus Sofosbuvir in Patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase III Study. *Hepatology* 2015 Apr;61(4):1127-35. Doi: 10.1002/hep.27726. Epub 2015 Mar 10.
12. Dore GJ, Lawitz E, Hezode C, Shafran SD, Ramji A, Tatum HA, et al. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology* 2015;148:355-366 e351.
13. Sarrazin, C., The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice, *Journal of Hepatology* (2015), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.011>.
14. Mauss, et al. *Hepatology*, 7th edition (2016). ISBN: 978-3-941727-18-2.
15. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotypes-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
16. Jacobson IM, Gosdon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-77.