

Boletín Informativo

no técnico sobre el Encuentro de la Asociación Americana
para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas
(AASLD 2013) Diciembre de 2013.



Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt).

c/ Casp, 118-120 Ático 2º 08013 Barcelona (España)
Tel: +34 932 080 845 Fax: +34 932 070 063



E-mail: contact@gtt-vih.org
Website: www.gtt-vih.org
Facebook: Gtt Vih
Twitter: @gTtVIH



Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt).

Edición:

Juane Hernández

Redacción:

Francesc Martínez
Miguel Ángel Vázquez
Juane Hernández

Corrección ortotipográfica:

Jordi Piqué

Este boletín es un suplemento de *La Noticia del Día*, un servicio gratuito de información en español sobre la infección por VIH y sus tratamientos.

Puedes suscribirte en www.gtt-vih.org/actualizate/suscripciones o darte de baja en www.gtt-vih.org/actualizate/cancelar_suscripcion.

Las noticias pueden consultarse en nuestro sitio de internet: www.gtt-vih.org. Los boletines no técnicos anteriores también están disponibles en el mismo sitio web: http://gtt-vih.org/actualizate/boletines_no_tecnicos.

Con la colaboración de: Boehringer Ingelheim España.

Boehringer Ingelheim España ha colaborado con este proyecto, pero no ha tenido ningún control editorial sobre el contenido de este material.

Descargo de responsabilidad:

La información contenida en este boletín no técnico no pretende sustituir la recibida del médico.

Las decisiones relativas al tratamiento siempre deberían tomarse tras consultar con tu médico.

Publicado en Barcelona en diciembre de 2013.

Sumario

- 0. Introducción
- 1. Guía para leer este boletín informativo no técnico.
 - 1.1 Agentes antivirales de acción directa contra el VHC comercializados o en investigación.
 - 1.2 Clasificación de los pacientes con hepatitis C dependiendo de su experiencia con el uso de tratamiento.
 - 1.3 Términos utilizados para describir la respuesta virológica al tratamiento contra la hepatitis C.
 - 1.4 Ensayos clínicos y regímenes de antivirales de los que informa este boletín no técnico.
- 2. El impacto actual de la hepatitis C.
- 3. Combinaciones sin interferón pegilado en pacientes *naive* y pretratados con genotipo 1 del VHC.
- 4. Combinaciones sin interferón pegilado en pacientes *naive* con genotipo 1 del VHC.
- 5. Terapia triple basada en interferón pegilado y ribavirina en pacientes *naive* o pretratados con genotipo 1 del VHC.
- 6. Combinaciones sin interferón pegilado en pacientes *naive* o pretratados con genotipo 2 o 3 del VHC.
- 7. Combinaciones sin interferón pegilado en pacientes *naive* con genotipo 4 del VHC.
- 8. Combinaciones de fármacos en pacientes coinfectados por VHC y VIH.
- 9. Combinaciones de fármacos en pacientes mono infectados pre- y postrasplantados.



0. Introducción.

El 64 Encuentro Anual de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD 2013) es uno de los principales foros anuales, dirigido a presentar e intercambiar las últimas novedades en la investigación básica, traslacional y clínica de un amplio espectro de enfermedades hepáticas. Al encuentro asisten aproximadamente 10.000 delegados, entre los que se incluyen investigadores, profesionales de la salud (hepatólogos, gastroenterólogos, infectólogos), responsables de políticas públicas, delegados de la industria farmacéutica, miembros de organizaciones no gubernamentales (ONG) y periodistas procedentes de 98 países.

Este boletín es un resumen no técnico de algunos de los estudios más relevantes, en especial los relacionados con la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, y que han sido seleccionados entre los trabajos presentados en la edición de este año, que tuvo lugar en Washington (EE UU), del 1 al 5 de noviembre de 2013.

Está dirigido a todas aquellas personas que, de una forma u otra, tienen un interés personal o profesional por las hepatitis virales, sobre todo la hepatitis C. La lectura de las cápsulas informativas te permitirá tener, de una forma fácil y rápida, una perspectiva general de las principales novedades presentadas en esta conferencia. La mayoría de las cápsulas están enlazadas a piezas informativas publicadas en La Noticia del Día, por lo que si quieres saber más acerca del tema, solo tienes que pinchar el enlace para acceder a la noticia completa.

Además, todos los *abstracts* de los estudios mencionados en este boletín pueden consultarse (en inglés) en la siguiente página web: <http://aasld2013.abstractcentral.com/viewer>.

A punto de que las autoridades sanitarias autoricen la comercialización de la siguiente generación de nuevos agentes antivirales de acción directa contra el VHC (DAA, en sus siglas en inglés), la hepatitis C y su tratamiento han concentrado el máximo interés y entusiasmo en esta conferencia.

Entre los estudios más esperados en este encuentro se incluyen los ensayos clínicos que están evaluando combinaciones de antivirales totalmente orales, sin interferón pegilado. Los prometedores resultados de estos estudios ofrecen esperanzas renovadas en el tratamiento de la hepatitis C a médicos y pacientes.

Sin embargo, no todas las noticias procedentes de esta conferencia son alentadoras. Durante el evento, se ha dado a conocer que la enfermedad hepática ha pasado de ser, hace 10 años, la catorceava causa más habitual de muerte a convertirse hoy día en la octava causa.

Esperamos que la lectura de este boletín te pueda resultar útil.

1. Guía para leer este boletín informativo no técnico

1.1. Agentes antivirales de acción directa contra el VHC comercializados o en investigación

Inhibidores de la proteasa NS3	Inhibidores del complejo de replicación NS5A	Inhibidores de la polimerasa NS5B	
		Análogos de nucleósido	No análogos de nucleósido
telaprevir (Incivo®) boceprevir (Victrelis®) simeprevir (Olysio™) faldaprevir asunaprevir ABT-450 MK-5172 sovaprevir ACH-2684	daclatasvir ledipasvir ABT-267 PPI-668 ACH-3102 GS-5816 GSK2336805 samatasvir MK-8742	sofosbuvir (Sovaldi®) VX-135 IDX20963 ACH-342	ABT-333 deleobuvir BMS-791325 GS-9669 PPI-383 TMC647055

Otros fármacos contra la hepatitis C	
interferón pegilado (IFN-PEG)	ribavirina (RBV)

1.2. Clasificación de los pacientes con hepatitis C dependiendo de su experiencia en el uso de tratamiento

- **Naive:** Personas que nunca han recibido tratamiento contra la hepatitis C.
- **Pretratados o no respondedores:** Personas que tomaron anteriormente interferón pegilado y riba-virina (acompañados o no de otros fármacos contra el VHC), pero no se curaron. En esta categoría se incluyen también las personas que interrumpieron el tratamiento contra la hepatitis C debido a la aparición de efectos secundarios graves y las que abandonaron la terapia sin conocer el resultado clínico. Se distinguen tres subtipos de pacientes pretratados o no respondedores:
 - **Respondedor nulo:** Personas que experimentan una disminución inferior al 99% (es decir, de menos de 2 logaritmos) en el nivel de carga viral tras 12 semanas de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.
 - **Respondedor parcial:** Personas que registran una reducción de, como mínimo, el 99% (es decir, 2 logaritmos) en el nivel de carga viral después de 12 semanas de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, pero cuyo nivel de carga viral nunca se vuelve indetectable (en ocasiones, se denomina 'falta de respuesta').
 - **Respondedor recidivante:** Personas que tienen un nivel indetectable de carga viral al finalizar el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, pero que experimentan una reaparición del VHC ('recidiva'), por lo general entre tres y seis meses después de concluir el tratamiento.

1.3. Términos utilizados para describir la respuesta virológica al tratamiento contra la hepatitis C

Respuesta virológica rápida (RVR): Carga viral indetectable del VHC en la sangre cuatro semanas después de iniciar el tratamiento. Aunque obtener una RVR es un factor pronóstico de curación, se da el caso de personas que no consiguen RVR y logran curarse tras concluir la terapia completa.

Respuesta virológica precoz (RVP): La carga viral del VHC disminuye en un 99% (o 2 logaritmos), o es indetectable tras 12 semanas de tratamiento. Una persona que no tenga una RVP tiene pocas posibilidades de conseguir la curación de la hepatitis C. Por lo general, las personas eligen interrumpir el tratamiento de la hepatitis C si no tienen una RVP.

Respuesta al final del tratamiento (RFT): La carga viral del VHC es indetectable al final del tratamiento.

Respuesta virológica sostenida (RVS): La carga viral del VHC es indetectable 12 semanas (lo que se conoce como respuesta virológica a la semana 12, RVS12) o 24 semanas (RVS24) después de haber finalizado el tratamiento. Una RVS12 es un buen factor pronóstico de RVS24, porque las recidivas suelen darse durante las primeras semanas tras la finalización del tratamiento. Una RVS24 se considera, pues, la curación de la hepatitis C.



1.4. Ensayos clínicos y regímenes de antivirales de los que informa este boletín no técnico

Combinaciones sin interferón pegilado en pacientes naive y pretratados con genotipo 1 del VHC

Estudio / Fármaco	Fase	Población de pacientes	Grupos de tratamiento	Cápsula / abstract / La Noticia del Día [LNdD]
PEARL-1 ABT-267 + ABT-450/ritonavir	2	- genotipo 1b - <i>naive</i> - respondedores nulos - no cirróticos	- 12 semanas: ABT-267 + ABT-450/ritonavir (<i>naive</i>)	- cápsula 4
			- 12 semanas: ABT-267 + ABT-450/ritonavir (respondedores nulos)	- abstract 75 - LNdD 7/11/13
ELECTRON sofosbuvir + ledipasvir +/- ribavirina o GS-9669	3	- genotipos 1a y 1b - <i>naive</i> (F0-F2) - pretratados con cirrosis (F4) y fibrosis avanzada (F3)	- 12 semanas: sofosbuvir + ledipasvir (pretratados, F4)	- cápsula 5 - abstract 73 - LNdD 4/11/13
			- 12 semanas: sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina (pretratados, F4)	
			- 12 semanas: sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina (pretratados, F3-F4)	
			- 12 semanas: sofosbuvir + ledipasvir + GS- 9669 (pretratados, F3-F4)	
			- 6 semanas: sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina (<i>naive</i>)	
COSMOS sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	2a	- genotipos 1a y 1b - cohorte 1: respondedores nulos (F0-F2) - cohorte 2: <i>naive</i> (F3-F4) y respondedores nulos (F3-F4)	- 24 semanas: sofosbuvir + simeprevir + ribavirina	- cápsula 6
			- 24 semanas: sofosbuvir + simeprevir	- abstract LB3
			- 12 semanas: sofosbuvir + simeprevir + ribavirina	- LNdD 11/11/13
			- 12 semanas: sofosbuvir + simeprevir	
LONESTAR sofosbuvir + ledipasvir +/- ribavirina	2	- genotipos 1a (87%) y 1b - <i>naive</i> sin cirrosis - no respondedores a una terapia triple previa basada en telaprevir o boceprevir - pacientes con cirrosis (solamente no respondedores)	- 8 semanas: sofosbuvir + ledipasvir (<i>naive</i>)	- cápsula 7 - abstract 215
			- 8 semanas: sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina (<i>naive</i>)	
			- 12 semanas: sofosbuvir + ledipasvir (<i>naive</i>)	
			- 12 semanas: sofosbuvir + ledipasvir (no respondedores)	
			- 12 semanas: sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina (no respondedores)	
AI447-026 asunaprevir + daclatasvir	3	- genotipo 1b - <i>naive</i> inelegibles a interferón pegilado e intolerantes a interferón pegilado - No respondedores (respondedores nulos y respondedores parciales)	- 24 semanas: asunaprevir + daclatasvir (<i>naive</i> inelegibles e intolerantes a interferón pegilado)	- cápsula 8
			- 24 semanas: asunaprevir + daclatasvir (no respondedores)	- abstract 211 - LNdD 13/11/13
AVIATOR ABT-450/r + ABT-267, ABT- 333 +/- RBV	2b	- genotipo 1 - <i>naive</i> - no respondedores (respondedores nulos) - Sin cirrosis	- 8 semanas: ABT-450/r + ABT-267, ABT-333 + RBV (<i>naive</i>)	- cápsulas 9 y 10 - abstract 1096 - abstract 1118
			- 12 semanas: ABT-450/r + ABT-333 + RBV (<i>naive</i>)	
			- 12 semanas: ABT-450/r + ABT-267 + RBV (<i>naive</i>)	
			- 12 semanas: ABT-450/r + ABT-267, ABT-333 (<i>naive</i>)	
			- 12 semanas: ABT-450/r + ABT-267, ABT-333 + RBV (<i>naive</i>)	
			- 24 semanas: ABT-450/r + ABT-267, ABT-333 + RBV (<i>naive</i>)	
			- 12 semanas: ABT-450/r + ABT-267 + RBV (respondedores nulos)	
			- 12 semanas: ABT-450/r + ABT-267, ABT-333 + RBV (respondedores nulos)	
			- 24 semanas: ABT-450/r + ABT-267, ABT-333 + RBV (respondedores nulos)	

Combinaciones sin interferón pegilado en pacientes naïve con genotipo 1 del VHC

Estudio / Fármaco	Fase	Población de pacientes	Grupos de tratamiento	Cápsula / abstract / La Noticia del Día [LNdD]
C-WORTHY MK-5172 + MK-8742 +/- ribavirina	2	- genotipos 1a y 1b - naïve (F0-F2)	- 12 semanas (genotipo 1a y 1b): MK-5172 + MK-8742 (20mg) + ribavirina	- cápsula 11
			- 12 semanas (genotipo 1a y 1b): MK-5172 + MK-8742 (50mg) + ribavirina	- abstract 76
			- 12 semanas (genotipo 1b): MK-5172 + MK-8742 (50mg)	- LNdD 5/11/13
AI443-014 daclatasvir + asunaprevir + BMS-791325	2b	- genotipos 1a y 1b - naïve (F0-F4)	- 12 semanas: daclatasvir + asunaprevir + BMS-791325 (75mg)	- cápsula 12
			- 12 semanas: daclatasvir + asunaprevir + BMS-791325 (150mg)	- abstract LB-1 - LNdD 6/11/13
NCT01859962 faldaprevir + deleobuvir + PPI-668 +/- ribavirina	2a	- genotipo 1 - naïve (F0-F3)	- 12 semanas: faldaprevir + deleobuvir (600mg) + PPI-668 + ribavirina	- cápsula 13
			- 12 semanas: faldaprevir + deleobuvir (400mg) + PPI-668 + ribavirina	- abstract LB-20
			- 12 semanas: faldaprevir + deleobuvir (600mg) + PPI-668	- LNdD 12/11/13
SOUND-C3 faldaprevir + deleobuvir + ribavirina	2b	- genotipos 1a y IL28B CC - genotipo 1b - naïve (F0-F4)	- 16 semanas: faldaprevir + deleobuvir + ribavirina	- cápsula 14 - abstract 1102

Terapia triple basada en interferón pegilado y ribavirina en pacientes naïve o pretratados con genotipo 1 del VHC

Estudio / Fármaco	Fase	Población de pacientes	Grupos de tratamiento	Cápsula / abstract / La Noticia del Día [LNdD]
STARTVerso 1 y 2 faldaprevir + interferón pegilado + ribavirina	3	- genotipos 1a y 1b - naïve (F0-F4)	- 12 semanas: faldaprevir (120mg) + 24 semanas: IFN-PEG + RBV	- cápsula 15
			- 24 semanas: faldaprevir (120mg) + 48 semanas: IFN-PEG + RBV	- abstract 1088
			- 12 semanas: faldaprevir (240mg) + 24 o 48 semanas: IFN-PEG + RBV	- LNdD 15/11/13
			- 48 semanas: IFN-PEG	
STARTVerso 3 faldaprevir + interferón pegilado + ribavirina	3	- genotipos 1a y 1b - no respondedores (F0-F4): recidivantes, respondedores nulos y respondedores parciales	- 12 o 24 semanas: faldaprevir + 24 o 48 semanas: IFN-PEG + RBV (recidivantes)	- cápsula 16
			- 12 o 24 semanas: faldaprevir + 48 semanas: IFN-PEG (respondedores parciales)	- abstract 1100
			- 12 o 24 semanas: faldaprevir + 48 semanas: IFN-PEG (respondedores nulos)	
			- 48 semanas: IFN-PEG	
PROMISE simeprevir + interferón pegilado + ribavirina	3	- genotipo 1 - no respondedores: recidivantes (F0-F4)	- 12 semanas: simeprevir + IFN-PEG + RBV + 12 o 24 semanas: IFN-PEG + RBV	- cápsula 17
			- 24 semanas: IFN-PEG + RBV	- abstract 1092
QUEST 1 y 2 simeprevir + interferón pegilado + ribavirina	3	- genotipos 1a y 1b - naïve (F0-F4)	- 12 semanas: simeprevir + IFN-PEG + RBV + 12 o 24 semanas: IFN-PEG + RBV	- cápsula 18
			- 24 semanas: IFN-PEG + RBV	- abstract 1122

Combinaciones sin interferón pegilado en pacientes *naive* o pretratados con genotipo 2 o 3 del VHC

Estudio / Fármaco	Fase	Población de pacientes	Grupos de tratamiento	Cápsula / abstract
LONESTAR-2 sofosbuvir + interferón pegilado + ribavirina	2	- genotipos 2 y 3 - no respondedores (F0-F4)	12 semanas: sofosbuvir + IFN-PEG + RBV	- cápsula 19 - abstract LB-4
VALENCE sofosbuvir + ribavirina	3	- genotipos 2 y 3 - <i>naive</i> - no respondedores - 20% con cirrosis	12 semanas: sofosbuvir + ribavirina (genotipo 2) 24 semanas: sofosbuvir + ribavirina (genotipo 3)	- cápsula 20 - abstract 1085

Combinaciones sin interferón pegilado en pacientes *naive* con genotipos 4 del VHC

Estudio / Fármaco	Fase	Población de pacientes	Grupos de tratamiento	Cápsula / abstract
NCT01713283 sofosbuvir + ribavirina	2	- genotipo 4 - descendientes de egipcios en EE UU - <i>naive</i> y no respondedores (F0-F4)	- 12 semanas: sofosbuvir + ribavirina (<i>naive</i>) - 24 semanas: sofosbuvir + ribavirina (<i>naive</i>) - 12 semanas: sofosbuvir + ribavirina (no respondedores) - 24 semanas: sofosbuvir + ribavirina (no respondedores)	- cápsula 21 - abstract 1090

Combinaciones de fármacos en pacientes coinfectados por VHC y VIH

Estudio / Fármaco	Fase	Población de pacientes	Grupos de tratamiento	Cápsula / abstract / La Noticia del Día [LNdD]
PHOTON-1 sofosbuvir + ribavirina	3	- pacientes con VIH - genotipos 1a y 1b, 2 y 3 - <i>naive</i> (F0-F3) - con cirrosis F4 (6,6%)	- 24 semanas (genotipo 1): sofosbuvir + ribavirina - 12 semanas (genotipo 2 y 3): sofosbuvir + ribavirina	- cápsula 22 - abstract 212 - LNdD 08/11/13
STARTVerso 4 faldaprevir + interferón pegilado + ribavirina	3	- pacientes con VIH - genotipos 1a (79%) y 1b - <i>naive</i> (F0-F3) - con cirrosis F4 (15%)	- 24 semanas: faldaprevir (120mg) + IFN-PEG + RBV +/- 24 semanas: IFN-PEG + RBV - 12 semanas: faldaprevir (240mg) + IFN-PEG + RBV + 12 semanas: IFN-PEG +/- 24 semanas: IFN-PEG + RBV - 24 semanas: faldaprevir (240mg) + IFN-PEG + RBV +/- 24 semanas: IFN-PEG + RBV	- cápsula 23 - abstract 1099 - LNdD 30/10/12
INSIGHT telaprevir + interferón pegilado y ribavirina	3	- pacientes con VIH - genotipos 1a y 1b - <i>naive</i> - no respondedores (recidivantes, respondedores parciales y respondedores nulos) - F0-F4	- 12 semanas: telaprevir + 24 semanas: IFN-PEG y RBV - 12 semanas: telaprevir + 48 semanas: IFN-PEG y RBV	- cápsula 24 - abstract 38 - LNdD 18/11/13
Estudio piloto telaprevir + interferón pegilado		- pacientes gays o bisexuales con VIH - genotipo 1 - hepatitis C aguda	- 12 semanas: telaprevir + IFN-PEG y RBV - + 24 semanas: IFN-PEG y RBV	- cápsula 25 - abstract 40

TelapreviH telaprevir, interferón pegilado y ribavirina	2	- pacientes con VIH - genotipos 1a y 1b - no respondedores (recidivantes, respondedores parciales y respondedores nulos) - F0-F4 - no respondedores cirróticos excluidos	- 4 semanas: IFN-PEG + 12 semanas: telaprevir + IFN-PEG + RBV + 32 o 56 semanas: IFN-PEG + RBV	- cápsula 26 - <i>abstract</i> 1108
BocepreVIH Boceprevir + interferón pegilado + ribavirina	2	- pacientes con VIH - genotipos 1a y 1b - no respondedores (recidivantes, respondedores parciales y respondedores nulos) - F0-F4 - No respondedores cirróticos excluidos	- 4 semanas: IFN-PEG + 44 semanas: boceprevir + IFN-PEG + RBV +/- 24 semanas: IFN-PEG + RBV	- cápsula 27 - <i>abstract</i> 1105

Combinaciones de fármacos en pacientes mono infectados pre- y postrasplantados

Estudio / Fármaco	Fase	Población de pacientes	Grupos de tratamiento	Cápsula / <i>abstract</i>
Estudio 2025 sofosbuvir + ribavirina	2	- genotipos 1a, 1b, 2, 3a y 4 - <i>naive</i> - no respondedores (75%) - pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma celular en lista de espera de trasplante	- sofosbuvir + ribavirina durante 24 o 48 semanas antes del trasplante	- cápsula 28 - <i>abstract</i> 213
Estudio 0126 sofosbuvir + ribavirina	2	- genotipos 1a, 1b, 3 y 4 - <i>naive</i> - no respondedores (88%) - pacientes postrasplantados (F0-F4) - hepatitis C recurrente	- 24 semanas: sofosbuvir + ribavirina	- cápsula 29 - <i>abstract</i> LB-2
Programa de uso compasivo sofosbuvir + ribavirina +/- interferón pegilado		- genotipos 1a, 1b, 3 y 4 - <i>naive</i> y no respondedores - hepatitis C recurrente grave	- ≤48 semanas: sofosbuvir + ribavirina - ≤48 semanas: sofosbuvir + ribavirina + interferón pegilado	- cápsula 30 - <i>abstract</i> 1084
Estudio multicéntrico europeo interferón pegilado + ribavirina + telaprevir o boceprevir	Estudio de cohorte	- genotipo 1 - <i>naive</i> y no respondedores - hepatitis C recurrente	- 4 semanas: IFN-PEG/RBV + 12 semanas: IFN-PEG/RBV/boceprevir + 32 semanas: IFN-PEG/RBV - 4 semanas: IFN-PEG/RBV + 12 semanas: IFN-PEG/RBV/telaprevir + 32 semanas: IFN-PEG/RBV - 12 semanas: IFN-PEG/RBV/telaprevir + 36 semanas: IFN-PEG/RBV	- cápsula 31 - <i>abstract</i> 216



2. El impacto actual de la hepatitis C

Cápsula 1: Aumenta la mortalidad mundial a causa de la enfermedad hepática, aunque cambian las causas concretas

El estudio Global Burden of Disease (Carga Mundial de Morbilidad) es un documento que incluye una valoración de la mortalidad y discapacidad a nivel mundial causadas por hasta 107 enfermedades y factores de riesgo. Este estudio ofrece la oportunidad de comparar la carga de distintas enfermedades en el tiempo y en diferentes poblaciones y supone una herramienta de suma importancia a la hora de establecer prioridades de intervención sanitaria. La hepatopatía en general (y las hepatitis virales en particular) ha sido poco atendida en las respuestas de salud pública, sobre todo teniendo en cuenta su contribución a la carga de morbilidad mundial.

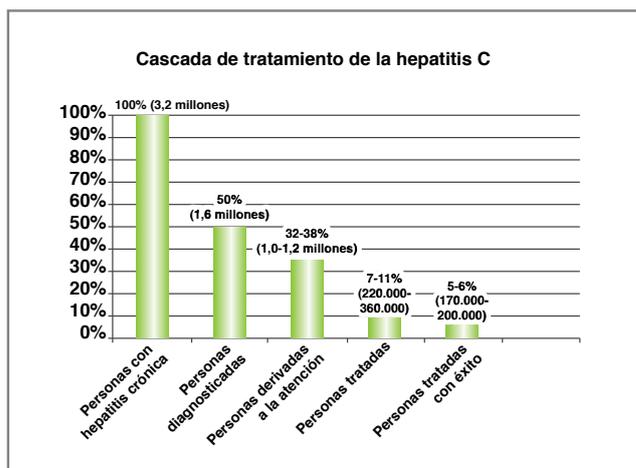
En esta última edición del estudio (GBD 2010) se incluyen datos de 2010, según los cuales se concluye que las hepatitis virales crónicas son la novena causa principal de muerte en el mundo, registrándose un aumento especialmente elevado en el número de casos de cáncer. El número de muertes relacionadas con la enfermedad hepática ha subido de 1,25 a 1,75 millones al año, de las que 1,3 millones se atribuyen a las hepatitis virales crónicas. La hepatitis B estuvo relacionada con el 45% de los casos de cáncer y el 30% de los de cirrosis; la hepatitis C, con el 26% de casos de cáncer y 28% de los de cirrosis; y el alcohol, con el 20% y el 27% de casos de cáncer y cirrosis, respectivamente.

No obstante, entre las limitaciones del estudio se cuentan que los datos provienen de fuentes muy diversas y heterogéneas y se carece de datos relativos a la mortalidad en muchas poblaciones (sobre todo en entornos con pocos recursos).

Cápsula 2: El tratamiento contra la hepatitis C reduce el riesgo de cáncer y muerte, pero la mayor parte de las personas no lo reciben

Con el tiempo, la infección crónica por VHC puede desembocar en graves problemas hepáticos, como cirrosis o carcinoma hepatocelular, que pueden producir la muerte. Un tratamiento eficaz contra esta infección -capaz de conseguir la eliminación del virus- ralentiza, e incluso detiene, la progresión de la enfermedad hepática y reduce el riesgo de que surjan estos graves problemas de salud a largo plazo. A pesar de esto, la gran mayoría de las personas infectadas por hepatitis C no reciben tratamiento.

Un estudio observacional de EE UU decidió examinar el impacto que tenía la erradicación del VHC sobre el riesgo de morbimortalidad. Para ello, empleó datos de una cohorte de 128.769 personas veteranas militares entre 1999 y 2010, la mayor parte de las cuales eran hombres, la mitad de etnia blanca y con una media de 52 años de edad. La mayoría tenían VHC de genotipo 1. A lo largo de una mediana seis años de seguimiento, el 24% de las personas empezaron el tratamiento, pero solo el 16% de éstas (el 4% del total) consiguieron una carga viral indetectable en algún momento gracias a la terapia.



Estos datos coinciden con los ofrecidos por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU (CDC), que estiman que únicamente el 50% de las personas con hepatitis crónica están diagnosticadas, entre el 32 y el 38% reciben seguimiento médico, entre el 7 y el 11% comienzan el tratamiento, y solo entre el 5 y el 6% son tratadas con éxito (de una población total estimada en 3,2 millones de personas).

Cápsula 3: Un estudio respalda la recomendación de que todas las personas de la generación del 'baby boom' se examinen de hepatitis C

Un ensayo que incluyó un total de más de 5,5 millones de militares veteranos de EE UU reveló que el 10% de las personas nacidas entre 1945 y 1965 (lo que se conoce como generación del 'baby boom') dieron positivo en una prueba de detección del virus de la hepatitis C (VHC), en comparación con el 1,7% de las personas nacidas antes de 1945 y el 1,1% de las nacidas después de 1965.

Al extrapolar estas cifras al conjunto de veteranos no incluidos en el estudio, se calcula que otras 51.000 personas más pertenecientes a la generación del 'baby boom' tendrían también VHC.

El equipo de investigadores concluye que estos datos revelan que las personas nacidas entre 1945 y 1965 presentan unas tasas de infección más elevadas que el resto de la población. Además, consideran que los hallazgos de este estudio avalan la reciente recomendación efectuada por los Centros para el Control de Enfermedades de EE UU (CDC) relativa a que todas las personas nacidas entre esas fechas se sometieran a un análisis para detectar la presencia del VHC, con independencia de sus posibles factores de riesgo.

Si quieres saber más, puedes picar [aquí](#).



3. Combinaciones sin interferón pegilado en pacientes naive y pretratados con genotipo 1 del VHC

Cápsula 4: El tratamiento con ABT-267, ABT-450 y ritonavir conllevaría tasas de curación superiores al 90%

Un ensayo ha evaluado la eficacia y la seguridad de un tratamiento de 12 semanas de duración formado por ABT-267, ABT-450 y ritonavir.

La combinación fue evaluada en 82 personas con VHC de genotipo 1 (y subtipo 1b, que suele responder mejor al tratamiento que el subtipo 1a). De ellas, cuarenta y dos eran *naive* y 40 no respondedoras.

En el ensayo, el 95% de los participantes *naive* y el 90% de los no respondedores lograron mantener la carga viral en niveles indetectables a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (lo cual, salvo en contadas ocasiones, significa que se curaron).

Los fármacos fueron bien tolerados, con pocos efectos adversos. El más destacado de ellos fue el dolor de cabeza, que afectó a más de una cuarta parte de los participantes.

Si quieres saber más, puedes pinchar aquí.

Cápsula 5: Elevada tasa de respuesta a sofosbuvir y ledipasvir en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis

Una combinación de dos antivirales, sofosbuvir y ledipasvir, en un único comprimido de una sola toma diaria ha proporcionado tasas de respuesta del 100% cuando se administró, durante 12 semanas, junto con ribavirina o GS-9669, otro antiviral de acción directa contra el VHC. En el estudio, participaron pacientes no respondedores que tenían fibrosis avanzada o cirrosis.

El estudio ELECTRON contó con la participación de 20 pacientes pretratados y con cirrosis que recibieron, de forma aleatoria, la combinación sofosbuvir/ledipasvir con o sin ribavirina durante doce semanas; y 50 pacientes pretratados con fibrosis avanzada o cirrosis a los que se administró, de forma aleatoria, sofosbuvir/ledipasvir junto con ribavirina o GS-9669 durante 12 semanas. Todos los participantes tenían VHC de genotipo 1, la mayoría de ellos con el genotipo 1a, más difícil de tratar.

Los resultados muestran que, en estos pacientes no respondedores a un tratamiento previo, la tasa de respuesta a sofosbuvir/ledipasvir mejora cuando se añade a la combinación ribavirina o GS-9669:

	Pacientes pretratados con genotipo 1 del VHC			
	Pacientes con cirrosis (F4)		Pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4)	
	sofosbuvir/ledipasvir	sofosbuvir/ledipasvir + ribavirina	sofosbuvir/ledipasvir + ribavirina	sofosbuvir/ledipasvir + GS-9669
Respuesta virológica sostenida a la semana 12 (%)	70%	100%	100%	100%

Además, el ensayo también incluyó a 25 pacientes *naive* con ausencia de fibrosis o fibrosis moderada que recibieron sofosbuvir/ledipasvir junto con ribavirina durante solo seis semanas. Las elevadas recidivas que se registraron una vez finalizado el tratamiento apuntan a que su duración debe ser, en este grupo de pacientes, superior a seis semanas.

El tratamiento resultó, en general, seguro y bien tolerado. Solo un paciente experimentó un efecto secundario grave. El dolor de cabeza, la fatiga y las náuseas fueron los efectos secundarios más habituales. Los participantes que recibieron ribavirina tuvieron más probabilidades de experimentar anemia que los pacientes que no la tomaron.

Si quieres saber más, puedes pinchar aquí.

Cápsula 6: Altas tasas de curación con la combinación de simeprevir y sofosbuvir

El estudio COSMOS, llevado a cabo con la participación de 167 personas con genotipo 1 del VHC, ha evaluado la eficacia y la seguridad de un tratamiento formado por simeprevir y sofosbuvir (con o sin ribavirina) en personas con ese genotipo viral. En el ensayo se incluyó a personas *naive* y no respondedoras a un tratamiento previo.

Entre los participantes que recibieron el tratamiento durante 12 semanas, las tasas de respuesta virológica sostenida a las 12 semanas (un tipo de respuesta que prácticamente supone la curación) fueron del 93% entre los que tomaron sofosbuvir y simeprevir, y del 96% en aquellos a los que se administró sofosbuvir, simeprevir y ribavirina.

De forma similar al hecho de añadir ribavirina a la combinación simeprevir/sofosbuvir, el incremento de la duración de la terapia hasta las 24 semanas no supuso una mayor eficacia.

Los fármacos fueron en general bien tolerados, con pocos efectos adversos graves. Los efectos secundarios más frecuentes fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas e insomnio.

Aunque simeprevir y sofosbuvir serán aprobados en un principio para su uso por separado, es posible que, de acumularse más datos en consonancia con los del presente estudio, se contemple la posibilidad de autorizar su empleo conjunto.

Si necesitas más información, puedes pinchar aquí.



Cápsula 7: La combinación de sofosbuvir y ledipasvir, con o sin ribavirina, se muestra muy prometedora en la terapia de rescate

Re-tratar la hepatitis C con sofosbuvir y ledipasvir, con o sin ribavirina, en personas que fracasaron en una terapia basada en telaprevir o boceprevir, proporciona tasas elevadas de curación en estos pacientes en situación de rescate. El estudio de fase II LONESTAR evaluó el uso de dicha combinación en pacientes *naïve* con genotipo 1 del VHC durante 8 o 12 semanas y en pacientes no respondedores a una terapia triple basada en telaprevir o boceprevir durante 12 semanas. El 50% de los pacientes pretratados tenían cirrosis hepática.

Los resultados muestran que un 97% de los pacientes *naïve* sin cirrosis tratados durante 8 o 12 semanas consiguieron una RVS. La tasa de curación general en pacientes que habían sido re-tratados con sofosbuvir/ledipasvir con o sin ribavirina durante 12 semanas fue de un 98%. Entre los pacientes que solo presentaban cirrosis hepática, la tasa de curación fue de un 95%.

En general, la combinación se mostró segura y bien tolerada. No se produjo ninguna interrupción del tratamiento como consecuencia de los efectos secundarios. Los efectos adversos de grados 3-4 únicamente se registraron en un 14% de los pacientes que recibieron sofosbuvir/ledipasvir/ribavirina y en ninguno de los que tomó sofosbuvir/ledipasvir. Entre los efectos secundarios más habituales se incluyeron náuseas, infección en el tracto respiratorio, dolor de cabeza, y anemia solo entre los que tomaron ribavirina.

Cápsula 8: La combinación de asunaprevir y daclatasvir permite curar la hepatitis C en pacientes que no toleran o que no son elegibles para el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina

Un régimen que combina dos antivirales orales contra el VHC, daclatasvir y asunaprevir, ha proporcionado tasas elevadas de curación en pacientes con genotipo 1 del VHC sin opciones terapéuticas y en pacientes no respondedores. Los resultados proceden de un estudio japonés que ha evaluado la combinación de daclatasvir (dos veces al día) y asunaprevir (una vez al día) administrada durante 24 semanas.

Los resultados revelan una tasa de respuesta virológica sostenida a la semana 24 (RVS24) de un 87,4% en pacientes que nunca habían recibido terapia de manera previa porque tenían contraindicaciones para recibirla (como depresión, anemia, neutropenia, edad avanzada, etc.) o porque la habían comenzado a recibir en el pasado y tuvieron que interrumpirla por intolerancia; y de un 80,5% entre los participantes no respondedores a un tratamiento previo.

Los pacientes tuvieron tasas similares de curación con independencia de ciertos factores tradicionales que pronostican la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV), como por ejemplo, la edad, el sexo, la carga viral basal, la cirrosis y el polimorfismo del gen IL28B.

La combinación se mostró, en general, segura y bien tolerada. La tasa de interrupción del tratamiento fue baja (12,6%); solo un 5% de todos los participantes del estudio dejaron de tomar la terapia como consecuencia de algún efecto secundario. Entre los efectos adversos más comunes, se incluyeron nasofaringitis, elevaciones de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa; dolor de cabeza, diarrea y pirexia [ardor de estómago].

Si quieres saber más, puedes pinchar [aquí](#).

Cápsula 9: Buen nivel de adherencia a una combinación de tres antivirales durante las 12 primeras semanas de tratamiento

AVIATOR es un estudio de fase IIb diseñado para evaluar la actividad de diferentes combinaciones de antivirales de acción directa contra el VHC, con o sin ribavirina, tanto en pacientes *naïve* como en aquellos con experiencia en tratamientos.

Se apreció que los pacientes que tomaron una combinación de tres antivirales más ribavirina durante 8, 12 o 24 semanas presentaron unas elevadas tasas de curación. En cuanto al nivel de adherencia al tratamiento (es decir, de su toma tal y como fue pautado), se advirtió que fue elevado hasta las 12 semanas en todos los casos.

Sin embargo, en la segunda mitad de la terapia de 24 semanas, las tasas fueron significativamente menores, aunque este hecho no tuvo un impacto sobre los niveles de respuesta virológica sostenida. En estudios anteriores ya se había demostrado que un régimen de 24 semanas de este tipo no suponía ningún aumento de las tasas de respuesta virológica sostenida (RVS), en comparación con una duración de 12 semanas, en pacientes *naïve* o no respondedores.

Cápsula 10: El uso de ribavirina se muestra seguro en el estudio AVIATOR

La combinación formada por ABT-267, ABT-333 y ABT-450 potenciado con ritonavir (fármaco utilizado para incrementar las concentraciones sanguíneas) había mostrado una gran eficacia (con tasas de curación superiores al 90%) junto a ribavirina, en personas con VHC de genotipo 1 en el estudio AVIATOR.

No obstante, el uso de ribavirina -sobre todo en el contexto del tratamiento convencional con interferón- se ha asociado típicamente a determinados efectos secundarios como la anemia, que pueden llevar a reducciones de dosis.

Para determinar las posibles reducciones de dosis de ribavirina e investigar la posibilidad de que ello disminuyera la eficacia del tratamiento, un equipo de investigadores realizó un análisis de los resultados de un estudio anterior centrandolo en las reducciones de dosis de ribavirina. Solo veinte de los 159 participantes naive y cuatro de las 88 personas pretratadas precisaron de la reducción de la dosis de ribavirina.

De forma sorprendente, el 100% de las personas que habían necesitado la reducción de dosis se curaron, mientras que las tasas de curación del resto de participantes oscilaron entre el 92 y el 94%.

A la luz de estos resultados, los investigadores concluyeron que la reducción de dosis de ribavirina no afectaría a la eficacia del tratamiento formado por ABT-267, ABT-333 y ABT-450 potenciado por ritonavir.

4. Combinaciones sin interferón pegilado en pacientes naive con genotipo 1 del VHC

Cápsula 11: Una combinación de dos antivirales podría proporcionar tasas de curación superiores al 90%

Un ensayo clínico ha evaluado la eficacia y la seguridad de un tratamiento que combina MK-5172 y MK-8742, dos antivirales con actividad frente al genotipo 1 del VHC y mecanismos de acción distintos. Ello permite reducir la duración del tratamiento hasta las 12 semanas y prescindir de interferón pegilado.

Un total de 65 personas fueron incluidas en el estudio y distribuidas en tres grupos: dos de ellos recibieron los dos nuevos fármacos (variando las dosis) junto a ribavirina y en el tercero se tomaron sin ribavirina.

Tras la exclusión de siete participantes debido a interrupciones prematuras del tratamiento o errores en su toma, solo en una persona (de uno de los grupos con tres fármacos) pudo detectarse el VHC en sangre doce semanas después de concluir el tratamiento. Ello significaría que más del 90% de los participantes podrían haberse curado, incluso en el grupo sin ribavirina.

El fármaco fue, en general, bien tolerado. Únicamente una persona experimentó efectos secundarios graves.

Los presentes buenos resultados, aunque prometedores, deberán confirmarse en estudios de mayor tamaño que permitan una mayor representatividad de la población evaluada.

Si quieres saber más, puedes pinchar [aquí](#).

Cápsula 12: Un régimen de tres antivirales de acción directa se muestra prometedor en pacientes sin experiencia en tratamientos

Un ensayo que evaluó una combinación de tres antivirales orales (daclatasvir, asunaprevir y BMS-791325), pertenecientes a tres familias distintas de fármacos, ha mostrado tasas de curación de más de un 90% en pacientes naive con genotipo 1 del VHC. El objetivo del estudio era seleccionar la dosis de BMS-791325 (75mg o 150mg) que se utilizará en los ensayos de fase III.

Los resultados de este estudio, en el que se administró la terapia triple a 166 pacientes durante 12 semanas, han puesto de manifiesto la elevada eficacia del régimen incluso en pacientes con factores pronóstico negativos de respuesta al tratamiento (subtipo 1a; fibrosis avanzada o cirrosis; y genotipo no CC del gen IL28B).

Los fracasos virológicos fueron poco habituales y, en general, la combinación fue segura y bien tolerada. Las tasas de efectos secundarios e interrupciones del tratamiento fueron bajas con independencia de la dosis empleada de BMS-791325. Entre los efectos secundarios más frecuentes se incluyeron dolor de cabeza, diarrea, fatiga y náuseas; ninguno de ellos fue grave.

Se ha seleccionado la dosis de 75mg de BMS-791325 para los estudios de fase III que evaluarán esta combinación de tres fármacos.

Si quieres saber más, puedes pinchar [aquí](#).

Cápsula 13: Resultados preliminares prometedores de un régimen de tres fármacos en pacientes con genotipo 1a

Un estudio ha evaluado un tratamiento de doce semanas con tres fármacos en investigación de tres familias diferentes: faldaprevir, deleobuvir y PPI-668. En dos de los tres grupos de participantes seleccionados el tratamiento incluyó, además, ribavirina.

El ensayo contó con la participación de 36 personas con genotipo 1a del VHC. Los participantes fueron tratados durante 12 semanas, con un posterior seguimiento de 24 semanas.

En el momento de la presentación de los resultados, por tener esta lugar antes de finalizar el estudio, aún no se disponía de las tasas de carga viral del VHC indetectable a las 12 o 24 semanas de concluir el tratamiento (que podrían considerarse tasas de curación).

Todos los participantes de los tres grupos que habían alcanzado la octava semana bajo terapia obtuvieron carga viral indetectable, a excepción de uno, en el cual se detectaron mutaciones de resistencia al tratamiento desde el inicio del estudio.

Los 13 participantes que habían llegado a la cuarta semana de seguimiento tras el tratamiento presentaban carga viral indetectable.

Los efectos secundarios principales fueron de tipo cutáneo y gastrointestinal. La intensidad de los efectos adversos fue

de leve a moderada en todos los casos, a excepción de una persona que experimentó fatiga grave (que no llevó a la interrupción del tratamiento).

Si quieres saber más, puedes pinchar [aquí](#).

Cápsula 14: La combinación de faldaprevir, deleobuvir y ribavirina se muestra eficaz en personas con genotipo 1b del VHC, pero insuficiente en pacientes con genotipo 1a

Los resultados de un ensayo conocido como SOUND-C3 que evalúa una combinación de faldaprevir, deleobuvir y ribavirina han proporcionado resultados contrastados en este estudio de fase IIb.

El ensayo quiso evaluar el uso de esta combinación en pacientes con hepatitis C *naïve* con genotipo 1b y genotipo 1a con la variante CC del gen IL28B. Aunque el genotipo 1a responde peor que el 1b, seleccionando pacientes que tuviesen el genotipo favorable CC del gen IL28B se podrían esperar mejores tasas de respuesta.

La combinación fue administrada durante un periodo de 16 semanas. Transcurridas las doce semanas tras la finalización del tratamiento, se observó que un 95% de los pacientes *naïve* con genotipo 1b tuvieron respuesta virológica sostenida. No obstante, dicha respuesta tan solo fue alcanzada por un 17% de las personas con genotipo 1a y la variante favorable CC del gen IL28B.

La pauta fue bien tolerada y se produjeron pocas interrupciones del tratamiento como consecuencia de los efectos secundarios. Entre los efectos adversos más habituales se incluyen anemia, fatiga, náuseas y vómitos.

La fase III en curso con la combinación faldaprevir, deleobuvir y ribavirina, el estudio HCverso, se está realizando con pacientes con genotipo 1b, tratados durante 16 o 24 semanas.

5. Terapia triple basada en interferón pegilado y ribavirina en pacientes *naïve* o pretratados con genotipo 1 del VHC

Cápsula 15: Faldaprevir junto a interferón y ribavirina en pacientes *naïve*

El análisis conjunto de dos ensayos clínicos (STARTVerso 1 y 2), con datos acumulados de 1.314 participantes, evaluó el uso de la combinación formada por faldaprevir, interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV) en el tratamiento de la infección por VHC de genotipo 1 en pacientes *naïve*. En el estudio se comparó la terapia evaluada con otra basada únicamente en IFN-PEG y RBV.

Mientras que en el grupo con IFN-PEG y RBV la tasa de respuesta virológica sostenida a las 12 semanas (RVS12) fue del 50%, en el grupo con faldaprevir dicho porcentaje se osciló entre el 72 y el 73%, según la dosis administrada.

La duración del tratamiento en el grupo con faldaprevir dependió de la rapidez con la que se redujo la concentración sanguínea de virus, siendo, en la mayoría de personas, de seis meses (la mitad que en el caso de la terapia constituida por IFN-PEG y RBV).

La terapia triple produjo un perfil de efectos adversos similar al de la terapia doble. Dentro de los de mayor intensidad, los más habituales fueron anemia (13-14% de los participantes), problemas gastrointestinales (11-18%) y erupciones cutáneas (7-10%).

Si quieres saber más, puedes pinchar [aquí](#).

Cápsula 16: Faldaprevir junto a interferón y ribavirina en personas no respondedoras a un tratamiento previo

El ensayo STARTVerso 3 ha hallado que faldaprevir en combinación con interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV) se muestra eficaz y seguro en personas con genotipo 1 del VHC que no habían respondido a una terapia anterior.

En el estudio participaron 678 pacientes que fueron clasificados en tres grupos sobre la base de su respuesta a un tratamiento anterior: pacientes recidivantes, respondedores parciales y respondedores nulos. En cada uno de estos grupos, los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria para recibir faldaprevir, IFN-PEG y RBV durante 12 o 24 semanas y, a continuación, IFN-PEG y RBV hasta la semana 48; o solo IFN-PEG y RBV durante 48 semanas (excepto en el grupo de respondedores nulos).

Las tasas de curación fueron de un 70% en el grupo de pacientes recidivantes; de un 58% en el de respondedores parciales; y de un 33% en el de respondedores nulos. La mayoría de los pacientes recidivantes (87%) que tomaron tratamiento con faldaprevir y respondieron de manera precoz pudieron finalizar la terapia a la semana 24.

La terapia triple produjo un perfil de efectos adversos similar al de la terapia doble. Entre los de mayor intensidad, se incluyeron problemas gastrointestinales, erupción cutánea, fotosensibilidad e ictericia.

La triterapia basada en faldaprevir podría ser una alternativa prometedora a las pautas disponibles en la actualidad para pacientes con genotipo 1 difíciles de tratar.

Cápsula 17: Simeprevir en el tratamiento de pacientes no respondedores recidivantes

El estudio PROMISE se diseñó con el objetivo de comparar la eficacia y la seguridad de un tratamiento contra el VHC de genotipo 1 basado en simeprevir junto con interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV) con otro basado solo en esta terapia convencional, en pacientes no respondedores recidivantes

En el grupo al que se administró solo IFN-PEG y RBV, la terapia tuvo una duración de 48 semanas. En el grupo con tres medicamentos, el tratamiento basado en IFN-PEG y RBV duró 24 o 48 semanas (en función de la respuesta), y durante las primeras 12 semanas se tomaba, además, simeprevir.

Un total de 260 participantes recibieron terapia triple y 133, terapia doble.

El 79% de los participantes del grupo con simeprevir y el 36,8% de aquellos con terapia doble alcanzaron respuesta virológica sostenida a la semana 12 (RVS12).

El perfil de efectos adversos fue similar entre el grupo con terapia triple y aquel bajo terapia doble. La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve o moderada. Los más frecuentes fueron fatiga y dolor de cabeza.

Según los resultados del presente estudio, ciertamente prometedores, simeprevir duplicaría la eficacia del tratamiento con IFN-PEG y RBV sin incrementar el impacto de los efectos secundarios.

Cápsula 18: Simeprevir en personas con menor probabilidad de respuesta al tratamiento

Un análisis combinado de dos estudios con simeprevir (QUEST 1 y QUEST 2), en pacientes *naive* con genotipo 1 del VHC, se centró en personas que contaban con determinadas características que reducen las posibilidades de responder a la terapia contra el virus hepático.

Los dos estudios incluidos en el análisis poseían un diseño similar, en el que se comparaban dos grupos: uno recibió terapia doble con interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV) de 48 semanas de duración, y al otro grupo se le administró terapia triple (con los dos fármacos y simeprevir) durante 12 semanas, seguidas por 12 o 48 semanas de terapia con IFN-PEG y RBV (en función de la reducción de la carga viral durante las primeras semanas).

La tasa de respuesta virológica sostenida a la semana 12 (RVS12) fue del 80% en el grupo con simeprevir y del 50% en el de terapia doble. La diferencia de eficacia favorable al grupo con simeprevir se mantuvo en aquellas personas con factores que dificultan la respuesta, tales como tener subtipo 1a del VHC, un mal genotipo de la interleuquina 28B (IL28B) o fibrosis avanzada o cirrosis.

6. Combinaciones sin interferón pegilado en pacientes *naive* o pretratados con genotipo 2 o 3 del VHC

Cápsula 19: La terapia triple con sofosbuvir, IFN-PEG y RBV se muestra eficaz y segura en pacientes con genotipos 2 y 3 del VHC difíciles de tratar

El ensayo LONESTAR-2 ha evaluado el uso de una combinación de sofosbuvir, interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV) en pacientes pretratados con genotipo 2 o 3 del VHC, con o sin cirrosis. El estudio inscribió un total de 47 pacientes, de los que un 55% tenían cirrosis, la mayoría (85%) experimentaron un rebote viral antes de haber finalizado un tratamiento previo con IFN-PEG y RBV, o tuvieron una recidiva una vez concluida la terapia.

En esta ocasión, todos los pacientes recibieron durante doce semanas la combinación estudiada. Una vez transcurridas doce semanas tras la finalización del tratamiento, las tasas de curación fueron de un 96% entre las personas con genotipo 2 del VHC y de un 83% entre los pacientes con genotipo 3. Las tasas de respuesta virológica fueron semejantes en pacientes con o sin cirrosis.

Cuatro pacientes padecieron efectos secundarios graves y uno tuvo que interrumpir el tratamiento por esta causa. La mayoría de los pacientes desarrollaron anomalías de laboratorio de grados 3-4, incluida una anemia que afectó a un 28% de los pacientes. El síntoma más habitual fue el síndrome seudogripal asociado a interferón pegilado.



Cápsula 20: Elevada tasa de respuesta a sofosbuvir y ribavirina en personas con VHC de genotipo 3

El estudio VALENCE ha evaluado la eficacia de los fármacos sofosbuvir y ribavirina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C de genotipo 3.

Un total de 250 personas con este genotipo del VHC siguieron un tratamiento de 24 semanas de duración con los dos fármacos.

La tasa de respuesta virológica sostenida a la semana 12 [RVS12], prácticamente sinónimo de curación de la hepatitis C, fue del 85% (alcanzada por 212 de los 250 participantes).

Al analizar los resultados en función de las características de las personas, las tasas de eficacia se mantuvieron constantes, excepto en aquellos participantes con cirrosis que no se habían curado tras un ciclo de tratamiento previo basado en interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV), ya que en este grupo de personas la tasa de RVS12 solo alcanzó el 60%.

La gran mayoría de los participantes (91%) experimentaron efectos secundarios, de los cuales únicamente el 4% fueron graves. Sin embargo, la tasa de abandonos por efectos adversos no alcanzó el 1%. Los principales efectos secundarios fueron dolor de cabeza (30% de los participantes), fatiga (30%) y prurito (27%).

Los resultados del presente estudio muestran que sofosbuvir/ribavirina durante 24 semanas puede ser una opción interesante para personas con VHC de genotipo 3, aunque en el caso de aquellas con cirrosis quizá sea preciso añadir otro fármaco para incrementar la eficacia.

7. Combinaciones sin interferón pegilado en pacientes *naive* con genotipo 4 del VHC

Cápsula 21: Sofosbuvir y ribavirina en personas de origen y ascendencia egipcia

Un estudio llevado a cabo en EE UU con sesenta personas de origen y ascendencia egipcias y VHC de genotipo 4 (especialmente abundante en dicha área geográfica) evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con sofosbuvir y ribavirina durante 12 o 24 semanas. En el estudio fueron incluidos tanto pacientes *naive* como pretratados.

Los participantes fueron distribuidos de forma aleatoria para recibir el tratamiento durante 12 o 24 semanas. Alrededor de una cuarta parte de ellos tenían cirrosis, enfermedad que se asocia con una peor respuesta a la terapia.

Entre quienes tomaron doce semanas de tratamiento, las tasas de respuesta virológica sostenida a la semana 12 (RVS12) fueron del 59% en personas *naive* y del 59% en pretratadas.

En los participantes que siguieron un ciclo de tratamiento de 24 semanas no se dispone de las tasas de RVS12, pero el porcentaje de personas con carga viral indetectable a las cuatro semanas de finalizar el tratamiento fue superior al 90%.

En el estudio no se produjeron efectos adversos graves.

Los buenos niveles de eficacia mostrados por sofosbuvir en el presente ensayo son esperanzadores, dado que el genotipo 4 no presenta buenos niveles de respuesta al tratamiento convencional y es muy necesaria la llegada de nuevas opciones terapéuticas.

8. Combinaciones de fármacos en pacientes coinfectados por VHC y VIH

Cápsula 22: Elevada tasa de curación con la combinación de sofosbuvir y ribavirina en el contexto de la coinfección

La combinación de sofosbuvir y ribavirina en personas coinfectadas por VIH y hepatitis C ha proporcionado tasas de respuesta al tratamiento similares a las observadas en pacientes monoinfectados. El ensayo PHOTON-1 evaluó el empleo de dicho régimen en pacientes con VIH que nunca habían tomado un tratamiento contra la hepatitis C repartidos en tres grupos a partir del genotipo viral: a los pacientes con genotipo 1 se les administró la combinación durante 24 semanas, y a los pacientes con genotipo 2 o 3, durante 12 semanas.

Los resultados revelan unas tasas de curación de la hepatitis C del 76% en pacientes con genotipo 1, del 88% en pacientes con genotipo 2 y del 67% en pacientes con genotipo 3. La escasa tasa de curación observada en personas con genotipo 3 (muy parecida a la apreciada en pacientes monoinfectados) apunta a que este genotipo probablemente requiera una duración mayor de tratamiento. Más del 90% de los participantes estaban tomando tratamiento contra el VIH y su empleo no comprometió la eficacia de sofosbuvir y ribavirina.

En general, la combinación de sofosbuvir y ribavirina se mostró segura y bien tolerada en los pacientes coinfectados. Los efectos secundarios más frecuentes fueron fatiga, insomnio, dolor de cabeza y náuseas, que se produjeron con una frecuencia semejante en las personas con genotipo 1 y en los pacientes con genotipo 2 o 3.

Si quieres saber más, puedes pinchar [aquí](#).



Cápsula 23: Faldaprevir en personas coinfectadas por VIH

El ensayo clínico STARTVerso4, que contó con la participación de 308 personas coinfectadas por VHC (de genotipo 1) y VIH, ha investigado la eficacia y la seguridad de un tratamiento formado por faldaprevir e interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV).

La mayor parte de los participantes (el 78%) eran *naive* y el resto (22%) no respondedores recidivantes.

La dosis de faldaprevir y la duración de la terapia con el medicamento se decidieron en función del tratamiento contra el VIH que tomaban los participantes, ya que existen interacciones entre faldaprevir y algunos de los antirretrovirales.

Los datos presentados correspondieron al porcentaje de participantes con carga viral indetectable a las cuatro semanas de concluir el tratamiento contra el VHC (o respuesta virológica sostenida a la semana 4 [RVS4]). Aunque no es sinónimo de curación, constituye un buen factor de predicción.

En el estudio, el 74% de los participantes alcanzaron RVS4. Dicho porcentaje, al contrario de lo observado con otros tratamientos, no se vio afectado por la presencia de cirrosis o por características genéticas del virus.

Pese a que casi todos los participantes experimentaron efectos adversos, solo el 10% los sufrieron de tipo grave y el 1% tuvo que interrumpir el tratamiento por esta causa.

Si necesitas más información, puedes pinchar [aquí](#).



Cápsula 24: Resultados preliminares del estudio de fase III que evalúa la terapia triple con telaprevir en personas coinfectadas

El ensayo INSIGHT, que está evaluando el empleo de telaprevir en combinación con interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV) en pacientes coinfectados con VIH, ha ofrecido los resultados de eficacia y seguridad a las 12 semanas de tratamiento.

En este estudio participan pacientes coinfectados con o sin experiencia previa en el uso de terapia contra la hepatitis C que están tomando tratamiento contra el VIH. A los pacientes se les administró 12 semanas de terapia triple y, a continuación, solamente IFN-PEG y RBV hasta las 24 o 48 semanas. La duración del tratamiento de 24 semanas únicamente será para los pacientes sin cirrosis, *naive* o recidivantes a un tratamiento previo contra la hepatitis C que tengan carga viral del VHC indetectable a las semanas 4 y 12.

Los resultados muestran que un 72% de los participantes tuvieron la carga viral del VHC indetectable a la semana 12 y que un 49% la presentaron a las semanas 4 y 12.

Entre los pacientes pretratados, los respondedores nulos mostraron de forma consistente tasas de respuesta más bajas a la semana 12 (57%) que los recidivantes (72%) o los respondedores parciales (83%). Los pacientes que tuvieron una fibrosis más avanzada o cirrosis presentaron tasas de respuesta más bajas que los pacientes sin fibrosis o fibrosis nula.

La seguridad y la tolerabilidad de la pauta de tratamiento fueron comparables a las observadas previamente en personas mono infectadas.

Si quieres saber más, puedes pinchar [aquí](#).



Cápsula 25: Elevadas tasas de curación de la hepatitis C aguda con terapia triple con telaprevir en hombres gays y bisexuales con VIH

El tratamiento de la hepatitis C aguda suele presentar unas tasas de curación más altas que cuando la infección ya es crónica. Sin embargo, la hepatitis C aguda no acostumbra a presentar síntomas específicos, por lo que resulta complicado identificar a personas en esa etapa para tratarlas. No obstante, las personas que toman terapia antirretroviral reciben un seguimiento clínico de su función hepática, lo que aumenta la posibilidad de identificar una infección reciente por VHC. En contrapartida, las personas con VIH tienden a responder peor al tratamiento del virus hepático.

Un estudio realizado en Nueva York (EE UU) decidió comparar los resultados del tratamiento de la infección aguda por VHC al añadir telaprevir a la terapia habitual basada en interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV) en una población de hombres gays y bisexuales con VIH a los que se había diagnosticado hepatitis C aguda, en la mayoría de casos transmitida por vía sexual.

Se comprobó que el empleo de telaprevir junto a IFN-PEG y RBV redujo la duración de la terapia a la mitad (12 semanas en vez de 24) y aumentó las tasas de curación. La terapia triple fue bien tolerada y los participantes valoraron de forma positiva la relativamente corta duración del tratamiento.

Cápsula 26: Respuesta final del tratamiento con telaprevir, interferón pegilado y ribavirina

El estudio TelapreVIH evalúa el empleo de una combinación de telaprevir, interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV) en pacientes que no respondieron previamente a un tratamiento contra la hepatitis C. Pudieron participar pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis.

Los pacientes podían incluir en sus combinaciones de antirretrovirales fármacos que no interaccionan con telaprevir. A los participantes se les administró la terapia

convencional durante cuatro semanas y, a continuación, terapia triple (telaprevir, IFN-PEG y RBV) durante 12 semanas más; por último, solamente IFN-PEG y RBV durante 32 o 56 semanas más, dependiendo de la respuesta virológica durante las primeras semanas.

Un 82,6% de los participantes lograron tener la carga viral del VHC indetectable al finalizar el tratamiento. La respuesta no se vio condicionada por el estadio de fibrosis, la pauta antirretroviral, el subtipo del VHC o el tipo de respuesta a un tratamiento previo.

Un 26% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a una variedad de causas, entre las que se incluyeron efectos secundarios (exantema cutáneo y desórdenes psiquiátricos, entre otros), falta de respuesta o rebote viral. Un 20% de los pacientes experimentaron efectos secundarios graves. Se requirió el ajuste de dosis de IFN-PEG o RBV y el uso de estrategias para manejar la anemia (eritropoyetina o transfusiones de sangre, entre otras).

Cápsula 27: Resultados a 48 semanas de una terapia triple basada en boceprevir en personas coinfectadas

El estudio BocepreVIH está evaluando el uso de una combinación de boceprevir, interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV) en pacientes coinfectados. Los pacientes podían estar tomando un tratamiento antirretroviral basado en atazanavir/ritonavir (Reyataz®/Norvir®) o raltegravir (Isentress®) para evitar el riesgo de interacciones farmacológicas.

A los pacientes se les administró terapia convencional durante cuatro semanas y, a continuación, 44 semanas de terapia triple (boceprevir, IFN-PEG y RBV). Además, dependiendo de la respuesta virológica durante las primeras semanas, los pacientes podían tomar 24 semanas más de tratamiento convencional.

El estudio incluyó pacientes no respondedores a una terapia previa contra la hepatitis C. Un 21,9 y 17,2% tenían fibrosis avanzada y cirrosis, respectivamente.

Un 56,3% lograron tener la carga viral del VHC indetectable a la semana 48, observándose las tasas más elevadas de respuesta en los pacientes recidivantes (90%) en comparación con el resto de pacientes no respondedores; y en el genotipo 1b (78,6%) en comparación con el 1a. Sin embargo, las personas con cirrosis presentaron tasas más elevadas de respuesta (54,5%) que las personas con fibrosis avanzada (50%).

Las tasas de interrupciones por efectos secundarios fueron bajas. En general, la terapia triple basada en boceprevir, IFN-PEG y RBV mostró resultados similares a los observados en personas mono infectadas.

9. Combinaciones de fármacos en pacientes mono infectados pre- y postrasplantados

Cápsula 28: Prevenir la recurrencia de la hepatitis C tras un trasplante hepático

Las personas con hepatitis C que se someten a un trasplante de hígado experimentan de forma general una reinfección por este virus hepático, lo que podría provocar la fibrosis o cirrosis del nuevo órgano, la necesidad de un nuevo trasplante o incluso podría ocasionar la muerte. Dado que las personas trasplantadas toleran mal la combinación basada en interferón pegilado y ribavirina (IFN-PEG y RBV) y la respuesta a dicha terapia es baja, se requieren nuevas estrategias para tratar la hepatitis C en estos pacientes.



Una de estas estrategias consistiría en tratar la hepatitis C con los nuevos fármacos orales antes del trasplante para evitar así la reinfección en el nuevo hígado trasplantado. Un ensayo que ha evaluado el uso de sofosbuvir y ribavirina en personas mono infectadas por hepatitis C que estaban esperando un trasplante de hígado ha mostrado que dicha terapia previno la recurrencia del VHC en la mayoría de pacientes (64%) que tenían carga viral indetectable en el momento del trasplante.

Según los investigadores, el factor más importante que pronostica la no recurrencia de la hepatitis C después del trasplante es el número de días consecutivos que la carga viral del VHC se mantiene indetectable antes del trasplante.

En el estudio, la disminución de la viremia del VHC de las personas que tomaron sofosbuvir y ribavirina fue rápida y similar a la observada en otros grupos de pacientes que han recibido la misma combinación en ensayos clínicos.

El régimen fue en general seguro y bien tolerado; la fatiga, la anemia y el dolor de cabeza fueron los efectos secundarios más habituales.



Cápsula 29: Es posible tratar la hepatitis C en pacientes trasplantados con una combinación de antivirales orales sin interferón pegilado

Una combinación de sofosbuvir y ribavirina se muestra eficaz y segura en el tratamiento de la hepatitis C en personas que han recibido un trasplante de hígado y han sufrido una recurrencia del VHC. Dicho régimen se administró durante 24 semanas a un grupo de 40 pacientes trasplantados, en su mayoría portadores del genotipo 1 del VHC (uno de los más difíciles de tratar), con fibrosis avanzada, que se habían sometido en el pasado a un tratamiento contra la hepatitis C y que estaban tomando medicación inmunosupresora –para evitar el rechazo del órgano–. Uno de los retos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C en este tipo de pacientes son las potenciales interacciones farmacológicas entre los antivirales y los medicamentos inmunosupresores.

Aunque el objetivo del estudio es determinar la tasa de pacientes con carga viral indetectable a la semana 12 (o respuesta virológica sostenida a la semana 12, lo que equivale a la curación de la hepatitis C), los resultados preliminares muestran que en un 77% de los pacientes la carga viral continuaba indetectable cuatro semanas después de finalizar el tratamiento. Los pacientes respondieron de forma rápida al tratamiento y, a las cuatro semanas de iniciarlo, todos tenían carga viral indetectable.

La combinación de sofosbuvir y ribavirina se mostró segura y bien tolerada en esta grupo de pacientes trasplantados: no se produjeron rechazos ni interacciones entre los antivirales y los medicamentos inmunosupresores.



Cápsula 30: Resultados preliminares del uso compasivo que evalúa la combinación sofosbuvir y ribavirina, con o sin interferón pegilado en pacientes trasplantados

El uso compasivo de medicamentos en investigación es un procedimiento que permite el empleo de un fármaco antes de su autorización en personas que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o potencialmente mortal, y que no pueden ser tratados de manera satisfactoria con un medicamento autorizado.

El uso compasivo de sofosbuvir contempla la posibilidad de utilizar dicho fármaco para tratar la recurrencia de hepatitis C en pacientes trasplantados en combinación con ribavirina y con o sin interferón pegilado. Se han presentado los datos de 44 pacientes trasplantados con hepatitis C que recibieron dicha combinación. Entre los pacientes, algunos tenían hepatitis colestásica fibrosante; se trata de

una forma particularmente grave de hepatitis C recurrente caracterizada por un rápido y progresivo deterioro del nuevo órgano y con mal pronóstico a corto plazo.

En general, un 56% de los pacientes tratados con sofosbuvir/ribavirina con o sin interferón pegilado lograron respuesta virológica sostenida doce semanas después de finalizar el tratamiento: un 60% entre los que tomaron sofosbuvir/ribavirina y un 50% entre los que se administró sofosbuvir/ribavirina e interferón pegilado.

Un buen número de pacientes se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad hepática, por lo que se registró una tasa elevada de fallecimientos (25%).

Los pacientes pudieron tolerar bien el régimen y, a pesar de ser un grupo de pacientes muy enfermos, la combinación basada en sofosbuvir no supuso complicaciones añadidas.

Cápsula 31: Tratamientos basados en boceprevir o telaprevir tras el trasplante hepático

La reinfección del nuevo hígado tras el trasplante en personas con VHC es un factor que empeora su pronóstico. Por ello, es importante, en la medida de lo posible, erradicar el virus por medio de tratamiento.

Con este objetivo, un ensayo evaluó el uso de la terapia triple (formada por interferón pegilado y ribavirina [IFN-PEG y RBV] junto a boceprevir o telaprevir) tras un trasplante de hígado como consecuencia de la progresión del VHC.

Un total de 79 participantes provenientes de diecisiete hospitales europeos fueron incluidos en el estudio.

Todos ellos recibieron 48 semanas de tratamiento, aunque siguiendo tres posibles esquemas diferentes (dos de ellos incluían telaprevir y uno boceprevir al régimen estándar [IFN-PEG y RBV]).

Al final del tratamiento, el 60% de las personas que tomaron boceprevir y el 43% de aquellas que recibieron telaprevir tenían carga viral indetectable.

Las tasas de respuesta virológica sostenida a la semana 24 [RVS24] (porcentaje de participantes curados) fueron del 47% en el grupo con boceprevir y del 27% en el grupo con telaprevir.

Casi la mitad de los participantes experimentaron efectos adversos que les llevaron a tener que interrumpir la terapia. Entre los efectos adversos destacaron, por su frecuencia, la anemia y, por su intensidad, las infecciones.







Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt).