

Elbasvir más grazoprevir en la enfermedad renal crónica estadios 4-5. ¿Mantienen la respuesta viral sostenida y mejoran la calidad de vida y la seguridad?

Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londoño MC, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:585-94.

Análisis crítico: **María Adoración Martín-Gómez, Rebeca García Agudo^{2*}**

¹ Unidad de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

² Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

NefroPlus 2018;10(1):30-32

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado, triple ciego en la primera fase y abierto posteriormente en la fase diferida, en la que se administra el tratamiento farmacológico al grupo que había sido previamente control y había tomado placebo; por tanto, se consideró un estudio entrecruzado. Seguimiento durante 24 semanas. Evaluación basal de los pacientes en las semanas 2, 4 y cada 4 semanas hasta la semana 24. Registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT02092350.

■ Asignación

■ Aleatorización central mediante sistema de voz interactivo del tratamiento 1:1 y para la seguridad, estratificada binariamente, según presencia o no de diabetes y diálisis, en grupos de 4.

■ Enmascaramiento

■ Doble ciego.

■ Ámbito

■ Pacientes reclutados en 68 centros hospitalarios de 4 continentes (Estados Unidos, Canadá, Argentina, Australia, Corea del Sur, Israel, Estonia, Lituania, Países Bajos, Suecia, Francia y España).

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

■ Adultos de 18 a 65 años, con infección crónica (6 meses al menos) por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1, F0-4 mediante biopsia hepática, elastografía (FibroScan) o la combinación de una puntuación > 0,75 en el FibroTest junto con un índice de GOT/plaquetas > 2, en pacientes *naïve* o no respondedores a biterapia con interferón y ribavirina que tuvieran enfermedad

renal crónica (ERC) estadios 4-5, estuvieran o no en hemodiálisis, entre marzo y noviembre de 2014.

■ Criterios de exclusión

■ Cirrosis descompensada, diálisis peritoneal, coinfección por el virus de la hepatitis B o con el de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasia, drogodependencia, embarazadas o en lactancia, trasplante previo de médula ósea u órgano sólido (salvo riñón, córnea y pelo), enfermedad que requiera corticoterapia, hipertensión arterial no controlada, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular significativa en los 3 meses anteriores o enfermedad vascular periférica grave.

■ Intervención

■ Combinación de elbasvir (MK-8742) 50 mg vía oral más grazoprevir (MK-5172) 100 mg vía oral, ambos una vez al día durante 12 semanas. Los 328 pacientes cribados se dividieron en 3 grupos:

- *Grupo 1*: recibió el tratamiento, no enmascarado, para análisis farmacocinético (n = 11).
- *Grupos 2 y 3*: se aleatorizaron a doble ciego para tratamiento farmacológico inmediato; el grupo 2 (n = 111) recibió el fármaco, mientras que el grupo 3 (n = 113) tomó placebo y posteriormente, tras 4 semanas de lavado, recibió el tratamiento farmacológico en fase abierta.

■ Variables de resultado

■ Son todas variables de resultado secundarias del estudio C-SURFER, incluyendo:

- Respuesta viral sostenida (RVS) a las 12 semanas en el grupo diferido (grupo 3) y RVS a las 12 semanas uniendo los grupos 1, 2 y 3, así como calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mediante SF-36, versión 2 (comparación grupo 2 frente a 3, placebo).

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- Parámetros de seguridad del grupo 3, medidas como Tier 1: nivel de transaminasas, y Tier 2: eventos adversos y cambios en la función renal.
- Aparición de resistencias virológicas (NS5A).
- Farmacocinética.

■ Estadística

Estudio de superioridad (45%) en términos de eficacia, intervalo de confianza (IC) del 95%, método Clopper-Pearson (SAS, versión 9.3); los resultados sobre CVRS se basaron en la clasificación de Cohen, y los resultados de seguridad Tier 1, en el método estratificado de Miettinen y Nurminen, con un IC del 95%. El

análisis se realizó mediante intención de tratar en pacientes que habían recibido al menos una dosis del fármaco (*Full Analysis Set*, FAS) o por protocolo (*modified Full Analysis Set*, mFAS).

■ Promoción

El ensayo fue financiado por el laboratorio Merck Sharp & Dohme Corp., que también participó en el diseño del ensayo, recogida de datos, análisis estadístico, escritura y revisión. Todos los autores tenían acceso a los datos y análisis y aprobaron el manuscrito final, con sus declaraciones de intereses respectivas.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Edad media de 55 años, predominio de varones (73%), homogéneos en raza (el 46%, caucásicos, el 46%, afroamericanos), el 30%, diabéticos, predominio de diálisis (76%). La mitad presentaba genotipo 1a y la otra mitad, 1b, similar en ambos grupos salvo en el de farmacocinética, que solo disponía de un paciente con genotipo 1b. Un 80% era *naïve*, un 70%, con F0-2, un 6%, cirrótico y ninguno en el grupo de farmacocinética (segundo y último, dato este último que permite inferir la heterogeneidad del grupo 1 con respecto al resto), un 73%, con IL-28B no-CC.

Variable principal

Por intención de tratar se analizaron 11 pacientes del grupo 1, 111 del grupo 2 y 113 del grupo 3 en la fase de placebo y 102 en la fase de tratamiento diferido. Por protocolo, 116 pacientes de los grupos 1 y 2 completaron el tratamiento (11 y 106, respectivamente), 107 del grupo 3 en la fase de placebo y 99 en la fase de tratamiento diferido.

- RVS en la semana 12: uniendo los grupos 1, 2 y 3, 212/215 pacientes (98,6%) alcanzaron el objetivo principal (tabla 2 en Bruchfeld et al, 2016). En el grupo diferido (3), un 95% en el análisis por intención de tratar y un 98% en el de protocolo alcanzó esta misma variable de resultado. Los 12 pacientes cirróticos se incluyeron en estos respondedores. Se realizó también un análisis de los subgrupos y no se hallaron diferencias de los diabéticos frente a los no diabéticos y los pacientes con o sin diálisis.
- RVS en la semana 24: un 97% (111/114) del grupo 1+2 y un 98% (97/98) del grupo 3 diferido alcanzaron este *end-point* en el análisis por protocolo.
- Resistencias: 3 pacientes recayeron, incluyendo 2 con genotipo 1a que tenían NS5A RAS en el análisis basal, lo que constituyó la variable más importante de respuesta al tratamiento.
- CVRS: no hubo cambios significativos en esta escala en ninguno de los 3 grupos al comparar el estado basal con el de las semanas 12 y 24, y tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos 1+2 y el 3 de placebo.

Seguridad (tabla 3 en Bruchfeld et al, 2016)

No se encontraron diferencias significativas en eventos adversos entre los grupos 1+2 y 3 diferido (el 76 frente al 60%) ni tampoco en el aumento escaso de transaminasas que se objetivó (< 6%). La bilirrubina aumentó en un solo paciente y la fosfatasa alcalina, en el 38 y el 23% de los pacientes de los grupos 1+2 y 3 diferido, respectivamente, sin hallarse tampoco diferencias significativas.

Farmacocinética

No se encontraron diferencias significativas entre los estadios de ERC (con o sin diálisis).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con dosis fijas de elbasvir más grazoprevir en pacientes con ERC 4-5 es eficaz y seguro, y su aceptación es muy alta por parte de los pacientes. Los sujetos con más riesgo de recaída son los infectados por el genotipo 1 NS5A RAS.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

La hepatitis C y las limitaciones de su tratamiento en los pacientes con ERC han supuesto un importante y duradero problema de salud para los servicios de nefrología, tanto a nivel clínico como de tratamiento renal sustitutivo, ya que, hasta hace apenas 10 años, solo se disponía de interferón +/- rivabirina¹. Posteriormente surgieron los inhibidores de la proteasa de primera generación (boceprevir, telaprevir), pero suponían numerosos efectos secundarios añadidos a la biterapia. El considerable número de pacientes con ERC e infección crónica por el VHC, un 5,6% en las unidades de hemodiálisis de España², hacía necesario un tratamiento antiviral más eficaz y seguro, que no llegaría hasta 2012. Por primera vez, los pacientes renales fueron incluidos en los ensayos clínicos respectivos, lo que aceleró su acceso a los nuevos inhibidores de la proteasa de segunda generación. Aun así, se hizo preciso el uso de sofosbuvir fuera de ficha técnica en individuos con una tasa de filtrado glomerular estimado < 30 ml/min. Simpreprevir y daclatasvir, con excreción prácticamente fecal, tampoco estaban exentos de efectos secundarios y su elevado precio limitó su uso. Con la llegada de la combinación ombistavir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir para el genotipo 1b sin cirrosis, el estudio RUBY I abrió una gran puerta para tratar a los pacientes con ERC estadios 4-5 sin rivabirina, en diálisis o no; la complejidad radicó en las múltiples interacciones. Con el ensayo C-SURFER se ha sido testigo de la alta eficacia de los nuevos antivirales directos con casi apenas eventos adversos, lo que ha desatado la esperanza de poder erradicar el VHC en las unidades de ERC avanzada, diálisis y trasplante.

En este trabajo añadido al estudio C-SURFER, coincidimos con los autores en confirmar, con elevado nivel de evidencia, la eficacia de elbasvir y grazoprevir en población renal avanzada y diálisis, logrando la RVS hasta las 24 semanas y ampliando la muestra inicial, y también la seguridad, a corto y medio plazo.

En cuanto a la farmacocinética, la muestra de sujetos no es alta, pero no revela diferencias en los pacientes renales respecto a población no renal, y tampoco se observan diferencias en caucásicos frente a afroamericanos.

El nuevo reto parece que va a recaer en las resistencias a los inhibidores de la proteasa de segunda generación. Sofosbuvir es el fármaco con una mayor barrera genética. No se recomienda hacer panel de resistencias al VHC en todos los pacientes, salvo en los no respondedores a tratamientos con inhibidores de la proteasa de segunda generación, con el fin de planificar una nueva estrategia terapéutica y evitar los fármacos con resistencias cruzadas, como es el caso de los NS5A³.

Los inmunosupresores utilizados en el trasplante renal no interactúan de manera significativa con los nuevos antivirales directos, a excepción de la combinación de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir⁴.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Hepatitis C en ERC

Subespecialidad: Nefrología clínica

Palabras clave: Virus de la hepatitis C. Diálisis. Enfermedad renal crónica. Agentes antivirales directos. Elbasvir. Grazoprevir

NIVEL DE EVIDENCIA: 1+/alto (SIGN/GRADE)

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A-B/fuerte (SIGN/GRADE)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Martín-Gómez MA, Jordán-Madrid T, Pérez-Camacho I, Palacios-Gómez E, González-Oller C, Fernández-Martín J, et al. Experiencia del nefrólogo en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *Nefrología Suplemento Extraordinario*. 2013;4:38-44.
- García Agudo R, Aoufi Rabih S, Barril Cuadrado G; Grupo de Virus en Diálisis de la Sociedad Española de Nefrología. SHECTS multi-centre Spanish study: liver situation of patients with chronic hepatitis from HCV on renal replacement therapy with haemodialysis. *Nefrología*. 2013;33:188-95.
- Koutsoudakis G, Forns X, Pérez del Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:280-93.
- Aoufi-Rabih S, García-Agudo R, Londoño MC, Fraga-Fuentes MD, Barril-Cuadrado G; on behalf on the Spanish Association of the Liver and the Kidney (AEHR). Recommendations for the treatment of hepatitis C virus infection in chronic kidney disease: a position statement by the Spanish association of the liver and the kidney. *J Nephrol*. 2018;31:1-13.