

Efectividad de la triple terapia con telaprevir en la hepatitis C crónica en pacientes mono infectados y coinfectados

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;2:80-85

SANGRADOR PELLUZ C¹, SOLER COMPANY E¹, GARCÍA MUÑOZ S¹, MAIQUES LLÁCER FJ¹, FLORES CID J², MONZÓ RAUSELL M¹

1 Servicio de Farmacia

2 Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad del tratamiento con ribavirina, peginterferon alfa, y telaprevir para la hepatitis C (VHC) en pacientes mono infectados y coinfectados a la semana 12 tras la finalización del tratamiento.

Método: Estudio retrospectivo (enero 2012 -enero 2014) realizado en nuestro Departamento de Salud. Se incluyeron pacientes con VHC genotipo 1, mono infectados y coinfectados por VIH, que hubieran finalizado la triple terapia y dispusieran de resultado de carga viral (CV) a la semana 12 post-finalización de tratamiento, o aquellos en los que se hubiera suspendido el tratamiento por toxicidad o fracaso. La efectividad se evaluó como respuesta viral sostenida (RVS: CV RNA-VHC <15 UI/ml) evaluada a la semana 12 tras finalizar la triple terapia.

Resultados: Se incluyeron 75 pacientes. RVS a la semana 12: 50,6% curaciones, 38,7% fracasos, 8% suspensiones por toxicidad y 2,7% traslado de hospital. Pacientes que finalizaron el tratamiento (n=67), 41,8% eran coinfectados y 77,6% cirróticos. Se observó una mayor efectividad en pacientes <45 años, mujeres, *naive*, no cirróticos, y genotipo 1-b, aunque no resultó estadísticamente significativa. No se evidenciaron diferencias en RVS entre pacientes mono infectados y coinfectados por VIH (58,9% vs. 53,6% p=0,424). Se observó mayor efectividad en pacientes con CV inicial <800.000 UI/mL de manera estadísticamente significativa (85,7% vs. 49,1% p=0,013).

Conclusiones: Nuestros resultados de práctica clínica señalan un diferente perfil de efectividad respecto a las principales publicaciones, relacionado fundamentalmente con que nuestra población incluye gran variedad de pacientes. Los resultados obtenidos no muestran diferencias de efectividad entre pacientes mono infectados y coinfectados en nuestra población.

Palabras clave: Telaprevir, efectividad, triple terapia, coinfectados VIH, hepatitis C.

Correspondencia:

Cristina Sangrador Pelluz

Hospital Arnau de Vilanova

c/ San Clemente 12

46015 Valencia

Correo electrónico: sangrador_cri@gva.es

Effectiveness of triple therapy with telaprevir in chronic hepatitis C in monoinfected and coinfecting patients

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness of treatment with ribavirin, peginterferon alfa, and telaprevir for hepatitis C (HCV) in monoinfected and coinfecting patients at 12 weeks following completion of treatment.

Method: Retrospective study (January 2012-January 2014), performed in our Department of Health, of patients with HCV genotype 1, both monoinfected and coinfecting with HIV, who had completed the triple therapy and had viral load result (CV) at week 12 post-completion of treatment, or those patients who had been suspended by toxicity or failure. The effectiveness was evaluated as a sustained viral response (SVR CV HCV RNA <15 IU / ml) evaluated at 12 weeks after completion of triple therapy.

Results: 75 patients were included. SVR at week 12: 50.6% cures, failures 38.7%, 8% suspensions toxicity and 2.7% change of hospital. Patients who completed treatment (n=67), 41.8% and 77.6% were coinfecting cirrhotic. Greater effectiveness in patients <45 years, female, naive, non-cirrhotic, and genotype 1-b was observed, although not statistically significant. No differences in SVR between monoinfected and HIV coinfecting patients (58.9% vs 53.6% p =0.424) were demonstrated. Greater effectiveness was observed in patients with baseline VL <800,000 IU / mL significantly (85.7% vs 49.1% p=0.013).

Conclusions: Our clinical practice findings indicate a different profile of effectiveness against major publications, primarily related to our population includes many patients. The results show no difference in effectiveness between monoinfected and coinfecting patients in our population.

Key Words: Telaprevir, effectiveness, triple therapy, coinfecting patients, hepatitis C.

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud grave que afecta aproximadamente al 3% de la población mundial^{1,2} y que en el 85% de los casos se establece como una infección crónica³. La infección por genotipo 1 constituye la forma más común de VHC y representa el 75% de los infectados en nuestro país⁴. En cuanto a los pacientes portadores del VIH se estima que la prevalencia de VHC se sitúa entre un 45 y un 65%⁵.

La llegada de los antivirales de acción directa sobre el VHC, telaprevir y boceprevir, ha permitido superar el techo de la eficacia de la terapia convencional basada en la combinación de interferón pegilado y ribavirina^{6,7}. El

tratamiento con telaprevir ha sido evaluado en los ensayos clínicos fase III ADVANCE⁸ y REALICE⁹, en los que se describe respuesta viral sostenida (RVS) del 75% en los pacientes *naive* y de entre un 31%-84% en pacientes que habían fracasado a terapias previas¹⁰.

Las autoridades reguladoras consideran como medición válida del éxito de la triple terapia con telaprevir la RVS a la semana 24 post-tratamiento. Sin embargo, existen diversas publicaciones^{11,12} que señalan una concordancia igual o superior al 98% entre la RVS observada a las 12 semanas post-tratamiento y la evidenciada en la semana 24 tras la finalización del tratamiento, pudiendo considerar por tanto la semana 12 post-tratamiento como un punto válido para la evaluación de la efectividad de la triple terapia con telaprevir¹³.

Dado que la población coinfectada por VHC-VIH no ha sido incluida en los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación del telaprevir, en la actualidad se dispone de pocos datos relativos su efectividad en el contexto de la coinfección. Es por ello que la evaluación del éxito del tratamiento en este grupo de pacientes así como en los pacientes cirróticos, población poco representada en los ensayos pivotaes, resulta de especial interés en la actualidad.

El objetivo del estudio es evaluar la efectividad del tratamiento combinado con ribavirina, peginterferon alfa y telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes mono infectados y coinfectados a la semana 12 tras la finalización del tratamiento.

Material y método

Estudio observacional retrospectivo de dos años de duración (enero 2012 -enero 2014) realizado en nuestro Departamento de Salud que cubre a una población aproximada de 311.000 habitantes.

Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes adultos infectados por VHC genotipo 1, tanto mono infectados como coinfectados por VIH, que:

- hubieran finalizado el tratamiento completo con telaprevir, peginterferon y ribavirina y dispusieran de resultado de carga viral a la semana 12 post-finalización de tratamiento, o
- aquellos en los que se hubiera suspendido la triple terapia durante el periodo de estudio bien por toxicidad grave o por fracaso del tratamiento a lo largo del mismo.

A partir del programa informático Farmasyst® y de la revisión de las historias clínicas a través de Orion Clinic® se recogieron las variables necesarias para caracterizar a los pacientes, y aquellas referentes al tratamiento recibido.

Se recogieron las siguientes variables relacionadas con los pacientes: edad, sexo, genotipo del VHC, grado de fibrosis, tipo de paciente (*naive* o pretratados) y coinfección con VIH.

Respecto al tratamiento se recogieron: carga viral inicial previa al inicio de la triple terapia, carga viral en la semana 12 post-tratamiento, suspensiones de tratamiento y causas (toxicidad o fracaso durante la biterapia) y fracasos tras la finalización del tratamiento.

La efectividad se evaluó como respuesta viral sostenida (resultado de carga viral RNA-VHC inferior a 15 UI/ml) evaluada a la semana 12 tras finalizar de forma completa el tratamiento de triple terapia con telaprevir. En cuanto a los casos de fracaso del tratamiento, se analizó tanto la causa como el momento del tratamiento donde tuvo lugar.

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS® versión 15.0. Se realizó un análisis estadístico descriptivo, incluyendo medidas de tendencia central y dispersión, y frecuencias absolutas y relativas. En cuanto al análisis comparativo, se empleó el test Chi-cuadrado para comparar en función de una variable categórica.

Resultados

Se incluyeron un total de 75 pacientes. Por intención de tratar los resultados de efectividad evaluados como RVS a las 12 semanas fueron: 50,6% curaciones, 38,7% fracasos de tratamiento, 8% suspensiones de tratamiento por toxicidad y 2,7% de pacientes sin seguimiento por traslado de hospital.

Para el análisis más detallado de la efectividad del tratamiento se excluyeron ocho pacientes: seis por suspensión del tratamiento por toxicidad y dos por traslado a la unidad de trasplante hepático del centro de referencia. Respecto a los 67 pacientes restantes que se incluyeron en el estudio, sus características generales se detallan en la tabla 1.

Los resultados de efectividad en función del grado de fibrosis o tipo de paciente se recogen en la tabla 2.

La diferencia de efectividad en función de las principales variables y factores pronósticos se detallan en la tabla 3.

El análisis de los fracasos de tratamiento se realizó en función del total de 73 pacientes, ya que se excluyeron los dos pacientes que fueron trasladados a otro hospital, y se detalla en la tabla 4.

Discusión

La distribución de nuestra población en cuanto al sexo, edad media y valor de carga viral inicial fue similar a la publicada en los ensayos clínicos^{8,9}, sin embargo, se observó una

prevalencia superior del genotipo 1b (61,2%) respecto a los estudios publicados (41-45%)^{8,9}. Además, la tasa de cirrosis hepática en nuestra población (77,6%) fue superior a la referida en los ensayos clínicos (6-27%)^{8,9}, hecho que podría deberse a que en nuestra población se incluyeron pacientes coinfectados con VIH, que requerían un grado de fibrosis igual o superior a F3 para iniciar el tratamiento con telaprevir de acuerdo a las normas de nuestra Comunidad Autónoma¹⁴.

En cuanto a la efectividad según el tipo de paciente nuestros resultados son inferiores a los publicados para pacientes *naive* (58,3% vs. 75%)⁸ y recaedores (58,3% vs. 83%)⁹, sin embargo se observan mejores tasas de respuesta en pacientes respondedores parciales (63,6% vs. 59%)⁹ y respondedores nulos (37,5% vs. 29%)⁹. Estas diferencias podrían explicarse debido al menor tamaño muestral, el mayor porcentaje de pacientes con grado de fibrosis avanzada F3-F4 (95,5%) y la inclusión de pacientes coinfectados con VIH. En cuanto al estudio CUPIC¹⁵ de práctica clínica realizado en pacientes cirróticos nuestro resultados son similares para pacientes recaedores (58,3% vs. 53%) y superiores en el caso de respondedores parciales (63,6% vs. 32%) y respondedores nulos (37,5% vs. 29%). De manera global, incluyendo pacientes *naive* y pretratados, la tasa de efectividad obtenida en nuestro estudio fue del 50,6%, dato que se sitúa por debajo del intervalo presentado por los ensayos clínicos (64%-75%)^{8,9} y superior al resultado obtenido en pacientes cirróticos en el estudio CUPIC (40%)¹⁵.

Respecto a las diferencias de efectividad en función de características de los pacientes se observó una mayor efectividad en pacientes con carga viral inicial RNA-VHC inferior a 800.000 UI/mL de manera estadísticamente significativa (85,7% vs. 49,1% p=0,013). Además, cabe destacar que no se evidenciaron diferencias en respuesta entre pacientes mono infectados y coinfectados por VIH (58,9% vs. 53,6% p=0,424). En cuanto al resto de variables com-

Tabla 1
Características generales de la población

Variable	Resultados
Número de pacientes incluidos en el estudio	67
Edad en años (media ± desviación)	51,6±7,9
Sexo (% hombres)	82,1%
Genotipo (% 1b)	61,2%
Tipo paciente (%)	
• <i>Naive</i>	35,8%
• Recaedor	35,8%
• Respondedor parcial	16,5%
• Respondedor nulo	1,9%
Grado de fibrosis (%)	
• F2	4,5%
• F3	17,9%
• F4 (cirróticos)	77,6%
Coinfectados VIH-VHC (%)	41,8%
RNA-VHC >800.000 UI/mL (%)	79,1%

Tabla 2
Efectividad según el grado de fibrosis y el tipo de paciente

Variable	Resultados de efectividad
Tipo paciente (%)	
• <i>Naive</i>	14/24 (58,3%)
• Recaedor	14/24 (58,3%)
• Respondedor parcial	7/11 (63,6%)
• Respondedor nulo	3/8 (37,5%)
Grado de fibrosis (%)	
• F2	2/3 (66,7%)
• F3	9/12 (75%)
• F4 (cirróticos)	27/52 (51,9%)

paradas no se demostraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, al igual que se señala en los ensayos clínicos^{8,9}, se observa una tendencia de mayor efectividad para pacientes menores de 45 años, mujeres, *naive*, no cirróticos, con genotipo 1-b.

Tabla 3
Diferencias de efectividad en función de las principales variables y factores pronósticos

Variables	Resultados	P valor
Sexo		
Efectividad hombres (%)	31/55 (56,4%)	0,581
Efectividad mujeres (%)	7/12 (58,3%)	
Edad		
Efectividad <45 años (%)	9/13 (69,2%)	0,243
Efectividad ≥45 años (%)	29/54 (53,7%)	
Infección		
Efectividad mono infectados (%)	23/39 (58,9%)	0,424
Efectividad coinfectados (%)	15/28 (53,6%)	
Tipo de paciente		
Efectividad <i>naive</i> (%)	14/24 (58,3%)	0,524
Efectividad pretratados (%)	24/43 (55,8%)	
Cirrosis		
Efectividad cirróticos (%)	27/52 (51,9%)	0,118
Efectividad no cirróticos (%)	11/15 (73,3%)	
Genotipo		
Efectividad genotipo 1b (%)	25/41 (60,9%)	0,264
Efectividad genotipo 1a (%)	13/26 (50%)	
Carga viral al inicio de tratamiento		
RNA-VHC ≥800.000 UI/mL (%)	26/53 (49,1%)	0,013
RNA-VHC <800.000 UI/mL (%)	12/14 (85,7%)	

Tabla 4
Análisis de los fracasos de tratamiento

Momento del fracaso terapéutico	Resultados
Por toxicidad del tratamiento con telaprevir	6/73 (8,2%)
En la semana 12 de tratamiento (regla de parada finalización con telaprevir)	2/73 (2,7%)
Durante la biterapia (de la semana 12 a la 48)	22/73 (30,1%)
Durante las 12 semanas posteriores a la finalización del tratamiento	5/73 (6,8%)

En cuanto al análisis de los fracasos de tratamiento, la prevalencia de suspensiones por toxicidad (8,2%) resultó inferior a la señalada por los principales ensayos clínicos (10%)^{8,9} y

el estudio CUPIC (14%)¹⁵, así como la tasa de recaídas en pacientes con carga viral negativa al final del tratamiento (6,8% vs. 9%)^{8,9}. Sin embargo, en cuanto a los fallos de tratamiento durante la biterapia nuestros resultados son superiores a los señalados por el estudio CUPIC (30,1% vs. 25,1%)¹⁵.

Si comparamos nuestros resultados frente a los señalados en otras publicaciones, es conveniente tener en cuenta que nuestra población difiere en que no es homogénea, ya que incluye a diferente tipo de pacientes (*naive* y pretratados), con un número importante de pacientes cirróticos y coinfectados con VIH.

Como limitaciones del estudio cabe señalar que la RVS empleada para la valoración de la efectividad en este trabajo no se ha determinado en la misma semana post-finalización del tratamiento que en el caso de los ensayos clínicos, ya que en éstos el objetivo principal era determinar la eficacia en la semana 24 tras la finalización de la terapia. Sin embargo, diversos autores señalan como válida la medida de la RVS en la semana 12 dado que se ha observado una diferencia menor o igual al 2% entre ambas semanas¹³.

En conclusión, nuestros resultados de práctica clínica señalan un diferente perfil de efectividad respecto a los principales ensayos y trabajos publicados, relacionado fundamentalmente con que nuestra población no es homogénea e incluye a gran variedad de pacientes con diferentes características y factores pronóstico. Además cabe destacar que

los resultados obtenidos no muestran diferencias en cuanto a efectividad de la triple terapia con telaprevir entre pacientes mono infectados y coinfectados en la población estudiada.

Bibliografía

1. World Health Organization Hepatitis C Fact Sheet 2012. (Consulta 15/10/2013). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
2. World Health Organization Hepatitis C. Weekly Epidemiological Record 1997;72:65-9.
3. Marrero-Álvarez P, Gil-Gómez I, Monte-Boquet E, Lorente-Fernández L, Poveda-Andrés JL. Estudio de utilización de boceprevir y telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica. Farm Hosp 2014;38:30-37.
4. Romero Gómez M, Lacalle Remigio JR. Tratamiento de la hepatitis crónica C por genotipos 2 y 3: revisión sistemática. Gastroenterología y hepatología 2006;2:139-45.
5. Castilla J y De la Fuente L. Trends in the number of human immunodeficiency virus infected persons and AIDS cases in Spain: 1980-1998]. Med Clin 2000;115:85-9.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001;358:958-65.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975-82.
8. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for Previously Untreated Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2011;364:2405-16.
9. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. N Engl J Med 2011;364:2417-28.
10. Ficha técnica de Incivo (Consulta 01/02/2014). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/docu-ment_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
11. Girón-González J, Márquez MJ, Márquez M, Corchado S, et al. La valoración de RNA del virus de la hepatitis C realizada a las 12 semanas de finalizar el tratamiento predice la respuesta virológica sostenida en enfermos con coinfección por VIH y VHC. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30(1):15-17.
12. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. Hepatology 2010;51:1122-6.
13. Luo D, Zeuzem S, Jacobson I, Sherman K, Adda N, Wright CI, et al. (April 2012). High Concordance between SVR12 and SVR24 in Patients Receiving Telaprevir plus Peginterferon and Ribavirin in Three Phase III Clinical Trials: ADVANCE, ILLUMINATE and REALIZE. Presented at the 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Barcelona, Spain.
14. Resolución del Secretario Autonómico de la Agencia Valenciana de Salud de declaración como MAISE de Telaprevir y Boceprevir y establecimiento de directrices y criterios clínicos de utilización en pacientes con hepatitis crónica C. Versión 3 (actualización 10/06/2013) (Consulta 14/02/2014). Disponible en: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/programa-paise>.
15. Fontaine H, Hezode C, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, de Ledinghen F, et al. SVR12 rates and safety of triple therapy including telaprevir or boceprevir in 485 cirrhotic non responders treated in the French Early Access Program (ANRS CO20-CUPIC). EASL 48th Annual Meeting (Consulta 27/02/2014). Disponible en: http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_16.htm.