



AYUDA EN LA DECISIÓN CLÍNICA

Lead-in en la triple terapia frente al virus de la hepatitis C ¿Es necesario o no?



Lead-in in triple therapy for hepatitis C virus. Is it necessary or not?

Alberto Lué y Miguel Ángel Simón Marco*

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 17 de abril de 2014; aceptado el 14 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 18 de junio de 2014

Introducción

Actualmente, el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 se basa en la asociación de interferón pegilado (Peg-IFN) y ribavirina junto a boceprevir o telaprevir, inhibidores de la proteasa NS3/NS4 de primera generación, la llamada triple terapia (TT)¹.

En España, las indicaciones en la utilización de estos 2 nuevos fármacos está restringida a grupos de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis hepática (F3/F4), salvo en algunas comunidades como Cataluña o la Comunidad Valenciana en las que se pueden tratar los pacientes con fibrosis moderada (F2).

En el caso de boceprevir, los esquemas de tratamiento aprobados en la ficha técnica prevén la utilización de una fase de *Lead-in* (LI) que consiste en administrar durante 4 semanas biterapia (BT) con Peg-IFN y ribavirina previa a la introducción del inhibidor de la proteasa (IP). En el caso del boceprevir esta fase está prevista desde los ensayos de registro, donde se sostenía la hipótesis que el LI incrementaría la eficacia de la TT, debido a que los pacientes llegaban con cargas virales más bajas al momento de la introducción del nuevo fármaco, evitando posibles resistencias. En el caso del telaprevir, la ficha técnica no contempla el uso

de LI, pero las recomendaciones de la agencia española del medicamento lo aconsejan en pacientes no respondedores a tratamientos previos con interferón y ribavirina con el objetivo de individuar los pacientes que tienen una elevada probabilidad de fracaso: aquellos en los que después del LI no presentan un descenso de al menos $1 \log_{10}$ de la carga viral².

Estas han sido hasta ahora las situaciones donde se ha utilizado el LI. Actualmente disponemos de datos en práctica clínica real que nos han permitido conocer en mayor profundidad cuales son los factores que predicen la respuesta, el fracaso y la tolerancia al tratamiento.

Por ejemplo, sabemos que en los pacientes en tratamiento con BT que presentan una carga viral indetectable en la semana 4, o sea una respuesta virológica rápida (RVR), la BT tiene la misma eficacia que la TT³, mientras que ya ha quedado demostrado que el LI no aumenta la eficacia de la TT en términos de respuesta viral sostenida (RVS)⁴.

Con los datos actuales ¿Es necesario el LI en el tratamiento con TT? ¿Son aún válidas las normas vigentes de uso del LI?

¿Lead-in sí?

Inicialmente, en los ensayos de registro de boceprevir, el LI se había diseñado para permitir a los pacientes llegar al momento de la introducción del nuevo fármaco con cargas virales más bajas, en la hipótesis de que los pacientes pudiesen alcanzar mayores tasas de RVS y menores tasas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(M.Á. Simón Marco\).](mailto:masimonmarco@gmail.com)

de rebote virológico, ejerciendo de alguna manera como un tratamiento adyuvante y reducir resistencias al IP al ser de barrera genética baja.

En análisis posteriores esta teoría no se ha confirmado. En el estudio de fase II SPRINT-1 que evaluaba la eficacia del tratamiento con boceprevir no se observaban diferencias en la RVS (65 vs. 66%) ni en las tasas de rebote virológico (4 vs. 9%). Sin embargo, los pacientes que habían recibido LI tenían una tasa más alta de RVR (62 vs. 38%)⁴, lo que permitía en un subgrupo de pacientes, los *naïve* no cirróticos, acortar la duración del tratamiento con boceprevir a 28 semanas. En el caso de telaprevir, los datos del ensayo de registro de fase III REALIZE, donde se asignaban los pacientes a 2 grupos, con o sin LI previo al IP, no observaron diferencias significativas en términos de RVS y rebote virológico, pero en los pacientes sin cirrosis y con recidiva previa que habían recibido LI, se observaba una mayor tasa de RVR (89 vs. 70%)⁵, lo que permite, según el esquema terapéutico de este fármaco, acortar el tratamiento a 24 semanas. Estos datos, aunque no corroboran la hipótesis inicial del LI como posible adyuvante a la TT, sugieren que este pueda tener utilidad en individuar pacientes que se pueden beneficiar de pautas cortas de tratamiento.

El LI puede ser de gran utilidad a la hora de identificar pacientes con escasas posibilidades de respuesta al tratamiento. En un subanálisis del ensayo de fase III REALIZE se observaba como los pacientes con recidiva y los no respondedores que presentaban una caída $< 1 \log_{10}$ de la carga viral presentaban menores tasas de RVS en el tratamiento con telaprevir (94 vs. 62% y 54 vs. 15%, respectivamente)⁶, estos resultados se confirmaron posteriormente también en boceprevir en los estudios SPRINT-1 y 2 y RESPOND-2⁷. Estos datos apoyan el uso del LI en los pacientes no respondedores y no sensibles a Peg-IFN donde la TT ha demostrado tener peores tasas de RVS ($\leq 15\%$). En estos pacientes, si no alcanzan una caída de al menos $1 \log_{10}$ de la carga viral al finalizar el LI, se debería suspender el tratamiento y no administrar el IP⁷.

La eficacia de la TT está limitada sobre todo por la elevada tasa de efectos adversos, que incluso pueden ser muy graves, como hemos podido aprender por los ensayos con datos de práctica clínica real. Actualmente, en nuestro medio, el uso de la TT está limitado a pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis. El ensayo CUPIC observó que hasta el 49% de los pacientes presentaba efectos adversos durante el tratamiento con TT. El efecto adverso más observado ha sido la anemia, que precisó tratamiento con eritropoyetina en casi el 56,1% de los pacientes y trasfusión en un 11,8%. Además, este estudio demostró que la trombocitopenia ($\leq 100.000 \text{ mm}^3$) y los niveles bajos de albúmina ($< 3,5 \text{ g/dl}$) fueron factores predictivos asociados a complicaciones graves y escasa probabilidad de RVS, por lo que los autores concluyen que se debe desaconsejar la TT en pacientes que presentan estas alteraciones analíticas⁸. En los pacientes cirróticos, quizás el LI pueda ser de utilidad de cara a valorar la tolerancia al tratamiento, permitiendo ajustes de la dosis en caso de efectos adversos hematológicos e introducir de forma precoz factores de crecimiento como EPO o G-CSF, o identificar de forma precoz a los pacientes que no tolerarían la introducción del IP. No obstante, actualmente no disponemos de datos suficientes para soportar esta hipótesis.

Por último, el LI puede ser útil para individuar pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento con BT. Sabemos que los pacientes que presentan una carga viral indetectable al finalizar el LI tienen el 90% de posibilidad de alcanzar la RVS³. No obstante, hacer LI a todos los pacientes para seleccionar posibles candidatos a la BT no parece ser una opción viable ni coste-efectiva⁹. De los datos actualmente publicados sabemos que menos del 10% de los pacientes con infección por genotipo 1 presenta una RVR con BT, por lo cual para seleccionarlos deberíamos tratar un número enorme de pacientes. Pero si limitamos el LI solo a los pacientes con genotipo CC de la IL28b y fibrosis hepática leve-moderada ($F \leq 2$), donde hasta el 30% de los pacientes presenta RVR, podríamos seleccionar un mayor número de candidatos a la BT¹⁰. Si añadimos a estos presupuestos una baja carga viral al comenzar el tratamiento (< 600.000) podemos además seleccionar pacientes que se pueden beneficiar de pautas cortas (24 semanas) de tratamiento con BT¹¹, mientras que en caso contrario los pacientes deberían ser tratados durante 48 semanas.

¿Lead-in no?

Hemos visto cuáles son las situaciones donde el LI ha demostrado ser útil ¿Con los datos de que disponemos se pueden definir también situaciones donde el LI, a pesar de estar previsto su utilización, carece de utilidad?

En el caso de boceprevir la realización del LI está prevista por la ficha técnica. Sin embargo, algunos autores⁹ se cuestionan si en los pacientes que sabemos que van a recibir pauta fija de tratamiento con este fármaco, como los pacientes no cirróticos con recidiva o respondedores parciales, el LI se podría obviar, dado que, como hemos visto, no va a aportar beneficios en términos de RVS o rebote virológico, ni permite acortar el tratamiento, pero no disponemos de ensayos clínicos diseñados con ese fin que soporten esta hipótesis^{9,12}.

Los detractores del LI argumentan una «complejidad» del tratamiento¹², sosteniendo que los pacientes que van a recibir TT necesitarán un seguimiento más estricto durante las primeras semanas con el tratamiento con el IP y al añadir el LI supondría alargar el tiempo durante el cual los pacientes van a necesitar un seguimiento más cercano en consulta y, por tanto, un aumento de la de la carga asistencial lo cual limitaría el acceso a los nuevos tratamientos, dado que permitiría tratar a un número menor de pacientes respecto a lo esperable¹². Otro aspecto a tener en cuenta es la opinión del paciente. En este caso, el paciente podría considerarse el inicio sin LI, al pensar que un inicio con fármacos «más potentes», podría satisfacer más sus expectativas, sobre todo si ya es un paciente «experimentado», frente a comenzar con un LI que utiliza la BT durante 4 semanas¹². También en este caso no disponemos de datos concluyentes que apoyen este supuesto.

En resumen, aún no disponemos de información precisa que nos permita definir los grupos donde el LI se pueda obviar, dado que no tenemos evidencias de los ensayos clínicos, sino solo en la opinión y en la experiencia de los expertos^{9,12,13}. Por ello, al no disponer de esta información y, excluyendo raras excepciones, hay que seguir utilizando

el LI en donde está previsto por la ficha técnica o cuando las guías de práctica clínica lo aconsejan.

Conclusiones

El LI quizás no sea necesario de cara a mejorar la eficacia de la TT, ni en todas las situaciones donde está previsto su uso, pero sí muy útil a la hora de individualizar diferentes subgrupos de pacientes, en particular:

1. Pacientes donde la BT tiene la misma posibilidad de éxito que la TT ($F \leq 2$ y genotipo CC de la IL28b).
2. Pacientes que se pueden beneficiar de pautas cortas de tratamiento o tratamientos guiados por la respuesta de la carga viral ($F \leq 2$ y genotipo CC de la IL28b con baja carga viral, no cirróticos *naïve* que van a recibir boceprevir o no cirróticos con recidiva que van a recibir telaprevir).
3. Pacientes donde la TT tiene grandes probabilidades de fracaso, sea por baja probabilidad de respuesta o presumiblemente escasa tolerancia (no respondedores, cirróticos).

Actualmente, el uso del LI se debería individualizar en cada paciente, independiente del IP, teniendo en cuenta estos supuestos, sin olvidar la voluntad del paciente. Probablemente, y para alivio de los clínicos, con la llegada de los nuevos fármacos antivirales este tema dejará de ser objeto de debate, dado que dispondremos de nuevas pautas de tratamiento libres de interferón, pangenotípicas y con tasas elevadas de RVS independientemente de la respuesta a tratamiento previos en pacientes experimentados.

Bibliografía

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60:392–420.
2. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes monoinfectados. En: Ministerio de Sanidad SSel-DdMdUH, editor. Informe de Utilidad Terapéutica UT/V1/280220122012. p. 1–7.
3. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:69–75.
4. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): An open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010;376:705–16.
5. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2417–28.
6. Foster GR, Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz EJ, Diago M, et al. Sustained virologic response rates with telaprevir by response after 4 weeks of lead-in therapy in patients with prior treatment failure. *J Hepatol.* 2013;58:488–94.
7. Bruno S, Mangia A. Futility of antiviral treatments for hepatitis C: An evolving concept entering the direct antiviral agents era. *Dig Liver Dis.* 2013;45:356–61.
8. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al., CUPIC Study Group. Effectiveness of Telaprevir or Boceprevir in Treatment-experienced Patients with HCV Genotype 1 Infection and Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2014. Pii:S0016-5085(14)00449-1.
9. Pascale A, Serfaty L. Triple therapy with first generation HCV protease inhibitors: Lead-in or no lead-in phase? *J Hepatol.* 2013;58:391–4.
10. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology.* 2010;139:120–9.
11. Aghemo A, Degasperi E, Colombo M. Directly acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: Unresolved topics from registration trials. *Dig Liver Dis.* 2013;45:1–7.
12. Foster GR, Serfaty LD. Triple combination treatment for chronic hepatitis C with protease inhibitors, pegylated interferon and ribavirin: “lead-in or no lead-in”? *Liver Int.* 2012;32 Suppl 1:S61–3.
13. Bruno S, Mangia A. Usefulness of Lead-In phase in determining risk/benefit of telaprevir treatment in patients with HCV cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;58:1259.