

Lead-in y semana 8 como herramientas de predicción de la respuesta al tratamiento con boceprevir: estudio retrospectivo de la práctica clínica real en España.

Javier Crespo¹, Marina Berenguer², Francisco Pérez³, Inmaculada Fernández⁴, Olga González⁵, Rafael Bárcena⁶, María Buti⁷, Jesús López⁸ y José Luis Calleja⁹

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio de Aparato Digestivo; ²Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Departamento de Aparato Digestivo; ³Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Departamento de Gastroenterología y Hepatología; ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre. Departamento de Hepatología; ⁵Hospital Arnau de Vilanova de Valencia. Servicio Digestivo; ⁶Hospital Universitario Ramón y Cajal. Departamento de Hepatología; ⁷Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Unidad de Hepatología; ⁸MSD España, Medical Affairs Department; ⁹Hospital Universitario Puerta de Hierro. Servicio Digestivo.

Introducción

Las primeras semanas del tratamiento triple contra el VHC basado en inhibidores de proteasa e interferón son un periodo crítico en el que se producen la mayoría de suspensiones de tratamiento por falta de respuesta virológica. Un mejor conocimiento de los factores basales del paciente y de su correlación con los puntos de decisión en el tratamiento con boceprevir (BOC) podrían ser de utilidad para conocer las posibilidades reales de éxito de la terapia.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo para describir el periodo de lead-in como herramienta de decisión clínica en pacientes con VHC genotipo 1 tratados con BOC en España en 2013. Se revisaron datos de las historias clínicas de 186 pacientes consecutivos distribuidos en 20 hospitales generales españoles. 171 pacientes cumplieron los criterios de inclusión/exclusión y fueron incluidos en el estudio.

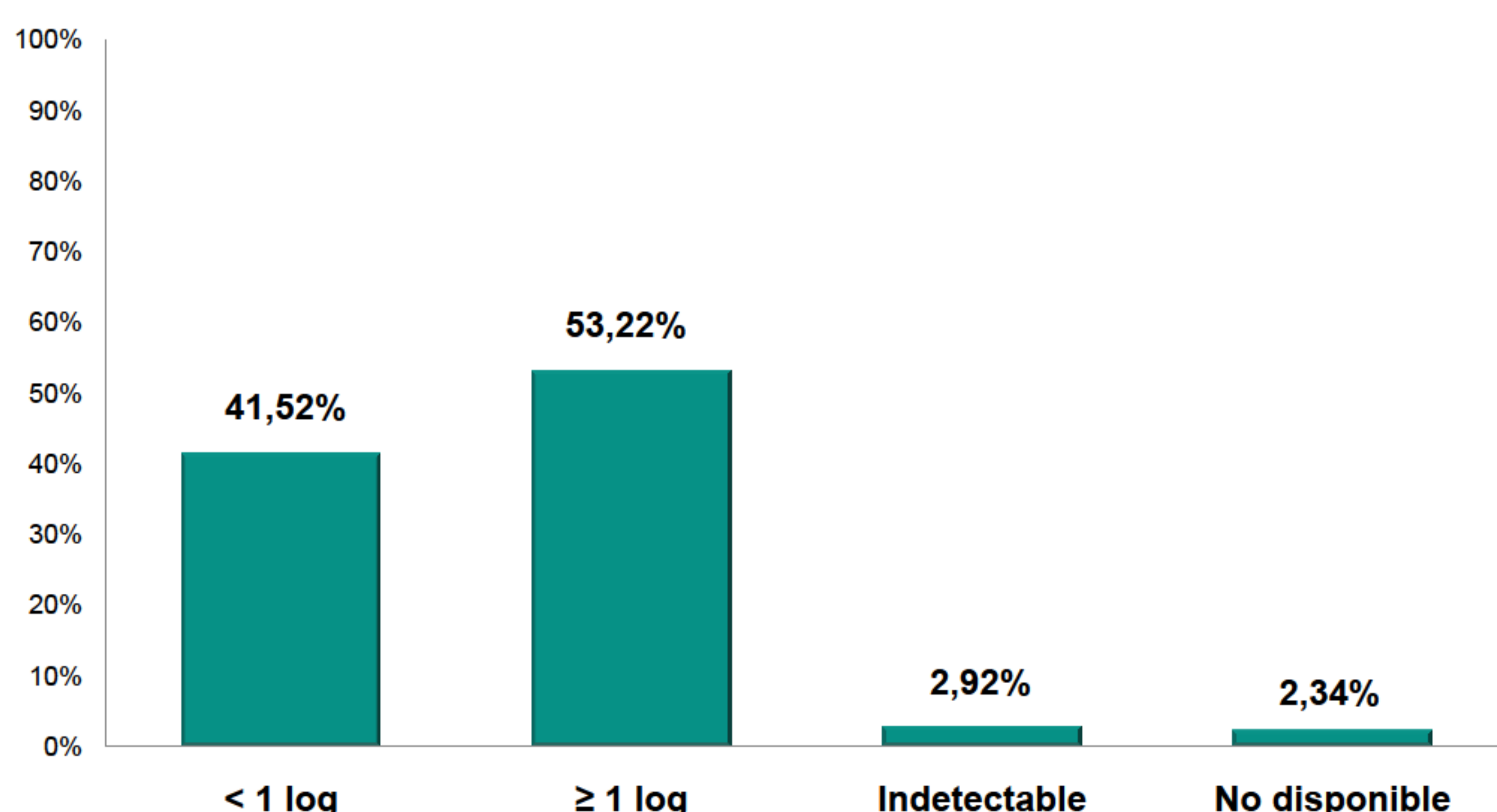
Tabla 1. Características basales de los pacientes

		Número de pacientes (N=171)	Porcentaje (%)
Sexo	Varones	114	71,7%
	Mujeres	45	28,3%
Raza	Blanca	167	97,7%
	Otra	0	0%
	No disponible	4	2,3%
Genotipo	1a	36	21,1%
	1b	124	72,5%
	1c	1	0,6%
	1a/b	2	1,2%
	1 no clasificado	8	4,7%
Tratamiento previo	No	45	26,3%
	Sí	126	73,7%
Tratamientos anteriores	Recidiva	41	24%
	Respuesta parcial	21	12,3%
	Respuesta nula	51	29,8%
	Rebote	5	2,9%
	Respuesta desconocida	8	4,7%
	Sin tratamiento previo	45	26,3%
Genotipo IL28B	CC	28	16,4%
	CT	84	49,1%
	TT	20	11,7%
	No disponible	39	22,8%
Fibrosis	F0-F1	13	7,6%
	F2	14	8,2%
	F3	50	29,2%
	F4	87	50,9%
	No disponible	7	4,1%
Varices esofágicas	Sí	33	19,3%
	No	136	79,5%
	No disponible	2	1,2%
Plaquetas y albúmina sérica basales	Plaquetas <100.000/mm ³ y albúmina < 35mg/dl	95	55,6%
	Plaquetas ≥100.000/mm ³ y albúmina ≥ 35mg/dl	37	21,6%

Resultados

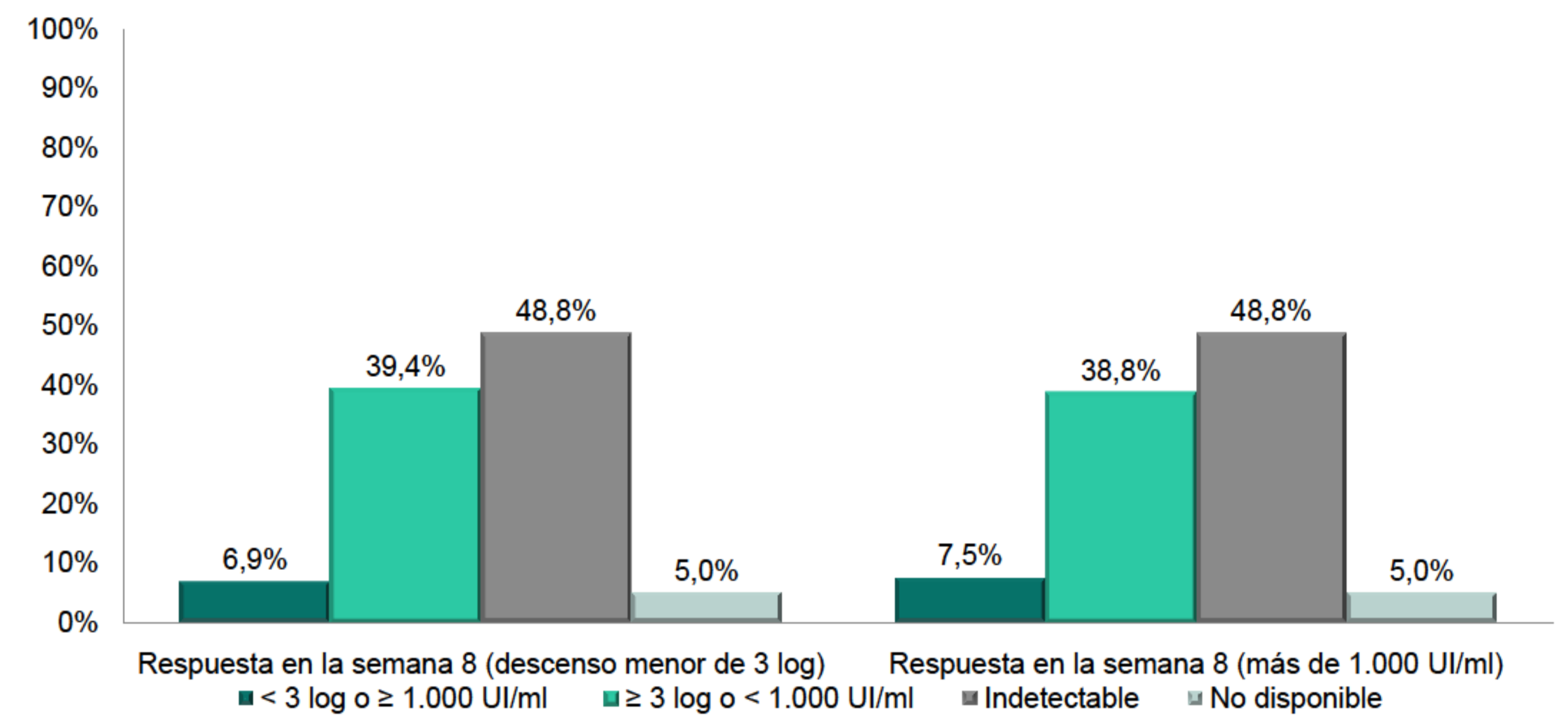
El 80% de los pacientes presentaban fibrosis F3/F4 y el 74% habían sido tratados previamente. Después del **lead-in**, el 54,5% de los pacientes mostraron una reducción mayor de 1 log; un porcentaje muy similar (52,5%) en el caso de aquellos F3/F4. La mayoría de los pacientes (94%) empezaron el tratamiento con BOC, a pesar incluso de haber presentado una mala respuesta al interferón. Las suspensiones del tratamiento en semana 4 se limitaron a pacientes cirróticos con respuesta nula previa.

Figura 1. Respuesta en la semana 4 de tratamiento (lead-in)



En la **semana 8 de tratamiento**, el 49% de los pacientes presentaban valores indetectables del virus. Los análisis por descenso de más de 3 log respecto a la carga viral basal y por carga viral superior 1000 UI/mL ofrecieron información muy similar: aproximadamente un 7% es candidato a suspender tratamiento en semana 8 por escasas probabilidades de éxito.

Figura 2. Respuesta en la semana 8.



En **semana 12**, un 9,7% de los pacientes presentó carga viral superior a 100 UI/ml, cumpliendo la regla de parada. De forma importante, la correlación entre las respuestas de las **semanas 8 y 12** fue muy alta (88%) sugiriendo que en la mayoría de pacientes puede anticiparse la regla de parada de semana 12 a la semana 8.

La **RVS** en análisis por ITT fue del 42,7%, ascendiendo al 45,6% si se tienen en cuenta sólo aquellos que recibieron BOC. Sin embargo hubo 37 pacientes con datos de RVS no disponibles en el momento del análisis. El 16% de los pacientes presentaron recidiva después de finalizar el tratamiento.

Algunos factores basales se relacionaron estadísticamente con respuesta virológica en el periodo de lead-in y podrían desempeñar una función importante en la decisión terapéutica: **genotipo IL28B** respuesta al tratamiento previo y el estadio de fibrosis.

Tabla 2. Modelo de respuesta en la semana 4. Tasas de respuesta virológica en la semana 4 según las características basales.

		Respuesta virológica (ST4)			
		> 1 log		< 1 log	
		Pacientes	%	Pacientes	%
Genotipo	1a	23	63,9%	13	36,1%
	1b	68	56,2%	53	43,8%
Tratados previamente*	No	33	75,0%	11	25,0%
	Sí	63	50,8%	61	49,2%
Respuesta al tratamiento**	Recidiva	29	74,4%	10	25,6%
	Parcial	11	52,4%	10	47,6%
	Nula	13	25,5%	38	74,5%
	Rebote	5	100,0%	0	0%
	Sin tratamiento previo	33	75,0%	11	25,0%
Fibrosis***	F0-1	6	66,7%	3	33,3%
	F2	10	76,9%	3	23,1%
	F3	23	63,9%	13	36,1%
	F4	32	48,5%	34	51,5%
	F0-3	39	67,2%	19	32,8%
	F4	32	48,5%	34	51,5%
Varices esofágicas	No	81	60,4%	53	39,6%
	Sí	14	43,8%	18	56,3%
Subtipo IL28b****	CC	21	80,8%	5	19,2%
	CT	42	50,0%	42	50,0%
	TT	9	45,0%	11	55,0%
Peginterferón	2a	64	58,2%	46	41,8%
	2b	32	55,2%	26	44,8%

*p = 0,05 **p = 0,001 respecto a los pacientes con respuesta nula ***p = 0,035 F0-3 frente a F4 ****p = 0,013 CC frente a CT y TT

Conclusiones

Este estudio muestra cómo se utilizaron el lead-in y otros factores de decisión en el tratamiento con BOC en la práctica clínica real en España. El lead-in se sirvió como factor de decisión clínica fundamentalmente en pacientes cirróticos no respondedores. Se detectó una alta correlación entre las reglas de parada en semanas 8 y 12.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los investigadores del estudio LEAD-IN, a los pacientes y sus familias. Clara Sánchez proporcionó asistencia en la elaboración de este póster. El estudio ha sido financiado por Merck Sharp & Dohme de España, subsidiaria de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

