



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de elbasvir y grazoprevir (Zepatier®) en hepatitis C crónica

IPT, 7/2017. V1

Fecha de publicación: 3 de febrero de 2017†

Pese a los recientes avances en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), ésta sigue constituyendo un importante problema de salud. En España, las cifras previas a la introducción de los nuevos tratamientos con antivirales de acción directa establecían una prevalencia de alrededor del 1% de la población, la mayoría por genotipo 1. Se calcula que solo un 40% de los infectados en nuestro país está diagnosticado y, de estos, solo el 50% recibe atención especializada. Nuevos casos de adquisición de la enfermedad siguen detectándose, sobre todo entre jóvenes y adictos a drogas por vía parenteral. Igualmente, asistimos a un fenómeno relativamente nuevo, como es el de la reinfección tras curación.

Sin tratamiento, la enfermedad evoluciona en un número significativo de casos a cirrosis y sus complicaciones (15-30%), como insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular y muerte. En la actualidad, la hepatitis C sigue siendo la principal causa de trasplante en nuestro medio.

La elección del tratamiento más adecuado para cada paciente, dependerá de la situación clínica del mismo, la presencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes, la evaluación del daño hepático y el genotipo/ subtipo viral. Así como de la eficiencia de las distintas opciones terapéuticas.

En la actualidad, las terapias de referencia para la hepatitis crónica C son los antivirales de acción directa (AAD). Hay 3 clases diferentes de AAD: los inhibidores de proteasa NS3/ 4A (simeprevir y paritaprevir), inhibidores de NS5A (daclatasvir, ledipasvir y ombitasvir) y los inhibidores de la polimerasa NS5B (sofosbuvir y dasabuvir). Todas estas nuevas moléculas se han estudiado en diversas combinaciones entre sí, con o sin ribavirina (RBV) y con distintas duraciones de tratamiento. En general, estas pautas muestran elevados porcentajes de respuesta viral sostenida (RVS), en la mayoría de los casos superiores al 90%, consistente tanto en los estudios como en práctica clínica real.

El objetivo del tratamiento es la RVS, la cual se asocia a importantes beneficios clínicos, histológicos y pronósticos para los pacientes. Los regímenes recientemente aprobados siguen presentando algunas limitaciones como son porcentajes de curación aún insuficientes en algunos subgrupos, necesidad en ocasiones de asociar ribavirina y/ o usar pautas más prolongadas de tratamiento, o su aplicabilidad en pacientes con insuficiencia renal, así como la eficacia de estos tratamientos en pacientes previamente tratados con pautas libres de interferón.

Por lo tanto, la introducción de nuevas opciones terapéuticas contribuye a mejorar nuestra capacidad de respuesta frente a esta enfermedad con el objetivo final de su erradicación completa.

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 19 de enero de 2017

ELBASVIR / GRAZOPREVR (ZEPATIER®)

Elbasvir y grazoprevir han sido autorizados para su uso en el tratamiento de los genotipos 1 y 4 de la hepatitis C, solos o en combinación con ribavirina (Tabla 1).

Tabla 1: Pautas posológicas recomendadas de ZEPATIER para el tratamiento de la infección por Hepatitis C crónica en pacientes con o sin cirrosis compensada (sólo Child-Pugh A)

Genotipo del VHC	Tratamiento y duración
1a	ZEPATIER durante 12 semanas Para minimizar el riesgo de fracaso al tratamiento, se debe considerar administrar ZEPATIER durante 16 semanas más ribavirina ^A en pacientes con concentración basal de ARN-VHC > 800.000 UI/ml y/o presencia de polimorfismos específicos en NS5A que causan una reducción en la actividad de elbasvir de al menos 5 veces (ver sección 5.1)
1b	ZEPATIER durante 12 semanas
4	ZEPATIER durante 12 semanas. Para minimizar el riesgo de fracaso al tratamiento, se debe considerar administrar ZEPATIER durante 16 semanas más ribavirina ^A en pacientes con concentración basal de ARN-VHC > 800.000 UI/ml (ver sección 5.1)

^A En los estudios clínicos, la dosis de ribavirina estaba basada en el peso (<66 kg = 800 mg/día, de 66 a 80 kg = 1.000 mg/día, de 81 a 105 kg = 1.200 mg/día, > 105 kg = 1.400 mg/día) dosis administradas con alimentos en dos tomas separadas.

Se presentan en comprimido único (Zepatier®) con una cantidad fija de elbasvir (50 mg) y grazoprevir (100 mg). La dosis recomendada es 1 comprimido una vez al día, tomado con o sin alimento.

Farmacología

Zepatier® combina dos antivirales con mecanismos de acción diferenciados y perfiles de resistencia no solapados, actuando contra diferentes puntos del ciclo replicativo de los genotipos 1 y 4 del VHC.

Elbasvir (EBV) es un inhibidor de la proteína NS5A, la cual resulta fundamental para la replicación del VHC. En modelos replicón presentó actividad variable frente a los genotipos 1-6.

Grazoprevir (GZR) es un inhibidor de la proteasa no estructural (NS) 3/ 4A, también fundamental en la replicación del VHC. En modelos replicón presentó actividad variable frente a genotipos 1-6.

Las concentraciones de GZR se incrementan en la insuficiencia hepática leve, moderada y grave, con Áreas Bajo la Curva (AUC) 1,66, 4,82 y 11,68, respectivamente. La farmacocinética de EBV no se modifica en la cirrosis. Este medicamento no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal ni en insuficiencia hepática (IH) leve, hemodiálisis ni diálisis peritoneal y está contraindicada su utilización en IH moderada o grave.

La eliminación de ambos medicamentos es, casi exclusivamente, en heces, con < 1% por vía renal, y su metabolismo se realiza, principalmente, a través de CYP3A. El uso concomitante con inductores de CYP3A y de gp-P está contraindicado. El uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A no está recomendado.

Las concentraciones plasmáticas de EBV+GZR no se modifican con medicamentos que aumentan el pH gástrico.

Eficacia

Los principales estudios de eficacia se resumen en la Tabla 2.

- MK5172-P035-V01 C-WORTHY (1,2) – Estudio de Fase II para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación EBV y GZR ± RBV en pacientes con hepatitis C crónica.
- MK5172-P047 C-SCAPE (3) – Estudio de Fase II, para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación EBV y GZR ± RBV en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 2, 4, 5 y 6 que no han recibido tratamiento previo.
- MK5172-P048-V01 C-SALVAGE (4,5) – Estudio de Fase II para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación EBV, GZR y RBV en pacientes con hepatitis C crónica previamente

tratados con un fármaco de acción antiviral directa (boceprevir, telaprevir o simeprevir + peg-interferón/ RBV).

- MK5172-P074-V01 C-SWIFT (6) – Estudio de Fase II para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación EBV y GZR con sofosbuvir (SOF) en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 y 3 que no han recibido tratamiento previo.
- MK5172-P052-V01 C-SURFER (7) – Estudio de Fase II/ III para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación EBV y GZR en pacientes con hepatitis C crónica e insuficiencia renal crónica.
- MK5172-P060-V01 C-EDGE TN (8) – Estudio de Fase III para evaluar la eficacia frente a un control histórico de simeprevir+PR (RVS12 73%) y la seguridad frente a placebo de la combinación EBV y GZR en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, 4, y 6 que no han recibido tratamiento previo. La media de edad fue de 53 años. El 50% presentó infección por genotipo 1a, el 42% 1b, 18 genotipo 4 y 10 por genotipo 6. El 66% de los pacientes tenían fibrosis F0-F2, el 12% F3 y un 22% F4.
- MK5172-P061-V01 C-EDGE CO-INFECTION (9) – Estudio abierto de Fase III para evaluar la eficacia frente a un control histórico de sofosbuvir+RBV (RVS12 70%) y la seguridad de la combinación EBV y GZR en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, 4 y 6 que no han recibido tratamiento previo y que están coinfectados con VIH. El 84% eran hombres y con una edad media de 49 años. El 16% presentaban cirrosis. Se incluyeron 144 pacientes con genotipo 1a, 44 pacientes con genotipo 1b, 28 con genotipo 4 y 2 con genotipo 6.
- MK5172-P068-V01 C-EDGE TE (10) – Estudio de Fase III de grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación EBV y GZR ± RBV en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, 4, y 6 previamente tratados con interferón pegilado y ribavirina (P/ R). Se incluyeron 227 GT1a, 150 GT1b u otros 1, 37 GT4 y 6 GT6. Los pacientes presentaron una edad media de 55-56 años, el 64% eran hombres mayoritariamente de raza blanca y el 5% presentaban coinfección por el VIH. El 35% presentaban cirrosis compensada.
- C-EDGE-H2H (11) – Estudio aleatorizado y controlado de fase III para evaluar la eficacia de EBV y GZR en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 y 4 frente a sofosbuvir, interferón pegilado y ribavirina.

Tabla 2: resumen de los estudios de eficacia

Fase	Estudio	Genotipo	Régimen	Población	Control	N
2	C-WORTHY 035	1,3	8,12 ó 18 sem±RBV ¹	Naive y PR ² RN ⁶ (±cirrosis), VIH naive no cirróticos	No	573
2	C-SCAPE 047	2,4-6	G2: GZR ² +EBV ³ +RBV; GZR+RBV G4-6: 12 sem±RBV	Naive no cirróticos	No	98
2	C-SALVAGE 048	1	12 sem+RBV	Fracaso PR+AAD ⁷ (±cirrosis)	No	79
2/3	C-SURFER 052	1	12 sem (-RBV)	ERC estadios 4,5 incluyendo diálisis	Placebo ⁸	235 ⁹
3	C-EDGE TN 060	1,4,6	12 sem (-RBV)	Naive (±cirrosis)	Placebo ⁸	421 ¹⁰
3	COINFECTION 061	1,4,6	12 sem (-RBV)	VIH naive (±cirrosis)	No	218
3	C-EDGE TE 068	1,4,6	12 ó 16 sem±RBV	Fracaso PR (±cirrosis±VIH)	No	420
3	C-EDGE H2H	1,4	EBV ³ +GZR ² 12 sem vs. SOF ⁴ +PR ⁵ 12 sem	Naive 75 %, cirrosis 17 %	Sí	257

1.- RBV: ribavirina. 2.- GZR: grazoprevir. 3.- EBV: elbasvir. 4.- SOF: sofosbuvir. 5.- PR: peginterferón y ribavirina. 6.- RN: respondedor nulo. 7.- AAD: antivirales de acción directa (boceprevir, telaprevir o simeprevir). 8.- el grupo placebo fue tratado de forma retardada. 9.- incluyendo 113 tratamientos retardados. 10.- incluyendo 105 tratamientos retardados.

En general, en todos ellos: RBV se ajustó según peso (dosis en Tabla 1); el tratamiento se suspendió en los pacientes con viremia > 25 UI/ml (estudios Fase II) o > 15 UI/ml (estudios Fase III) en la 4ª semana; los polimorfismos en NS3 y NS5 se detectaron, principalmente, mediante secuenciación poblacional (límite de detección < 25%); la cirrosis se confirmó mediante biopsia hepática o Fibroscan® en el año previo o Fibrotest/ APRI; se excluyeron los pacientes con cirrosis clínicamente descompensada o Índice Child-Pugh > 6. El objetivo de eficacia fue la RVS en la semana 12 (RVS12), definida como ARN VHC < 25 UI/ml tras 12 semanas de la finalización del tratamiento (excepto en C-WORTHY y C-SCAPE en los que se utilizó el límite de 25 UI/ml) y se determinó mediante Roche COBAS Taqman HCV test v2.0. Se han reportado los resultados en la semana 24 (RVS24) de la mayoría de los estudios.

Genotipo 1a

Los resultados para genotipo 1a se recogen de los estudios C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-SURFER y C-WORTHY (1, 2,7- 10).

Las tasas de RVS12 fueron muy elevadas tanto con EBV+GZR sin RBV durante 12 semanas (480/ 506: 94,8%) como con la pauta de 16/ 18 semanas con RBV (96/ 96: 100%), y similares tanto en pacientes cirróticos y no cirróticos (Tablas 3 y 4). Igualmente, las tasas de recaída fueron similares en la pauta de EBV/ GZR sin RBV durante 12 semanas en cirróticos y no cirróticos (4,8% en no cirróticos y 3,7% en cirróticos) y constituyeron la mayoría de las no respuestas. En la pauta EBV/ GZR+RBV 16/ 18 semanas la tasa de recaídas fue del 0%.

Tabla 3: RVS12 en pacientes no cirróticos G1a (naive y pretratados) con diversos regímenes y según subgrupos¹

Subgrupo	EBV+GZR x12 sem			EBV+GZR+RBV x12 sem			EBV+GZR x16-18 sem			EBV+GZR+RBV x16-18 sem		
	N	%	IC ²	N	%	IC	N	%	IC	N	%	IC
Total	397	94,7	92,5-96,4	129	96,1	92-98,5	41	92,7	82,2-98	44	100	93,4-100
Viremia basal												
≤800.000 UI/mL	117	99,1	96-100	28	96,4	84,2-99,8	5	100	54,9-100	4	100	47,3-100
>800.000 UI/mL	280	92,9	89,8-95,2	101	96	91,2-98,6	36	91,7	79,9-97,7	40	100	92,8-100
Resistencias basales en NSSA												
Ausentes	373	97,6	95,8-98,7	121	98,3	94,9-99,7	37	100	92,2-100	41	100	93-100
Presentes	24	50	31,9-68,1	8	62,5	28,9-88,9	4	25	1,3-75,1	3	100	36,8-100

1.- no incluye sujetos que interrumpieran el estudio por motivos no virológicos. 2.- intervalo confianza 90% (Clopper-Pearson).

Tabla 4: RVS12 en pacientes cirróticos G1a (naive y pretratados) con diversos regímenes y según subgrupos¹

Subgrupo	EBV+GZR x12 sem			EBV+GZR+RBV x12 sem			EBV+GZR x16-18 sem			EBV+GZR+RBV x16-18 sem		
	N	%	IC ²	N	%	IC	N	%	IC	N	%	IC
Total	109	95,4	90,6-98,2	52	90,4	80,8-96,1	47	93,6	84,3-98,2	52	100	94,4-100
Viremia basal												
≤800.000 UI/mL	19	100	85,4-100	9	100	71,7-100	5	80	34,3-99	11	100	76,2-100
>800.000 UI/mL	90	94,4	88,7-97,8	43	88,4	77,1-95,3	42	95,2	85,8-99,2	41	100	93-100
Resistencias basales en NSSA												
Ausentes	102	98	94-99,7	46	100	93,7-100	44	95,5	86,4-99,2	48	100	94-100
Presentes	7	57,1	22,5-87,1	6	16,7	0,9-58,2	3	66,7	13,5-98,3	4	100	47,3-100

1.- no incluye sujetos que interrumpieran el estudio por motivos no virológicos. 2.- intervalo confianza 90% (Clopper-Pearson).

En el análisis multivariante (12), los 2 factores que influyeron en la probabilidad de alcanzar RVS fueron la presencia de variantes asociadas a resistencia (resistant- associated variants, RAVs) y la viremia basal, siendo el punto de corte elegido para ésta de 800.000 UI/ml. En el análisis multivariante, la presencia de polimorfismos en NSSA sólo mostró asociación a fracaso virológico en aquellos pacientes con viremia basal > 800.000 UI/ml. Entre todos los

pacientes con GT1a tratados con EBV+GZR durante 12 semanas (sin RBV) con ≤ 800.000 UI/ ml de viremia basal, 1 paciente no cirrótico no logró la RVS (116/ 117: 99,1%), obteniéndola 19/ 19 cirróticos (100%). Otros puntos de corte más elevados de viremia se asociaron también a altas tasas de RVS (Tabla 5). El análisis mediante curva ROC (receiver operating characteristic) muestra un punto de corte óptimo para la viremia basal de 1.170.000 UI/ ml, con un valor predictivo positivo para lograr la RVS del 98,9% y un valor predictivo negativo de 7,3% (307/ 331 pacientes [92,7%] con viremia $> 1.170.000$ UI/ ml lograron la RVS).

Tabla 5: RVS12 con EBV+GZR durante 12 semanas en pacientes G1a, cirróticos y no cirróticos, según diversos puntos de corte de viremia basal (naive y pretratados)

	EBV+GZR x12 semanas		
	N	%	IC ¹
Viremia basal (UI/mL)			
≤ 800.000	136	99,3	96,6-100
> 800.000	370	93,2	90,7-95,3
$\leq 2.000.000$	266	95,9	93,3-97,7
$> 2.000.000$	240	93,8	90,5-96,1
$\leq 6.000.000$	433	95,2	93,1-96,7
$> 6.000.000$	73	93,2	86,1-97,3
$\leq 10.000.000$	470	95,1	93,1-96,6
$> 10.000.000$	36	91,7	79,9-97,7

1.- intervalo confianza 90% (Clopper-Pearson).

El análisis de regresión logística (12) muestra una interacción entre ambos factores (Tabla 6), de manera que la viremia > 800.000 UI/ ml sólo influía en la tasa de RVS si existían RAVs en NS5A que confirieran un factor de resistencia (que suponen reducción o pérdida de la actividad in vitro) ≥ 5 . Esto sólo ocurría en el 5,3% y 7,8% de los pacientes naive y pretratados del análisis combinado de eficacia, respectivamente.

Tabla 6: RVS12 según viremia y RAVs basales (análisis de regresión logística) en pacientes naive G1a

	Viremia basal	
	≤ 800.000 UI/mL	> 800.000 UI/mL
RAVs basales NS5A presentes ¹	51/51 (100%)	97/115 (84,3%)
RAVs basales NS5A ausentes	84/85 (98,8%)	237/241 (98,3%)

1.- RAVs que confieran una reducción de actividad de EBV ≥ 5 veces.

Este mismo análisis indica que la tasa de RVS en los pacientes naive tratados con EBV+GZR sin RBV durante 12 semanas no se ve influida por: presencia de cirrosis (RVS12 95% en no cirróticos, 98% en cirróticos), coinfección VIH o la existencia de RAVs en NS3A (RVS12 92,2% en pacientes con RAVs NS3A+/ NS5A+, 99,3% en NS3A+/ NS5A-). En los pacientes previamente tratados sí se observa influencia en las tasas de RVS en: varones, y/ o con existencia de RAVs basales en NS5A. Estos factores negativos sólo afectaban a los tratados con EBV+GZR durante 12 semanas, siendo revertido su efecto con EBV+GZR+RBV durante 16/ 18 semanas (RVS12 100%).

Genotipo 1b

Los resultados para genotipo 1b se recogen de los estudios C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE and C-WORTHY y C-SURFER (1, 2,7- 10).

La tasa de RVS (Tabla 7) fue muy elevada con la pauta EBV+GZR durante 12 semanas en el total de pacientes (295/ 299: 98,6%), independientemente del estadio de cirrosis (66/66: 100%) o no cirrosis (229/233: 98,3%). La pauta EBV+GZR+RBV durante 16/ 18 semanas logró un 100% de RVS (58/ 58), incluyendo 21 cirróticos.

Tabla 7: RVS12 con EBV+GZR durante 12 semanas en pacientes G1b, cirróticos y no cirróticos (naive y pretratados) según subgrupos

	EBV+GZR x12 semanas					
	Sin cirrosis			Con cirrosis		
	N	%	IC ¹	N	%	IC
Total	233	98,3	96,1-99,4	66	100	95,6-100
Viremia basal (UI/mL)						
≤ 800.000 UI/mL	87	98,9	94,7-99,9	20	100	86,1-100
> 800.000 UI/mL	146	97,9	94,8-99,4	46	100	93,7-100
RAVs basales NS5A²						
Ausentes	191	99,5	97,5-100	57	100	94,9-100
Presentes	42	92,9	82,6-98	9	100	71,7-100

1.- intervalo confianza 90% (Clopper-Pearson). 2.- RAVs que confieran una reducción de actividad de EBV ≥ 5 veces.

En el análisis multivariado, tanto en pacientes naive como pretratados, ni viremia basal, RAVs en NS5A, cirrosis ni coinfección VIH influyeron en la RVS.

Genotipo 4

Los resultados de pacientes con genotipo 4 tratados con EBV+GZR±RBV se recogen de los estudios C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE and C-SCAPE (3,8- 10), y se resumen en la Tabla 8. Se incluyó un total de 74 pacientes infectados con VHC genotipo 4, en los que se observaron resultados similares a los de pacientes con genotipo 1a. No se dispone de datos en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 4 que están coinfectados con VIH.

Tabla 8: RVS12 en pacientes G4

Características basales	EBV+GZR x12 sem	EBV+GZR+RBV x16 sem
	RVS	
Total	94% (61/65)	100% (8/8)
Excluyendo fracasos no virológicos	96,8% (61/63)	100% (8/8)
Fracasos del tratamiento		
Escape intratratamiento	0% (0/65)	0% (0/8)
Recaída	3% (2/65)	0% (0/8)
No virológico	3% (2/65)	0% (0/8)
Según cirrosis (excluyendo fracasos no virológicos)		
Sin cirrosis	98,1% (51/52)	100% (4/4)
Cirrosis	90,9% (10/11)	100% (4/4)
Según viremia basal (excluyendo fracasos no virológicos)		
≤ 800.000 UI/mL	100% (27/27)	100% (3/3)
> 800.000 UI/mL	94,4% (34/36)	100% (5/5)
$\leq 2.000.000$ UI/mL	100% (43/43)	100% (6/6)
$> 2.000.000$ UI/mL	90% (18/20)	100% (2/2)
Según RAVs¹ (excluyendo fracasos no virológicos)		
Ausentes	94,8% (37/39)	100% (4/4)
Presentes	100% (24/24)	100% (4/4)

1.- RAVs que confieran una reducción de actividad de EBV ≥ 5 veces.

Otros estudios de interés

Pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados con un fármaco de acción antiviral directa

Estudio C-SALVAGE: 79 pacientes (30 GT1a y 49 GT1b) para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación EBV, GZR y RBV en pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados con un fármaco de acción antiviral directa (pacientes que habían fracasado a 4 semanas de tratamiento con BCV, TPV o SMV en combinación con PEG/ RBV). Estos pacientes fueron tratados con EBV+GZR durante 12 semanas, independientemente de la presencia o no de cirrosis. La tasa global de RVS24 fue 96,2% (76/ 79). De los 3 pacientes que fracasaron al tratamiento, todos presentaban mutaciones basales en NS3/ NS5a.

Pacientes con hemopatías crónicas

Estudio C-EDGE IBLD: 107 pacientes (47 G1a, 46 G1b, 2 G1, 12 G4; 24% cirróticos) con diversas hemopatías crónicas (drepanocitosis, β -talasemia, hemofilia A/B, enfermedad de von Willebrand) fueron tratados con EBV+GZR durante 12 semanas (52 pacientes más fueron tratados de forma diferida tras recibir placebo). Excluyendo un paciente con fracaso no virológico, la RVS global fue 94,3% (100/ 106; GT1a 91,5%, GT1b 97,8%, GT4 91,7%). De los 6 recaedores, 4 eran GT1a, ninguno era cirrótico, la viremia basal era $> 2.000.000$ UI/ ml en 5 (1.970.000 UI/ ml en el sexto) y 5 presentaban RAVs en NS5A. Ningún paciente experimentó un empeoramiento en su enfermedad de base que obligase a discontinuar el tratamiento.

Pacientes consumidores habituales de drogas

Estudio C-EDGE CO-STAR: 301 pacientes (GT1a 76%, GT1b 15%, GT4 6%, GT6 3%; 20% cirróticos) en tratamiento con agonistas de opiáceos (metadona y buprenorfina±naloxona) y consumidores habituales de drogas (anfetaminas, barbitúricos, benzodiacepinas, cannabis, cocaína, opiáceos, fenciclidina y propoxifeno) fueron tratados durante 12 semanas con EBV+GZR (100 de ellos de forma diferida tras placebo). 18 pacientes presentaron recaída hasta el seguimiento en semana 24 postratamiento, 6 de ellos por reinfección tras estudio filogenético. Asumiendo a estos 6 como respondedores, la RVS12 en el brazo de tratamiento no diferido fue de 94 %.

Poblaciones especiales

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

Estudio C-SURFER: 122 pacientes con enfermedad renal crónica estadios 4 y 5, incluyendo hemodializados, fueron tratados con EBV+GZR en dosis convencional diaria durante 12 semanas. Aproximadamente la mitad eran G1a con viremia > 800.000 UI/ ml, 6% cirróticos, 80% naïve. La RVS12 en el análisis modificado (excluyendo 6 pacientes con fracaso no virológico) fue 99,1% (115/ 116; 115/ 122 [94,2 %] en el análisis completo).

Seguridad

La seguridad de EBV/ GZR fue evaluada mediante 3 estudios controlados con placebo y 7 estudios clínicos de fase 2 y 3 no controlados en pacientes con infección por hepatitis C crónica con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis).

En total, se ha recogido la experiencia de seguridad en 4397 pacientes tratados en estudios fase I-III.

Los estudios fase III (C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION y C-EDGE TE), muestran que el perfil de seguridad fue similar entre los grupos de tratamiento activo sin RBV y el de placebo en cuanto a la incidencia total de efectos adversos (EA) (70,1% -68,6%), los EA graves (2,3% -2,9%), los específicamente asociados a la medicación (36% -39%), la mortalidad (0,3% -0%) y las interrupciones del tratamiento (1% -1,9%).

En general, en el tratamiento de EBV/ GZR sin RBV, los efectos adversos más frecuentemente reportados ($> 10\%$) fueron fatiga y cefalea (12% y 11,5%, respectivamente). En las pautas que llevan asociadas RBV estos porcentajes se ven incrementados (24,7% y 16,3% respectivamente).

En los pacientes tratados con RBV, la incidencia de anemia, náuseas, fatiga, disnea y prurito fue mayor respecto a los tratados sin RBV, aunque la gran mayoría de las veces de intensidad leve o moderada.

En los pacientes tratados con pautas sin RBV no hubo diferencias entre los cirróticos y no cirróticos; sin embargo, los pacientes cirróticos tratados con RBV tuvieron mayor incidencia de EA que los no cirróticos, igualmente de intensidad leve o moderada.

Los pacientes tratados con EBV+GZR+RBV durante 16/18 semanas presentaron una incidencia levemente mayor de EA totales respecto a los tratados 12 semanas (90% frente a 80%, respectivamente), igualmente leves y sin diferencias entre cirróticos y no cirróticos.

Durante los estudios clínicos con EBV+GZR, con o sin ribavirina, con independencia de la duración del tratamiento, menos del 1% (13/ 1.690) de los pacientes experimentó elevaciones de ALT desde valores normales hasta superar 5 veces el LSN, generalmente en la semana 8 de tratamiento o posteriormente (momento de inicio medio de 10 semanas, intervalo de 6-12 semanas). Estas elevaciones tardías de ALT fueron habitualmente asintomáticas. La mayoría de las elevaciones tardías de ALT se resolvieron en el transcurso o a la finalización del tratamiento con ZEPATIER (ver sección 4.4 de la ficha técnica). La frecuencia de las elevaciones tardías de ALT fue mayor en pacientes con una concentración plasmática de grazoprevir más alta (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.2 de la ficha técnica). La incidencia de las elevaciones tardías de ALT no se vio afectada por la duración del tratamiento. La cirrosis no fue un factor de riesgo para las elevaciones tardías de ALT. Menos del 1% de los pacientes tratados con EBV+GZR, con o sin ribavirina, experimentaron elevaciones de ALT $> 2,5 - 5$ veces el LSN durante el tratamiento; no hubo interrupciones del tratamiento debido a estas elevaciones de ALT.

De los 39 efectos adversos graves (EAG) recogidos, sólo dolor abdominal e infección de orina se repitieron en más de 1 paciente. La incidencia de EAG fue similar entre la población general y cirrótica, VIH o tratados 16/18 semanas. Sólo 4 EAG se consideraron por los investigadores relacionados con la medicación de los ensayos: una paciente con dolor abdominal y accidente isquémico transitorio en las semanas 6 y 11, respectivamente, de tratamiento con EBV+GZR; otra paciente con dolor abdominal de causa indeterminada tratada con EBV+GZR durante 18 semanas; un paciente con astenia que inadvertidamente tomó durante 2 semanas doble dosis de EBV+GZR desapareciendo ésta tras corregir el error; y una paciente con anemia (Hb 10,9 g/ dl) por sobredosis de RBV (1000 mg/ d en lugar de 800 mg/ d) con resolución tras corrección. Estos 4 pacientes completaron el tratamiento programado.

Se han reportado 3 muertes, ninguna con placebo: un accidente de tráfico en el que el paciente no conducía, una hernia estrangulada y una muerte súbita. Este último caso aconteció en la 2ª semana post-tratamiento en un paciente con arritmia ventricular maligna y coronariopatía en la autopsia.

No existen datos de seguridad en niños, embarazadas, madres lactantes, trasplantados hepáticos, cirróticos descompensados ni coinfectados VHB/VHC.

Interacciones medicamentosas

En el perfil de interacciones de EBV/GZR debe tenerse en cuenta que los inhibidores moderados CYP3A aumentan la concentración de EBV y GZR (AUC) en un 20% y 30%, respectivamente.

Se recomienda ver la ficha técnica para una descripción detallada de las interacciones con otros medicamentos.

De manera general, el uso concomitante con inductores de CYP3A y de gp-P está contraindicado y con inhibidores potentes de CYP3A no está recomendado.

Debido al perfil de interacciones de EBV/GZR está contraindicado el uso concomitante con medicamentos inhibidores de la proteasa, algunos inhibidores no análogos de nucleósidos, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (efavirenz yetravirina) y algunas combinaciones a dosis fijas de antirretrovirales, todos ellos medicamentos empleados habitualmente en el tratamiento de la infección por VIH.

DISCUSIÓN

En la actualidad, a pesar de todos los regímenes recientemente aprobados, siguen existiendo algunas limitaciones en las alternativas terapéuticas disponibles. Existen determinados subgrupos de pacientes donde las tasas de curación siguen siendo insuficientes o donde es necesario asociar ribavirina y/ o usar pautas más prolongadas de tratamiento. Hasta este momento siguen siendo necesarios nuevos regímenes para tratar pacientes con insuficiencia renal grave o para incrementar las tasas de curación en pacientes que han fracasado con pautas libres de interferón.

El programa de desarrollo clínico de EBV/GZR dispone de ensayos clínicos fase II y fase III en pacientes infectados por genotipos 1a, 1b y 4 tanto naïve como pretratados con PR, pacientes con coinfección por VIH y pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 4 o 5. En los estudios se incluyeron pacientes con cirrosis compensada, quedando excluidos pacientes con Child Pugh > 6.

De forma general, cabe destacar que el programa clínico de EBV+GZR dispone de un importante número de ensayos clínicos que incluyen un gran número de pacientes. Asimismo, incluye ensayos clínicos con placebo como comparador, lo que permite una evaluación adecuada del perfil de seguridad. La eficacia de EBV+GZR se ha comparado con interferón pegilado+RBV+sofosbuvir (estudio C-EDGE-H2H). El resto de los estudios comparan la eficacia del tratamiento con la eficacia de controles históricos. Se dispone de un metanálisis en red (NMA) presentado por el laboratorio fabricante y evaluado de forma crítica por un *Evidence Review Group* (ERG) del NICE (13). En el documento, “*Elbasvir–grazoprevir for treating chronic hepatitis C. Technology appraisal guidance*” (14), publicado por dicha agencia, se concluye la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en las tasas de RVS12 alcanzada con elbasvir/ grazoprevir frente al resto de regímenes libres de PEG (ledipasvir/ sofosbuvir, ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir con dasabuvir, y daclatasvir/ sofosbuvir) en pacientes con genotipos 1 y 4, tanto naïve, como pretratados, e incluyendo pacientes con y sin cirrosis.

No existen estudios de comparación directa con otros AADs sin interferón. No existen estudios de combinación con (peg) interferón ni con otros antivirales de acción directa salvo con sofosbuvir (Estudio C-SWIFT).

Como pauta general de tratamiento, EBV+GZR sin RBV durante 12 semanas obtiene elevadas tasas de RVS (> 90%) en los genotipos (1 y 4) y pacientes estudiados (desde F0 hasta cirrosis compensada, naïve y no respondedores a interferón pegilado y ribavirina). Asociados a RBV durante 12 semanas logra > 95% de RVS en pacientes con fracaso previo a interferón pegilado+RBV+boceprevir o telaprevir o simeprevir. En pauta de 16/18 semanas con RBV obtiene un 100% de RVS en todos los escenarios estudiados. No obstante, en análisis posteriores se han identificado factores asociados a menor tasa de RVS en función del genotipo viral y que condicionan las recomendaciones de la pauta de tratamiento.

Genotipo 1a

En GT1a, la RVS con EBV+GZR durante 12 semanas es del 94,8%, similar a la de otras pautas actualmente disponibles. Los factores que más influyen negativamente en la probabilidad de curación son la existencia de RAVs basales del NS5A que confieran una reducción de más de 5 veces en la actividad de EBV y la viremia basal > 800.000 UI/ ml. El análisis estadístico demuestra que existe una interacción entre estos dos factores, de manera que la afectación de la RVS se produce en los pacientes que presentan, simultáneamente, viremia basal > 800.000 UI/ ml y RAVs. Los pacientes con carga viral > 800.000 UI/ ml sin RAVs obtuvieron tasas de RVS12 similares, por lo que podrían ser candidatos a recibir pautas de 12 semanas sin RBV. Sin embargo, en el momento actual, no resulta práctico establecer estrategias de tratamiento

según la existencia o no de RAVs basales en NS5A. No existen análisis comercializados y las diversas metodologías y su interpretación no están estandarizadas. La viremia basal parece un parámetro mucho más útil para establecer qué pacientes GT1a pueden ser tratados con EBV+GZR sin RBV durante 12 semanas con muy altas probabilidades de RVS, habiéndose aprobado un punto de corte de hasta 800.000 UI/ ml (RVS 99,3%; IC: 96,6-100%). Este punto de corte estaba predefinido en el plan de análisis estadístico y se seleccionó con objeto de salvaguardar tasas de RVS elevadas en el caso de que existan RAVs en los pacientes con GT1a (en estos pacientes se obtuvieron tasas de RVS12 del 100% (81/ 81). Sin embargo, otros puntos de corte de hasta 10.000.000 UI/ ml obtienen también elevadas RVS (95,1%; IC: 93,1-96,6) con un punto de corte óptimo en la curva ROC de 1.170.000 UI/ ml (RVS 93%). Por lo tanto, en pacientes con viremia basal > 800.000 UI/ ml, la ficha técnica indica que se puede considerar añadir RBV y prolongar el tratamiento a 16 semanas para reducir el riesgo de fracaso al tratamiento, aunque los datos indican también que hay pacientes con viremias más elevadas (de hasta 10.000.000 UI/ ml), donde se obtienen también tasas muy elevadas de curación con la pauta de 12 semanas sin RBV.

La cirrosis no influye en la RVS tras ajustarla a viremia y RAVs.

Genotipo 1b

En GT1b, la RVS con EBV+GZR durante 12 semanas es del 98,6%. No ha sido posible establecer factores que influyan en la probabilidad de curación. Específicamente, ni la viremia basal ni la existencia de RAVs basales lograron demostrarse como factores de peor respuesta.

Genotipo 4

En GT4, con 63 pacientes tratados, la RVS con EBV+GZR durante 12 semanas es del 96,8%, excluyendo los fracasos no virológicos. El punto de corte aprobado para la viremia basal es de 800.000 UI/ ml (RVS 100%; IC: 86,7-100), aunque viremias de hasta 2.000.000 UI/ ml siguen permitiendo curaciones del 100% con IC 91,6-100. La existencia de RAVs basales no parece influir en la RVS, con un 100% de curaciones en los 24 pacientes que las presentaban. Los pacientes con genotipo 4 apenas están representados en los ensayos clínicos con los nuevos antivirales. En general, se les ha supuesto un comportamiento similar al genotipo 1a en cuanto a las recomendaciones posológicas; sin embargo su comportamiento es más parecido al genotipo 1b y las recomendaciones posológicas podrían ser las mismas que las de este genotipo. Por ello, parece razonable tratar a todos los pacientes G4 con 12 semanas de EBV+GZR sin RBV.

En un grupo heterogéneo de pacientes con enfermedad renal avanzada, EBV+GZR 12 semanas logró una RVS del 99,1%. Una de las limitaciones del resto de alternativas en pautas libres de interferón, es la falta de información sobre eficacia y seguridad en este grupo de pacientes. Para otras combinaciones ya autorizadas, únicamente se disponen de datos limitados de dos ensayos clínicos fase III (RUBY-I y RUBY II) (15,16) en pacientes con enfermedad renal avanzada (estadios 4 y 5), incluidos pacientes en diálisis. El estudio RUBY-I, incluyó pacientes con HCC GT1 (20 pacientes sin cirrosis) y el estudio RUBY-II, 13 pacientes GT1a y 5 pacientes GT4. Los pacientes con GT1a de ambos estudios fueron tratados con dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir con o sin RBV durante 12 semanas y los pacientes con GT4 ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir sin RBV durante 12 semanas. En el estudio RUBY-I se alcanzó RVS en el 90% de pacientes (18/20). En el estudio RUBY-II, la tasa de RVS12 global fue de 94% (100% (13/13) para GT1a y 80% (4/5) para GT4). Ambos estudios presentaron un buen perfil de EA, aunque la utilización de RBV puede precisar reducciones de dosis o interrupción de la misma para el manejo de la anemia.

La inclusión de EBV+GZR en el tratamiento de la HCC nos ha permitido conocer la eficacia y seguridad en pacientes con ERC. Sin embargo, no aporta beneficios respecto a las alternativas disponibles en cuanto a la duración de tratamiento o la necesidad de añadir RBV en algunos grupos de pacientes.

Seguridad

EBV+GZR presenta un buen perfil de seguridad y una buena tolerancia, con interrupciones excepcionales del tratamiento debidas a acontecimientos adversos y una incidencia baja de acontecimientos adversos graves.

En general, su perfil es similar al del placebo, y la asociación con RBV confirió los bien conocidos efectos secundarios adicionales de este medicamento. No existen pacientes, incluyendo cirróticos o con enfermedad renal, que presenten un perfil específico de efectos secundarios.

CONCLUSIÓN

El régimen EBV+GZR puede considerarse una alternativa terapéutica a otras combinaciones de AAD, en pacientes con genotipo 1 y 4, tanto mono como coinfectados por VIH, con y sin cirrosis compensada y pacientes con enfermedad renal crónica.

Dentro de los límites establecidos en los estudios (genotipos 1 y 4, Índice Child-Pugh ≤ 6 , no respondedores a interferón pegilado + ribavirina \pm boceprevir, telaprevir o simeprevir), la selección de este régimen debe de hacerse de acuerdo a factores virológicos. Los datos apoyan el uso de EBV+GZR durante 12 semanas en pacientes con genotipo 1b. También apoyan esta pauta en aquellos con GT1a o GT4 que presenten viremias basales ≤ 800.000 UI/ml, independientemente de haber recibido tratamiento con interferón pegilado y ribavirina o de la existencia de cirrosis.

En pacientes con GT1a o GT4 que presenten viremias basales > 800.000 UI/ml, o en pacientes GT1a con RAVs basales del NS5A que confieran una reducción de más de 5 veces en la actividad de EBV, se puede considerar la pauta EBV+GZR+RBV durante 16 semanas para minimizar el riesgo de selección de resistencias y preservar la tasa de RVS.

Se considera que EBV+GZR tiene un valor terapéutico añadido en pacientes con enfermedad renal grave, siendo una opción preferente en pacientes con estadios 4 y 5.

No hay datos en niños, pacientes cirróticos descompensados y pacientes trasplantados hepáticos. Al igual que para otros regímenes autorizados, tampoco hay datos en pacientes que han fracasado a regímenes de antivirales de acción directa sin interferón.

El uso de EBV+GZR no está indicado en pacientes con infección por los genotipos 2, 3, 5 y 6.

EBV+GZR presentan interacciones con otros medicamentos que obligan a su valoración específica.

REFERENCIAS

1. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015 Mar 21; 385(9973):1087-97.
2. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015 Mar 21; 385(9973):1075-86.
3. A. Brown, C. Hezode, E. Zuckerman, G. Foster, A. Zekry, S. Roberts, et al. C-SCAPE: Efficacy and safety of 12 weeks of grazoprevir +/- elbasvir +/- ribavirin in patients with HCV GT2, 4, 5 or 6 infection. *Journal of Hepatology*, Vol. 62, S619. Published in issue: April 2015.
4. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clin Infect Dis*. 2016 Jan 1; 62(1):32-6.
5. Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *J Hepatol*. 2015 Sep; 63(3):564-72.
6. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, Wells JT, Landaverde CE, Evans B, et al. Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A randomized trial. *Hepatology*. 2017 Feb; 65(2):439-450.
7. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015 Oct 17; 386(10003):1537-45.
8. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015 Jul 7; 163(1):1-13.
9. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015 Aug; 2(8):e319-27.
10. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2017 Jan; 152(1):164-175.e4.
11. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016 Dec; 65(6):1112-1119.
12. Zeuzem S, Rockstroh J, Kwo P, Roth D, Lawitz E, Sulkowski M, et al. Predictors of Response to Elbasvir/ Grazoprevir Among HCV Genotype 1 (GT1)- Infected Patients: Integrated Analysis of Phase 2-3 Trials. The Liver Meeting, American Association for the Study of the Liver, San Francisco 2015. Póster 700.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Elbasvir-grazoprevir for treating chronic hepatitis C. Technology appraisal guidance. [Internet]. Londres: NICE; oct 2016 [consultado 01.02.2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta413/resources/elbasvirgrazoprevir-for-treating-chronic-hepatitis-c-82604601546181>.



14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL Elbasvir-grazoprevir for treating chronic hepatitis C [ID842] [Internet]. Londres: NICE; sep 2016 [consultado 01.02.2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA413/documents/committee-papers>.
15. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*. 2016 Jun; 150(7):1590-8.
16. Efficacy and Safety of a Ribavirin-Free Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir Regimen in Patients With Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease and HCV Genotype 1a or 4 Infection. AASLD 2016, Boston. Disponible en: http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_44.htm.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Antonio Oliveira Martín. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital La Paz, Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Trasplante Hepático, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Asociación Española para el Estudio del Hígado, Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos, la Federación Española de Hemofilia y el Foro Español de Activistas en Tratamientos del VIH han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.