

ELBASVIR / GRAZOPREVIR

Infección por el virus de la hepatitis C

(Informe para la CEMAI)
Fecha: Enero 2017

Glosario:

AAD: Antivirales de acción directa
CHC: Carcinoma hepatocelular
CEMAI: Comisión de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto
DCV: Daclatasvir
DSV: Dasabuvir
EBV: Elbasvir
GZR: Grazoprevir
IP: Inhibidores de la Proteasa
LDV: Ledipasvir
OBV: Ombitasvir
PTV: Paritaprevir
PR: Interferon pegilado + Ribavirina
RBV: Ribavirina
RTV: Ritonavir
RVS: Respuesta Viral Sostenida
SMV: Simeprevir
SOF: Sofosbuvir
VAR: Variantes asociadas a resistencia
VEL: Velpatasvir
VHC: Virus de la Hepatitis C

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Elbasvir/Grazoprevir

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos.

Autores:

M^a Carmen Rosado María y Francisco Javier Barbazán Vázquez.
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Central de Asturias y Hospital de Cabueñes.

Revisores:

Comisión de Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios del Principado de Asturias.

Tipo de informe: Original.

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: realizado a instancia de la Subcomisión Técnica Asesora para el tratamiento de VHC del Principado de Asturias.

Petición a título: Subcomisión Técnica Asesora para el tratamiento de la Hepatitis C del SESPA.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Elbasvir/Grazoprevir

Nombre comercial: ZEPATIER

Laboratorio: Merck Sharp & Dohme Limited.

Grupo terapéutico.: Grupo farmacoterapéutico: antivirales para uso sistémico; antiviral de acción directa, código ATC: J05AX68

Vía de administración: ORAL

Tipo de dispensación: DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

Información de registro: CENTRALIZADO DE LA EMA.

La Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento Zepatier el 26 de mayo de 2016.

					Presentaciones y precio
Tratamiento 12 semanas	Precio notificado (-7,5% RD)	Precio Financiado	Código	Nº de unidades por envase	Forma farmacéutica y dosis
10.637 €	3.546 €	3.833 €	712072	28	comprimido recubierto con película 50 mg/100 mg

3.2 Área descriptiva del problema de salud

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud de primera magnitud en Europa y especialmente en los países mediterráneos, donde la tasas de prevalencia oscilan entre el 1-3%. Es la primera causa de enfermedad hepática terminal y una de las principales indicaciones de trasplante hepático. La recurrencia de la infección en el órgano trasplantado y un curso más agresivo y acelerado hacen que los resultados a medio plazo del trasplante hepático sean peores que los observados en cirrosis de otras etiologías.

El VHC se divide en 7 genotipos con numerosos subtipos, siendo el genotipo 1 (principalmente 1b) el más frecuente en Europa con una prevalencia aproximada del 70%, seguido del genotipo 3. En España, el genotipo 4 es el tercero en frecuencia siendo el genotipo 2 el más infrecuente. El genotipo del VHC, si bien no condiciona una evolución clínica diferente de la hepatitis C crónica (HCC), sí tiene un gran impacto en la respuesta al tratamiento.

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

	Descripción del problema de salud
--	--

Infección por el Virus de la Hepatitis C	Definición
Cirrosis hepática y hepatocarcinoma	Principales manifestaciones clínicas
Prevalencia en España: 1,6 – 2,6%	Incidencia y prevalencia
Evolución a cirrosis en un 7% a los 20 años y en un 20% a los 40 años, con una mortalidad del 1% y 4% respectivamente.	Evolución / Pronóstico
Grado de Fibrosis: (F0-F4 o cirrosis) escala METAVIR.	Grados de gravedad / Estadiaje
Indicación principal de trasplante hepático. Primera causa de enfermedad hepática terminal.	Carga de la enfermedad

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Finalidad del tratamiento:

El objetivo principal del tratamiento de la Hepatitis C es curar la infección. La infección se cura en más del 99% de los pacientes que logran una respuesta virológica sostenida (RVS), definida como ARN del VHC indetectable 24 semanas después de la terminación del tratamiento, reduciéndose el riesgo de desarrollar cirrosis, carcinoma hepatocelular, necesidad de trasplante hepático e incluso la muerte. Actualmente se considera adecuado para evaluar la erradicación la respuesta viral sostenida en la semana 12 postratamiento.

Efectividad del tratamiento actual:

Terapia dual: Hasta el 2011, el tratamiento estándar era la combinación de interferón pegilado y ribavirina (PegIFN/RBV) y podía ser utilizada para cualquiera de los 6 genotipos del VHC. Con este régimen se obtenía una RVS para el genotipo 1 de aproximadamente el 40% en Norte-América y 50% en Europa Occidental. Las tasas de RVS son mayores en pacientes infectados con los genotipos 2, 3, 5 y 6 (hasta un 80%) e intermedio para el genotipo 4.

Triple terapia: En 2011, aparecieron los inhibidores de la proteasa, telaprevir (TVR) y boceprevir (BOC), antivirales de acción directa (DAA) que inhiben la proteasa NS3/4A, aprobados para el tratamiento de pacientes infectados por VHC genotipo 1, obteniendo una RVS entre 66-88%. Ambos fármacos se administraban en combinación con PegIFN/RBV formando la triple terapia. Esta terapia ha mostrado efectividad para pacientes sin tratamiento previo, pacientes con cirrosis, pacientes pre-tratados e incluso pacientes con respuesta nula a la terapia dual. Los principales inconvenientes de dichos fármacos son su actividad limitada al genotipo 1, presentan múltiples interacciones e importantes efectos adversos.

Con las recomendaciones de la AEMPs del 31 de julio de 2013, se ampliaron las indicaciones de boceprevir y telaprevir a pacientes coinfectados y a trasplantados hepáticos, recogidas en el documento actualizado a 18 de noviembre de 2014. El perfil de efectos adversos, la aparición de resistencias y la limitación de sólo poder ser empleados frente al genotipo 1, dieron lugar al desarrollo de nuevos fármacos.

A principios de 2014 la EMA aprobó sofosbuvir (Sovaldi®), dando lugar a nuevas alternativas terapéuticas, entre las que se encuentran terapias libres de Interferón. En junio de 2014 se autorizó simeprevir (Olysio®), que ha presentado una alta efectividad en terapias libres de IFN con SOF. A continuación se comercializó daclatasvir (Daklinza®) indicado en combinación con otros agentes en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes adultos.

En 2015 se comercializaron ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®) en asociación con dasabuvir (Exviera®) y ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®).

Tras la aparición de los nuevos fármacos antivirales de acción directa (AAD), las guías de consenso han sido actualizadas incluyendo varias alternativas terapéuticas para cada genotipo.

Resumen del tratamiento actual según las Guías de referencia

Se han tenido en cuenta las recomendaciones para el tratamiento de la Hepatitis C de las siguientes Guías de Práctica Clínica, disponibles en el apartado 5.4.1.

- a) Guía EASL publicada en el año 2016 (European Association for the Study of the Liver) Clinical Practice Guidelines.
- b) Guía AEEH/SEIMC de manejo de Hepatitis C de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Actualización de enero de 2017.

A continuación se describen las recomendaciones de tratamiento de acuerdo con esta Guía.

Pacientes con Genotipo 1b

Pacientes sin cirrosis

Preferente

- Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas (AI)
- Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas (AI), 8 semanas en pacientes naive, con carga viral menor de 6 millones UI/ml (AII)
- Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir 12 semanas (AI), 8 semanas en pacientes naive, con fibrosis F0-F2 (AI)
- Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (AI)
- Sofosbuvir + Simeprevir 12 semanas (AI)
- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)

Pacientes con cirrosis compensada

Preferente

- Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas (AI)^b
- Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas en pacientes naive (AI)
- Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir 12 semanas. No se puede administrar en pacientes con antecedentes de descompensación (AI)^b
- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)^a

Alternativa

- Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina (AI)
- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina (AI) 12 semanas (BII)
- Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina 12 semanas (BII)^b

Pacientes con Genotipo 1a

Pacientes sin cirrosis

Preferente

- Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas en pacientes con concentración basal de ARN-VHC \leq 800.000 UI/ml (AI)
- Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas (AI), 8 semanas en pacientes naive, con carga viral menor de 6 millones UI/ml (AII)
- Sofosbuvir + Simeprevir 12 semanas (AI)
- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)^a

Alternativa

- Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirina 16 semanas en pacientes con concentración basal de ARN-VHC $>$ 800.000 UI/ml (AI)
- Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 12 semanas (AI)^b

- Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (BI)

Pacientes con cirrosis compensada

Preferente:

- Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas en pacientes con concentración basal de ARN-VHC \leq 800.000 UI/ml (AI)^b
- Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas en pacientes naive (AI)
- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)^a

Alternativa

- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina 12 semanas (AII)
- Sofosbuvir + Simeprevir
- Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirina 16 semanas en pacientes con concentración basal de ARN-VHC $>$ 800.000 UI/ml (AI)^b
- Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo (AI), 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina (AI)
- Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina, 12 semanas en pacientes naive o recaedores, 24 semanas en no respondedores (AI)^b, + Ribavirina 12 semanas si no tiene Q80K(AII)^b

Pacientes con genotipo 1a o 1b con fallo a telaprevir o boceprevir

Preferente:

- Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirina 12 semanas(AI), 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (BIII)^{b,c}
- Ledipasvir/Sofosbuvir +/- Ribavirina 12 semanas (AI), 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina (AI)
- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)^a

Pacientes con Genotipo 2

Pacientes sin cirrosis

Preferente:

- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas(AI)^a

Alternativa:

- Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (AI)
- Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas (AI)

Pacientes con cirrosis compensada

Preferente:

- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (BIII)^a

Alternativa:

- Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (AI)
- Sofosbuvir + Ribavirina 16 semanas (BII)

Pacientes con Genotipo 3

Pacientes sin cirrosis

Preferente:

- Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (AI)
- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)

Pacientes con cirrosis compensada

Preferente:

- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)^a

Alternativa:

- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina 12 semanas (AI)
- Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirina 24 semanas (BI)

Pacientes con fracaso previo a Sofosbuvir + Daclatasvir o Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Sofosbuvir + Elbasvir/Grazoprevir + RBV 12 semanas (BIII)

No respondedores a interferón Pegilado+Ribavirina o Sofosbuvir + Ribavirina

- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)^a

Pacientes con Genotipo 4

En este genotipo, todas las opciones son preferentes. Algunas han incluido un número reducido de pacientes en ensayos clínicos y otras conllevan el uso de RBV o una duración mayor.

Pacientes sin cirrosis

Preferente:

- Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas, en pacientes naïve y en pretratados con PR y carga viral \leq 800.000 UI/mL (AI)
- Elbasvir/Grazoprevir+ Ribavirina 16 semanas en pacientes pretratados con PR y carga viral $>$ 800.000 UI/mL (AI)
- Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas (BII)
- Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas (AI)
- Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirina 12 semanas (BII)
- Sofosbuvir + Simeprevir 12 semanas (AI)
- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI) ^a

Pacientes con cirrosis compensada

Preferente:

- Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas, en pacientes naïve y e pretratados con PR y carga viral \leq 800.000 UI/mL (AI)
- Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirina 16 semanas en pacientes pretratados con PR y carga viral $>$ 800.000 UI/mL (AI)
- Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas (BII)
- Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas (AI)^b
- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina 12 semanas, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina (BI)
- Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina 12 semanas (BII)^b
- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)^b

Pacientes con Genotipo 5 o 6

Pacientes con y sin cirrosis

Preferente:

- Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas (AI)
- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)^a

Alternativa:

- Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (BI)

a Cuando se encuentre disponible.

b No se puede administrar en pacientes CPT B o C.

c Factores desfavorables: genotipo 1a, VAR basales a EBR, no respondedores a PR, cirrosis.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles para la misma indicación.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares						
Sofosbuvir (SOVALDI®)	Elbasvir/ Grazoprevir (ZEPATIER®)	Ledipasvir/ Sofosbuvir (HARVONI®)	Ombitasvir/ Paritaprevir/Rtv (VIEKIRAX®) + Dasabuvir (EXVIERA®)	Daclatasvir (DAKLINZA®)	Simeprevir (OLYSIO®)	Nombre
Comprimidos recubiertos con película 400 mg	Comprimidos recubiertos con película 50 mg/100 mg	Comprimidos recubiertos 400 mg/ 90 mg	Comprimidos 12,5mg/ 75mg/ 50mg + 250 mg	Comprimidos recubiertos 30 y 60 mg	Cápsulas 150 mg	Presentación
1 comp / 24h durante 12-24 semanas según genotipo	1 comprimido /24 horas	1 comp / 24h durante 12-24 semanas según genotipo	2 comp / 24 h + 1 comp / 12 h durante 12-24 semanas según genotipo y cirrosis	1 comp / 24 h durante 24 semanas	1 cap / 24 h durante 12 semanas	Posología
Fatiga, cefalea, náuseas e insomnio, anemia, neutropenia	Cefalea, fatiga, aumento de transaminasas	Cefalea, fatiga	Fatiga, astenia, cefalea, náuseas, diarrea, prurito, exantema y aumento de bilirrubina	Cansancio, cefalea y náuseas	Rash, prurito, náuseas, mialgia, disnea, reacc fotosensibilidad y aumento de bilirrubina	Efectos adversos
No datos	Sí	No datos	Sí	Sí	No datos	Uso en insuficiencia renal
1 comp / día	1 comp / día	1 comp / día	4 cápsulas / día	1 comp / día	1 caps / día	Conveniencia

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Elbasvir es un inhibidor de NS5A del VHC, que es esencial para la replicación del ARN del virus y para el ensamblaje de los viriones.

Grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC necesaria para la división proteolítica de la poliproteína codificada del VHC (en formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B). Es esencial para la replicación del virus. En un ensayo bioquímico, grazoprevir inhibió la actividad proteolítica de las enzimas proteasas NS3/4A recombinantes de los genotipos 1a, 1b, 3 y 4a del VHC, con valores de IC50 entre 4 y 690 pM.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS y EMA: (26 de mayo de 2016)

Elbasvir/Grazoprevir está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos.

FDA: (28 enero 2016)

Elbasvir/Grazoprevir está indicado con o sin ribavirina para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C crónica (VHC) genotipo 1 y 4 en pacientes adultos.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de Zepatier es un comprimido al día administrado por vía oral durante 12 semanas, con o sin comidas.

A continuación se muestran las pautas posológicas y duraciones de 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	Elbasvir/Grazoprevir durante 12 semanas. Para minimizar el riesgo de fracaso al tratamiento, se debe considerar administrar Elbasvir/Grazoprevir 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.
1b	Elbasvir/Grazoprevir durante 12 semanas.
4	Elbasvir/Grazoprevir durante 12 semanas. Para minimizar el riesgo de fracaso al tratamiento, se debe considerar administrar Elbasvir/Grazoprevir durante 16 semanas más ribavirina ^A en pacientes con concentración basal de ARN-VHC > 800.000 UI/mL.

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

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Población Pедиатría: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zepatier en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes mayores de 65 años: No se necesita ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No se necesita ajustar la dosis de Zepatier en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluidos pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal)

Insuficiencia hepática: No se necesita ajustar la dosis de Zepatier en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Zepatier está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Zepatier en pacientes que han recibido un trasplante hepático.

4.5 Farmacocinética.

Absorción:

Tras la administración de elbasvir/grazoprevir a pacientes infectados por VHC, las concentraciones plasmáticas máximas de elbasvir tienen lugar a una mediana de T_{max} de 3 horas (intervalo de 3 a 6 horas); las concentraciones plasmáticas máximas de grazoprevir tienen lugar a una mediana de T_{max} de 2 horas (intervalo de 30 minutos a 3 horas).

Distribución:

Elbasvir y grazoprevir se unen en su mayor parte (> 99,9% y 98,8%, respectivamente) a proteínas plasmáticas humanas. Tanto elbasvir como grazoprevir se unen a la albúmina sérica humana y a la α 1-glicoproteína ácida. La unión a proteínas plasmáticas no se altera significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Biotransformación:

Elbasvir y grazoprevir se eliminan parcialmente mediante el metabolismo oxidativo, principalmente a través del CYP3A. No se han detectado metabolitos circulantes ni de elbasvir ni de grazoprevir en el plasma humano.

Eliminación:

La principal vía de eliminación de elbasvir y grazoprevir es a través de las heces, recuperándose casi toda la dosis radiomarcada (>90%) en las heces, en comparación con <1% en orina.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En un total de ocho ensayos clínicos, que han reclutado en su conjunto algo más de dos mil pacientes, se ha evaluado la eficacia y la seguridad de la combinación elbasvir/grazoprevir (a dosis fijas) y también cuando se han administrado elbasvir + grazoprevir de manera simultánea como medicamentos individuales.

Las características de la población, el número de pacientes tratados, la duración del estudio y algunas características relevantes se resumen en la siguiente tabla.

Estudio	Población	Grupos y duración del estudio (número de pacientes tratados)	Detalles adicionales del estudio
C-EDGE TN (doble ciego)	GT 1, 4, 6 TN con o sin cirrosis	- EBR/GZR* durante 12 semanas (N=316) - Placebo durante 12 semanas (N=105)	Estudio controlado con placebo en el que los pacientes se aleatorizaron en una proporción 3:1 a: EBR/GZR durante 12 semanas (grupo de tratamiento inmediato (GTI) o placebo durante 12 semanas seguidas por tratamiento en abierto con EBR/GZR durante 12 semanas (grupo de tratamiento aplazado (GTA)
C-EDGE COINFECTION (abierto)	GT 1, 4, 6 TN con o sin cirrosis, Coinfección por VHC/VIH-1	- EBR/GZR durante 12 semanas (N=218)	
C-SURFER (doble ciego)	GT 1 TN o TE con o sin cirrosis, enfermedad renal crónica	- EBR* + GZR* durante 12 semanas (N=122) - Placebo durante 12 semanas (N=113)	Estudio controlado con placebo en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en fase 4 (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m ²) o fase 5 (TFGe <15 ml/min/1,73 m ²), incluyendo pacientes en hemodiálisis. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento: EBR + GZR durante 12 semanas (GTI) o placebo durante 12 semanas seguidas de un tratamiento en abierto con EBR/GZR durante 12 semanas (GTA). Además, 11 pacientes recibieron EBR + GZR en abierto durante 12 semanas (grupo de farmacocinética intensiva).

C-WORTHY (abierto)	GT 1, 3 TN con o sin cirrosis, TE con ausencia total de respuesta con o sin cirrosis, TN con coinfeción por VHC/VIH-1 sin cirrosis	- EBR* + GZR* durante 8, 12 o 18 semanas (N=31, 136 y 63, respectivamente) - EBR* + GZR* + RBV† durante 8, 12 o 18 semanas (N=60, 152 y 65, respectivamente)	Estudio con múltiples grupos, con varias fases. Pacientes con infección por GT 1b sin cirrosis fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a EBR + GZR con o sin RBV durante 8 semanas. Pacientes TN con infección por GT 3 sin cirrosis fueron aleatorizados a EBR + GZR con RBV durante 12 o 18 semanas. Pacientes TN con infección por GT 1 con o sin cirrosis, (con o sin coinfeción por el VHC y el VIH-1) o que no habían respondido a peg-IFN + RBV, fueron aleatorizados a EBR + GZR con o sin RBV durante 8, 12 o 18 semanas.
C-SCAPE (abierto)	GT 4, 6 TN sin cirrosis	- EBR* + GZR* durante 12 semanas (N=14) - EBR* + GZR* + RBV† durante 12 semanas (N=14)	Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 en los grupos del estudio.
C-EDGE TE (abierto)	GT 1, 4, 6 TE con o sin cirrosis, con o sin coinfección por VHC/VIH-1	- EBR/GZR durante 12 o 16 semanas (N=105 y 105, respectivamente) - EBR/GZR + RBV† durante 12 o 16 semanas (N=104 y 106, respectivamente)	Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1:1 en los grupos del estudio.
C-SALVAGE (abierto)	GT 1 TE en tratamiento con un IP del VHC‡ con o sin cirrosis	- EBR* + GZR* + RBV† durante 12 semanas (N=79)	Los pacientes que habían fracasado a un tratamiento previo con boceprevir, simeprevir o telaprevir en combinación con peg-IFN + RBV recibieron EBR + GZR con RBV durante 12 semanas
C-EDGE COSTAR (doble ciego)	GT 1, 4, 6 TN con o sin cirrosis, Tratamiento con agonistas opiáceos	- EBR/GZR durante 12 semanas (N=201) - Placebo durante 12 semanas (N=100)	Estudio controlado con placebo en el que los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a EBR/GZR durante 12 semanas (GTI) o a placebo durante 12 semanas seguidas por tratamiento en abierto con EBR/GZR durante 12 semanas (GTA). Los pacientes no fueron excluidos o retirados del estudio por identificación positiva de drogas en orina.

GT = Genotipo

TN = Pacientes no tratados previamente

TE = Pacientes tratados previamente (en los que fracasó el tratamiento anterior con interferón [IFN] o peginterferón alfa [peg-IFN] con o sin ribavirina (RBV) o no toleraron el tratamiento previo)

*EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg;

EBR/GZR = administrados simultáneamente como una asociación en dosis fijas;

EBR + GZR = administrados simultáneamente como medicamentos individuales por separado

†RBV se administró a una dosis diaria total de entre 800 mg y 1.400 mg basada en el peso (ver sección 4.2)

‡ Fracaso del tratamiento anterior con boceprevir, telaprevir o simeprevir en combinación con peg-IFN + RBV

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Descripción	Variables utilizadas
Respuesta Viral Sostenida (RVS) ARN-VHC menor que el límite inferior de cuantificación a las 12 semanas después de la finalización del tratamiento	VARIABLE PRINCIPAL
El límite inferior de cuantificación fue de 15 UI/ml de ARN-VHC en todos los ensayos, a excepción de los ensayos C-WORTHY y C-SCAPE en los cuales se tomó un valor de 25 UI/ml de ARN-VHC]	

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

En las siguientes tablas, se refleja el porcentaje de los pacientes que han alcanzado la RVS según genotipo viral, características basales de los pacientes y duración del tratamiento.

RVS en pacientes infectados por el genotipo 1b	RVS
	EBR con GZR 12 semanas N=312
RVS global	96% (301/312)
Resultado en pacientes sin RVS	
Fracaso virológico durante el tratamiento *	0% (0/312)
Recidiva	1% (4/312)
Otro (pérdida de seguimiento, retirada o discontinuado por EA)	2% (7/312)
RVS por estado de cirrosis	
No cirrótico	95% (232/243)
Cirrótico	100% (69/69)

RVS en pacientes infectados por el genotipo 1a	RVS	
	EBR con GZR 12 semanas N=519	EBR con GZR + RBV 16 semanas N=58
RVS global	93% (483/519)	95% (55/58)
Resultado en pacientes sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento *	1% (3/519)	0% (0/58)
Recidiva	4% (23/519)	0% (0/58)
Otro (pérdida de seguimiento, retirada o discontinuado por EA)	2% (10/519)	5% (3/58)
RVS por estado de cirrosis		
No cirrótico	93% (379/408)	92% (33/36)
Cirrótico	94% (104/111)	100% (22/22)
RVS por la presencia de polimorfismo basal en NS5A asociado a resistencia†, §		

Ausente	97% (464/476)	100% (51/51)
Presente	53% (16/30)	100% (4/4)
RVS por ARN-VHC basal		
<= 800.000 UI/ml	98% (135/138)	100% (9/9)
> 800.000 UI/ml	91% (348/381)	94% (46/49)

RVS en pacientes infectados por el genotipo 4	RVS	
	EBR con GZR 12 sem N=65	EBR con GZR + RBV 16 sem N=8
RVS global	94% (61/65)	100% (8/8)
Resultado en pacientes sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento *	0% (0/65)	0% (0/8)
Recidiva (ambos pacientes con ARN-VHC basal > 800.000 UI/mL)	3% (2/65)	0% (0/8)
Otro	3% (2/65)	0% (0/8)
RVS por estado de cirrosis		
No cirrótico§	96% (51/53)	100% (4/4)
Cirrótico	83% (10/12)	100% (4/4)
RVS por ARN-VHC basal		
<=800.000 UI/ml†	93% (27/29)	100% (3/3)
>800.000 UI/ml†	94% (34/36)	100% (5/5)

ENSAYO CLÍNICO C-EDGE-TN

[Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, Brown DD, Wan S, DiNubile MJ, Nguyen BY, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Buttertton JR. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive 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. doi: 10.7326/M15-0785.](#)

Nº de pacientes: 421

Diseño: fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

Tratamiento:

- **grupo de tratamiento:** Los participantes recibieron (manera ciega) grazoprevir 100 mg / elbasvir 50 mg comprimido de dosis fija (FDC) por vía oral una vez al día durante 12 semanas seguido de un período de seguimiento de 24 semanas
- **grupo control** (Comparador de placebo) Recibieron (ciego) placebo por vía oral una vez al día durante 12 semanas; Después de un período de 4 semanas sin cegamiento / lavado, los participantes recibieron grazoprevir no ciego 100 mg / elbasvir 50 mg comprimido FDC por vía oral una vez al día durante 12 semanas. El seguimiento se continuó durante 24 semanas más

Criterios de inclusión: pacientes infectados con VHC documentado GT1, GT4 o GT6 sin evidencia de infección por genotipo no tipable o mixto (positivo para anticuerpos anti-HCV, ARN del VHC o cualquiera de los GT listados al

menos 6 meses antes del cribado). Cirrosis definida por: biopsia hepática con cirrosis METAVIR F4; o Fibroscan que muestra cirrosis con un resultado > 12,5 kiloPascales (kPa). Ausencia de cirrosis definida por: biopsia hepática que muestra ausencia de cirrosis, o Fibroscan con un resultado de ≤12,5 kPa.

Criterios de exclusión: Evidencia de enfermedad hepática descompensada manifestada por la presencia o antecedentes de ascitis, hemorragia esofágica o gástrica por varices, encefalopatía hepática u otros signos o síntomas de enfermedad hepática avanzada, coinfección con el virus de la hepatitis B o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), evidencia de carcinoma hepatocelular (HCC) o en evaluación para HCC, Abuso de drogas o alcohol clínicamente relevante.

Resultados

grazoprevir 100 mg / elbasvir 50 mg		Variable evaluada en el estudio
94.6 (91.5 to 96.8)		Resultado principal 1 % Pacientes RVS ₁₂ (IC 95%)
Grupo de tratamiento inmediato: 67.4	Grupo de tratamiento diferido: 68.6	Resultado principal 2 - % Pacientes que sufren al menos 1 EA
Grupo de tratamiento inmediato: 0.9	Grupo de tratamiento inmediato: 1	Resultado principal 3 - % Pac que interrumpen el estudio debido a EA

Poblaciones especiales: pacientes co-infectados VIH/VHC

C-EDGE CO-INFECTION:

[Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C. 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. doi: 10.1016/S2352-3018\(15\)00114-9. Erratum in: Lancet HIV. 2015 Aug;2\(8\):e316. Lancet HIV. 2015 Oct;2\(10\):e416](#)

Nº de pacientes: 218

Ensayo clínico abierto de fase III para estudiar la eficacia y la seguridad de Grazoprevir (GZR) y Elbasvir (EBR) en sujetos no tratados con infección crónica por GT1, GT4 y GT6 del VHC que están co-infectados con el VIH

Criterios de inclusión: Infección crónica documentada del genotipo HCV . Infección por VIH-1 documentada por pruebas de laboratorio. Sin tratamiento antirretroviral (ART) y no tiene planes de iniciar el tratamiento antirretroviral durante este estudio No ha experimentado ninguna alteración en la terapia de VIH dentro de las 4 semanas de la aleatorización. Tiene al menos una alternativa de tratamiento antirretroviral viable más allá del régimen actual en caso de fallo virológico del VIH o el desarrollo de resistencia a los fármacos antirretrovirales

Criterios de exclusión: Evidencia de enfermedad hepática descompensada manifestada por la presencia o antecedentes de ascitis, hemorragia esofágica o gástrica por varices, encefalopatía hepática u otros signos de síntomas de enfermedad hepática avanzada. Co-infectado con el virus de la hepatitis B. Tomar o planear tomar cualquier terapia de VIH que incluya un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o no potenciado, efavirenz o etravirina

Resultados primarios

Definición de EA: cualquier incidencia médica no deseada en un participante al que se le ha administrado un medicamento y que no necesariamente tiene que tener una relación causal con este tratamiento (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio, por ejemplo).

218	Pacientes participantes
96.3	Porcentaje de pacientes que logran RVS12
73.9	Porcentaje de participantes que sufrieron eventos adversos (EA) durante el período de tratamiento y los primeros 14 días de seguimiento

C SURFER:

[Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A., Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive 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. doi: 10.1016/S0140-6736\(15\)00349-9. Erratum in: Lancet. 2015 Nov 7;386\(10006\):1824.](#)

Nº de pacientes: 235

Diseño: Evaluación de la seguridad y la eficacia del tratamiento combinado con grazoprevir+ elbasvir para participantes cirróticos y no cirróticos con infección crónica del virus de la hepatitis C (VHC) Genotipo 1 y enfermedad renal crónica . La hipótesis del estudio es que la proporción de pacientes con ERC infectados con GT1 infectados con HCV dentro de los grupos de Tratamiento Inmediato y Farmacocinética Intensiva (PK) que logren una respuesta viral sostenida 12 semanas después del final de todo el tratamiento del estudio (SVR12) será > 45%. Grupo de tratamiento

inmediato: Los participantes reciben grazoprevir 100 mg comprimido, por vía oral, una vez al día (QD) + elbasvir 50 mg comprimido, por vía oral, QD, durante 12 semanas. Tratamiento Diferido: Los participantes reciben placebos tanto con grazoprevir como con elbasvir durante 12 semanas, y después de una pausa de 4 semanas, comprimido de grazoprevir de 100 mg, por vía oral, comprimido de QD + elbasvir de 50 mg, por vía oral, QD durante 12 semanas.

Criterios de inclusión: Infección crónica documentada (al menos 6 meses) de HCV GT 1 (sin evidencia de genotipos mezclados o genotipo que no pueda ser asignado a un tipo) Evidencia o no evidencia de cirrosis hepática basada en uno de los siguientes: la biopsia del hígado se realiza dentro de los 24 meses del Día 1 (si el participante es cirrótico entonces no hay restricción de tiempo en la biopsia). Fibroscan realizado dentro de los 12 meses del Día 1 de este estudio

Criterios de exclusión: Evidencia de enfermedad hepática descompensada. En diálisis peritoneal para el manejo de la enfermedad renal. La coinfección con el virus de la hepatitis B o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) Historial de malignidad <= 5 años antes de firmar el consentimiento informado. Diagnóstico clínico de consumo de drogas de abuso.

Resultados primarios

Tratamiento inmediato	Tratamiento diferido	
116	99	Número de participantes
99.1 (95.3 to 100.0)	98 (92.9 to 99.8)	Porcentaje de participantes con respuesta virológica sostenida 12 semanas después de completar la terapia de estudio (RVS12) (IC95%)
93	96	Número de participantes que sufren un evento adverso (AE) durante el tratamiento inicial y períodos de seguimiento de 14 días
0	5	Número de participantes que suspendieron el uso del medicamento debido a AE durante el período de tratamiento inicial

C WORTHY

[Lawitz E, Gane E, Pearlman B, 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. doi: 10.1016/S0140-6736\(14\)61795-5. Erratum in: Lancet. 2015 Mar 21;385\(9973\):1074.](#)

[Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft 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. doi: 10.1016/S0140-6736\(14\)61793-1.](#)

Nº de pacientes: 107

Diseño: Se trata de un estudio sobre la seguridad y la eficacia del grazoprevir en combinación con elbasvir ± ribavirina. El criterio de valoración primario de la eficacia será Respuesta Virológica Sostenida 12 semanas después del final de toda la terapia del estudio (SVR12) en cada uno de los brazos de tratamiento.

s con infección por el genotipo 4 del VHC no tratados previamente o con fracaso del tratamiento previo.

La parte A incluye pacientes con hepatitis C crónica (CHC), no tratados previamente (TN), genotipo 1 (GT1) y no cirróticos (N-C). Los participantes serán asignados aleatoriamente a 1 de 2 brazos de tratamiento en los que recibirán grazoprevir 100 mg una vez al día (QD) + elbasvir 20 mg o 50 mg QD y dos veces al día (BID) RBV, o a un brazo de tratamiento en el que recibirán Grazoprevir 100 mg QD + elbasvir 50 mg QD sin RBV. El tratamiento durará 12 semanas.

En la Parte B, los participantes GT1 y ARN-HCV ≥10.000 UI / mL serán asignados aleatoriamente a un brazo de estudio, basado en ausencia o presencia de cirrosis (C), si son TN o tuvo una respuesta pobre a la terapia antiviral previa (NULL) [NR], o si es coinfectado VIH-VHC; Estos participantes recibirán grazoprevir (100 mg) en combinación con elbasvir (50 mg) ± RBV. El tratamiento durará de 8 a 18 semanas dependiendo de la asignación del brazo.

En la Parte C, los participantes TN, N-C con niveles de ARN de HCV GT1b y HCV de ≥10.000 UI / mL serán asignados aleatoriamente para recibir grazoprevir abierto (100 mg) en combinación con elbasvir (50 mg) ± RBV. El tratamiento durará 8 semanas.

En la Parte D, los participantes TN N-C con GT3 y ARN-VHC ≥ 10.000 UI / ml serán asignados aleatoriamente para recibir grazoprevir (100 mg) en combinación con elbasvir (50 mg) con/sin RBV durante 12 o 18 semanas.

Criterios de inclusión:

Criterios de exclusión: Infección no GT1 del VHC (Parte A, Parte B y Parte C) o una infección por el VHC no perteneciente al grupo GT3 (Parte D) incluyendo una infección GT mixta (con una parte no perteneciente al GT1 [Parte A, Parte B y Parte C] No GT3 [Parte D]) o un genotipo no tipificable Evidencia de carcinoma hepatocelular (HCC) Ideaciones o intentos suicidas, antecedentes de trastornos psiquiátricos graves, diagnóstico clínico de abuso de sustancias, historial actual de trastorno convulsivo, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio

Resultados					
A1: TN NC GZR 100 mg + EBV 20 mg + RBV-12 S	A2: TN NC GZR 100 mg + EBV 50 mg + RBV-12 S	A3: TN NC/GT1b GZR 100 mg + EBV 50 mg-12 S	B2: TN NC GZR 100 mg + EBV 50 mg + RBV-12 S	B1: TN NC/GT1a GZR 100 mg + EBV 50 mg + RBV- 8 S	
22	24	12	29	29	Número de participantes
100 (84.6 to 100.0)	95.8 (78.9 to 99.9)	100 (73.5 to 100.0)	100 (88.1 to 100.0)	82.8 (64.2 to 94.2)	Porcentaje de participantes que logran RVS12 (IC95%)
B3: TN NC/GT1a GRZ 100 mg + EBV 50 mg-12 S	B4: TN C GZR 100 mg + EBV 50 mg + RBV-12 S	B5: TN C GZR 100 mg + EBV 50 mg - 12 S	B7: TN C GZR 100 mg + EBV 50 mg- 18 S	B6: TN C GZR 100 mg + EBV 50 mg + RBV-18 S	
31	30	29	31	31	Número de participantes
96.8 (83.3 to 99.9)	90.0 (73.5 to 97.9)	96.6 (82.2 to 99.9)	93.5 (78.6 to 99.2)	100.0 (88.8 to 100.0)	Porcentaje de participantes que logran RVS12 (IC95%)
B8: NR GZR 100 mg + EBV 50 mg +RBV-12 S	B9: NR GZR 100 mg + EBV 50 Mg-12 S	B10: NR GZR 100 mg + EBV 50 mg + RBV-8 S	B12: TN HIV NC GZR 100 mg + EBV 50 mg + RBV-12 S	B11: NR GZR 100 mg + EBV 50 Mg-18 S	
30	33	33	29	32	Número de participantes
100.0 (88.4 to 100.0)	90.9 (75.7 to 98.1)	100.0 (89.4 to 100.0)	96.6 (82.2 to 99.9)	96.9 (83.8 to 99.9)	Porcentaje de participantes que logran RVS12
B13: TN HIV NC GZR 100 mg + EBV 50 Mg-12 S	C1: TN NC/GT1b GZR 100 mg + EBV 50 mg + RBV-8 S	C2: TN NC/GT1b GZR 100 mg + EBV 50 Mg-8 S	D2: TN NC/GT3 GZR 100 mg + EBV 50 mg + RBV- 18 S	D1: TN NC/GT3 GZR 100 mg + EBV 50 mg + RBV-12 S	
28	29	31	18	19	Número de participantes
92.9 (76.5 to 99.1)	93.1 (77.2 to 99.2)	93.5 (78.6 to 99.2)	61.1 (35.7 to 82.7)	47.4 (24.4 to 71.1)	Porcentaje de participantes que logran RVS12

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna.

Los principales estudios de eficacia son ensayos en fase II/III, en cinco casos sin brazo control, dos frente a placebo y uno frente a sofosbuvir-PR. RBV se ajustó según peso (<66 kg = 800 mg/día, 66-80 kg = 1.000 mg/día, 81-105 kg = 1.200 mg/día, > 105 kg = 1.400 mg/día). 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). Se han comunicado los resultados en la semana 24 (RVS24) de la mayoría de los estudios

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital.

Tamaño muestral adecuado en la mayoría de los estudios. Las variables medidas son las

utilizadas en la práctica clínica diaria (RVS12 y RVS24) para hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Como brazo comparador no se han utilizado otros fármacos comercializados y disponibles en el momento de la realización del estudio.

C. Relevancia clínica de los resultados

A la espera de la publicación de los ensayos clínicos en su totalidad para análisis más exhaustivo, la magnitud de la mejora obtenida parece relevante

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

La Guía 2016 de la OMS respecto al cribado, cuidado y tratamiento de las personas infectadas por VHC, recomienda realizar serología para identificar la infección por virus C a todos las personas incluídas en poblaciones de alta prevalencia o con historia de riesgo de exposición. La incorporación de estos fármacos no afecta a dichas recomendaciones.

Presencia de Variantes Asociadas a Resistencia

La FDA ha aprobado EBR/GZR durante 12 semanas para pacientes infectados por genotipo 1b. Para los pacientes con genotipo 1a, recomiendan analizar las variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A: si estas no se detectan, se indicará el mismo tratamiento que en genotipo 1b y, si están presentes, EBR/GZR+RBV durante 16 semanas.

Por otro lado, en Canadá (Health Canada) se ha aprobado GZR/EBR sin RBV 12 semanas en pacientes infectados por genotipo 1b y 16 semanas con RBV en pacientes infectados por genotipo 1a, sin necesidad de analizar las VAR de la NS5A.

La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (The European Association for the Study of the Liver, EASL) recomienda, en las últimas guías para el tratamiento de la hepatitis C a partir de datos proporcionados por la compañía, tratar con EBR/GZR con RBV durante 16 semanas a los pacientes con genotipo 1a y cifras basales de ARN VHB >800 000 UI. A los pacientes con genotipo 1a con niveles de ARN VHB \leq 800 000 UI, se recomienda la combinación EBR/GZR durante 12 semanas.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

GUÍA AEEH/SEIMC DE MANEJO DE HEPATITIS C. Actualización de enero de 2017.

En la siguiente tabla se recogen las recomendaciones de tratamiento.

GENOTIPO		SIN CIRROSIS	CON CIRROSIS COMPENSADA
1b	PREF	EBR/GZR 12 sem (A1) LDV/SOF 12 sem (A1), 8 sem en naïve y CV<6 mill UI/ml (A1) OBV/PTV/rtv+DSV 12 sem (A1), 8 sem en pacientes naïve F0-F2 (A1) SOF+DCV 12 sem (A1) SOF+SMV 12 sem (A1) SOF/VEL 12 sem (A1) ^a	EBR/GZR 12 sem (A1) ^b LDV/SOF 12 sem en naïve (A1) OBV/PTV/rtv+DSV 12 sem (A1) ^b SOF/VEL 12 sem (A1) ^a
	ALT		LDV/SOF+RBV 12 sem en no respondedores, 24 sem en intolerantes a RBV (A1) SOF+DCV+RBV 12 sem (B1) SOF+SMV+RBV 12 sem (B1) ^b
1a	PREF	EBR/GZR 12 sem si ARN-VHC ≤ 800 000 UI/ml (A1) LDV/SOF 12 sem (A1), 8 sem en naïve y CV<6 mill UI/ml (A1) SOF+SMV 12 sem (A1) SOF/VEL 12 sem (A1) ^a	EBR/GZR 12 sem si ARN-VHC ≤ 800 000 UI/ml (A1) ^b LDV/SOF 12 sem en naïve (A1) SOF/VEL 12 sem (A1) ^a
	ALT	EBR/GZR+RBV 16 sem si ARN-VHC > 800 000 UI/ml (A1) OBV/PTV/rtv+DSV+RBV 12 sem (A1) ^b SOF+DCV 12 sem (B1)	EBR/GZR+RBV 16 sem si ARN-VHC > 800 000 UI/ml (A1) ^b LDV/SOF+RBV 12 sem en no respondedores, 24 sem en intolerantes a RBV (A1) OBV/PTV/rtv+DSV+RBV 12 sem en naïve y recaedores, 24 sem en no respondedores (A1) ^b SOF+DCV+RBV 12 sem (A1) SOF+SMV+RBV 12 sem si no tiene Q80K (A1) ^b
1a/1b FALLO TEL/BOC	PREF	EBR/GZR+RBV 12 sem (A1), 16 sem con factores desfavorables de respuesta (B11) ^{b,c} LDV/SOF+/-RBV 12 sem (A1), 24 sem en intolerantes a RBV (A1) SOF/VEL 12 sem (A1)	
2	PREF	SOF/VEL 12 sem (A1) ^a	SOF/VEL 12 sem (B11) ^a
	ALT	SOF+DCV 12 sem (A1) SOF+RBV 12 sem (A1)	SOF+DCV 12 sem (A1) SOF+RBV 16 sem (B1)
No respondedores a PR o SOF+RBV: SOF/VEL* 12 sem (A1)			
3	PREF	SOF+DCV 12 sem (A1) SOF/VEL 12 sem (A1) ^a	SOF/VEL 12 sem (A1) ^a
	ALT		SOF+DCV+RBV 12 sem (A1) SOF+DCV+/-RBV 24 sem (B1)
4	PREF	EBR/GZR 12 sem en naïve, pretados con PR y ARN-VHC ≤ 800 000 UI/ml (A1) EBR/GZR+RBV 16 sem en pretados con PR y ARN-VHC > 800 000 UI/ml (A1) LDV/SOF 12 sem (B1) OBV/PTV/rtv+RBV 12 sem (A1) SOF+DCV+/-RBV 12 sem (B1) SOF+SMV 12 sem (A1) SOF/VEL 12 sem (A1) ^a	EBR/GZR 12 sem en naïve, pretados con PR y ARN-VHC ≤ 800 000 UI/ml (A1) EBR/GZR+RBV 16 sem en pretados con PR y ARN-VHC > 800 000 UI/ml (A1) LDV/SOF + RBV 12 sem (B1) OBV/PTV/rtv+RBV 12 sem (A1) ^b SOF+DCV+RBV 12 sem, 24 sem en intolerantes a RBV (B1) SOF+SMV+RBV 12 sem (B1) ^b SOF/VEL 12 sem (A1) ^a
	PREF	LDV/SOF 12 sem (A1) SOF/VEL 12 sem (A1) ^a	
5 y 6	PREF	LDV/SOF 12 sem (A1) SOF/VEL 12 sem (A1) ^a	
	ALT	SOF+DCV 12 sem (B1)	

^a Cuando se encuentre disponible

^b No se puede administrar en Child B ni C

^c Factores desfavorables: Genotipo 1a, VAR basales a Elbasvir, No respondedores, Cirrosis

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C (EASL 2016)

Tras las aprobaciones por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de los últimos fármacos la EASL publicó sus nuevas recomendaciones en septiembre de 2016.

1. Diagnosis of acute and chronic hepatitis C

- Anti-HCV antibodies are the first line diagnostic test for HCV infection (A1).
- In the case of suspected acute hepatitis C or in immunocompromised patients, HCV RNA testing should be part of the initial evaluation (A1).
- If anti-HCV antibodies are detected, HCV RNA should be determined by a sensitive molecular method (A1).
- Anti-HCV positive, HCV RNA-negative individuals should be retested for HCV RNA 3 months later to confirm definitive clearance (A1).
- HCV core antigen is a surrogate marker of HCV replication and can be used instead of HCV RNA to diagnose acute or chronic infection when HCV RNA assays are not available or not affordable (core antigen assays are slightly less sensitive than HCV RNA assays for detection of viral replication) (A1).

Las recomendaciones describen cada uno de los regímenes y establecen el nivel de evidencia para cada uno de ellos. También proporcionan información respecto a la evaluación pre-tratamiento de los pacientes, las necesidades de monitorización y reglas de parada, tratamiento en trasplantados hepáticos, co-infectados por VHB.

Grazoprevir/elbasvir aparece como una de las opciones de tratamiento en los pacientes con genotipo 1 y 4.

Genotype 1, Option 4: Grazoprevir/elbasvir

- Patients infected with HCV genotype 1 can be treated with the fixed-dose combination of grazoprevir (100 mg) and elbasvir (50 mg) in a single tablet administered once daily (A1).
- Treatment-naïve and treatment-experienced patients infected with subtype 1b with or without compensated cirrhosis should receive the combination of grazoprevir and elbasvir for 12 weeks without ribavirin (A1).
- If no NS5A resistance testing is performed, treatment-naïve and treatment-experienced patients infected with subtype 1a with or without compensated cirrhosis with an HCV RNA level >800,000 IU/ml (5.9 log₁₀ IU/ml) at baseline should receive the combination of grazoprevir and elbasvir for 16 weeks with daily weight-based ribavirin (1000 or 1200 mg in patients <75 kg or ≥75 kg, respectively). Patients infected with subtype 1a with or without compensated cirrhosis with an HCV RNA level ≤800,000 IU/ml (5.9 log₁₀ IU/ml) at baseline should receive the combination of grazoprevir and elbasvir for 12 weeks without ribavirin (B1).
- If reliable NS5A resistance testing is performed, treatment-naïve and treatment-experienced patients infected with subtype 1a with or without compensated cirrhosis should receive the combination of grazoprevir and elbasvir for 16 weeks with daily weight-based ribavirin (1000 or 1200 mg in patients <75 kg or ≥75 kg, respectively) if their HCV RNA level is >800,000 IU/ml and NS5A RASs that confer resistance to elbasvir (M28A/G/T, Q30D/E/G/H/K/L/R, L31F/M/V, H58D and/or Y93C/H/N/S) are present at baseline. Patients infected with subtype 1a with or without compensated cirrhosis with an HCV RNA level ≤800,000 IU/ml and those with an HCV RNA level >800,000 IU/ml without elbasvir NS5A RASs at baseline should receive the combination of grazoprevir and elbasvir for 12 weeks without ribavirin (B1).

Genotype 4, Option 4: Grazoprevir/elbasvir

- Patients infected with HCV genotype 4 can be treated with the fixed-dose combination of grazoprevir (100 mg) and elbasvir (50 mg) in a single tablet administered once daily (A1).
- Treatment-naïve patients infected with genotype 4 with or without compensated cirrhosis should receive the combination of grazoprevir and elbasvir for 12 weeks without ribavirin (A1).
- By analogy to genotype 1a patients, treatment-experienced patients infected with genotype 4 with or without compensated cirrhosis with an HCV RNA level at baseline >800,000 IU/ml should receive the combination of grazoprevir and elbasvir for 16 weeks with daily weight-based ribavirin (1000 or 1200 mg in patients <75 kg or ≥75 kg, respectively) (B2).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Se ha realizado la misma búsqueda que en el apartado de eficacia y se han revisado las mismas publicaciones.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En total, se ha recogido la experiencia de seguridad en 4.397 pacientes tratados en estudios fase I-III.

En los estudios frente a placebo (567 pacientes), el perfil de seguridad fue similar entre los brazos de tratamiento activo y el de placebo en cuanto a la incidencia total de efectos adversos (70,1%-68,6%), los EA graves (2,3%-2,9%), los específicamente asociados a la medicación

(36%-39%), la mortalidad (0,2%-0%) y las interrupciones del tratamiento (1%-1,9%).

Los efectos adversos más frecuentemente reportados (>10%) fueron fatiga y cefalea (17% y 16,4%, respectivamente, con EBV+GZR; 17,1% y 18,1%, respectivamente, con placebo). No hubo diferencias entre pacientes cirróticos y no cirróticos, coinfectados VIH y mono infectados, mayores o menores de 65 años, o con función renal normal o alterada.

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. 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.

La incidencia de elevación de ALT/GPT o AST/GOT fue <1%, y similar con o sin RBV. La mayoría aparecieron a partir de la 8ª semana de tratamiento y todos salvo 2 se resolvieron tras el fin de tratamiento (normalización o regreso a rango basal). El perfil de elevación en los grados 1-3 (1,25-10 veces límite superior de la normalidad, LSN) fue similar entre el placebo y el tratamiento activo. 7/1690 (0,4%) presentaron aumento de ALT/GPT grado 4 (>10 veces LSN), todos ellos en tratamiento; sólo 2 interrumpieron prematuramente la medicación. La hiperbilirrubinemia sin RBV apareció en el 0,2%, y en el 1,4% con RBV. El perfil de elevación en los grado 1 y grado 2 fue similar entre el tratamiento activo y el placebo. Los grados 3 y 4 (>2,5 veces LSN) sólo aparecieron en los pacientes tratados, casi siempre asociando RBV (39/42). Sólo 1 paciente experimentó ALT/GPT >3 LSN y bilirrubina >2 LSN.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Coste incremental (diferencial) respecto a las terapias de referencia.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares					
Elbasvir/ Grazoprevir (ZEPATIER®)	Ledipasvir/ Sofosbuvir (HARVONI®)	Ombitasvir/Parita previr/Rtv (VIEKIRAX®) + Dasabuvir (EXVIERA®)	Simeprevir (OLYSIO®) + Sofosbuvir (SOVALDI®)	Daclatasvir (DAKLINZA®) + Sofosbuvir (SOVALDI®)	Nombre
1 comp / 24 h	1 comp / 24 h	2 comp / 24 h + 1 comp / 12 h	1 comp / 24 h + 1 comp / 24 h	1 comp / 24 h + 1 comp / 24 h	Posología
3.546	3.834	3.545 + 308	3.317 + 3.145	3.300 + 3.145	Coste envase € PVL-7,5% (RDL8/2010)
127	137	138	230	230	Coste día €
10.637	11.502	11.559	19.386	19.335	Coste tratamiento completo (12 sem) PVL-7,5% (RDL8/2010)

* A estos precios habría que sumarle el 4% IVA

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No se han encontrado estudios farmacoeconómicos publicados en los cuales se compare el fármaco evaluado con placebo o con otros fármacos Inhibidores de la Proteasa.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

No procede

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia.

Elbasvir/Grazoprevir presenta una posología cómoda: 1 comprimido una vez al día tomado con alimentos. No requiere de condiciones especiales de conservación.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.

No aplica ya que no se dispone de datos de estudios que reflejen un impacto directo de la conveniencia en la efectividad y/o eficiencia del tratamiento

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

1. 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

2. Los datos apoyan el uso de EBV+GZR durante 12 semanas en pacientes con genotipo 1b. También 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 VAR 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.

3. 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.

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

5. EBV+GZR presentan interacciones con otros medicamentos que obligan a su valoración específica. Estudios recientes parecen indicar menos interacciones de relevancia clínica en comparación a otras opciones terapéuticas.

6. 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.

7. No hay datos en niños, pacientes cirróticos descompensados y pacientes trasplantados hepáticos. Al igual que para otros regímenes autorizados, se dispone de escasos datos en pacientes que han fracasado a regímenes de antivirales de acción directa sin interferón. EALS recomienda (B1) la combinación sofosbuvir + elbasvir + grazoprevir + ribavirina en pacientes con genotipo 1 ó 4 que fallaron a un régimen con un inhibidor NS5A (ledipasvir, velpatasvir, ombitasvir, elbasvir o daclatasvir).

8. Se dispone de datos favorables en pacientes en tratamiento sustitutivo con metadona, lo que significaría alcanzar el objetivo epidemiológico de curar a pacientes fuente de contagio y reservorio del virus.

B) Coste e Impacto presupuestario

El coste de un tratamiento de 12 semanas de duración es de 10.367 €. Esta cantidad no supone un sobre coste respecto a otras opciones.

Si algún paciente prolonga el tratamiento durante más tiempo, está exento de coste.

9.2 Decisión

La propuesta de los autores del informe es considerar Elbasvir/Grazoprevir como alternativa terapéutica frente a los Antivirales de Acción Directa actualmente comercializados:

Pacientes infectados con VHC genotipo 1a, 1b y 4, en pacientes candidatos al tratamiento.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Jimenez R et al. New drugs in the treatment of chronic hepatitis C. *Farm Hosp.* 2014 May 1;38(3):231-47.
2. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J 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. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61793-1. Epub 2014 Nov 11.
3. Lawitz E, Gane E, Pearlman B 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. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61795-5. Epub 2014 Nov 11. Erratum in: *Lancet.* 2015 Mar 21;385(9973):1074.
4. Forns X, Gordon SC, Zuckerman E 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. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.009. Epub 2015 Apr 18.
5. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for treatment-naive 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. doi: 10.7326/M15-0785.
6. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E 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. doi: 10.1093/cid/civ722. Epub 2015 Sep 14.

7. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C 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. *R. Lancet HIV*. 2015 Aug;2(8):e319-27. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00114-9. Epub 2015 Jul 9. Erratum in: *Lancet HIV*. 2015 Oct;2(10):e416. *Lancet HIV*. 2015 Aug;2(8):e316.
8. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive 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. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9. Epub 2015 Oct 5. Erratum in: *Lancet*. 2015 Nov 7;386(10006):1824.
9. Freeman AJ, Dore GJ. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34:809-16.
10. Gore GJ, Freeman AJ. Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C?. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:423-30.
11. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016.
12. Guía AEEH/SEIMC de manejo de Hepatitis C. Actualización de Enero de 2017.
13. Ficha técnica de Zepatier. Acceso en :
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf
14. EPAR de. Acceso en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004126/human_med_002001.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
15. Buggish P. Gender-dependent drug-drug interactions (DDIs) with novel all oral HCV therapies in German real-world: low frequency of DDIs with elbasvir (EBV) and grazoprevir (GRZ). *UEG Week 2016, Vienna, Austria*. October 15-19; 2016.
16. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016 Acceso en:
<http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>
17. Informe de Posicionamiento Terapéutico de elbasvir y grazoprevir (Zepatier) en hepatitis C crónica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Acceso en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-elbasvir-grazoprevir-Zepatier-hepatitisC.pdf>