



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®) en hepatitis C

IPT, 8/2018. V1

Fecha de publicación: 12 de marzo de 2018[†]

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 sólo un 40% de los infectados en nuestro país está diagnosticado y, de estos, sólo el 50% recibe atención especializada. Siguen detectándose nuevos casos de adquisición de la enfermedad, 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 (1). 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 hepático 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) en pautas libres de interferón. Hay 3 clases diferentes de AAD: los inhibidores de proteasa NS3/4A (simeprevir (SMV), paritaprevir (PTV) y grazoprevir (GZR), voxilaprevir (VOX)), inhibidores de NS5A (daclatasvir (DCV), ledipasvir (LDV), ombitasvir (OBV), velpatasvir (VEL) y elbasvir (EBV)) y los inhibidores de la polimerasa NS5B (sofosbuvir (SOF), dasabuvir (DSV)). 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 las pautas libres de interferón 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 (2). 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 RBV 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: 30 de enero de 2018.

GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR (MAVIRET®)

Glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) ha sido autorizado para el tratamiento de hepatitis C crónica en adultos (3). Es una combinación a dosis fija formada por 100 mg de GLE y 40 mg de PIB.

La pauta posológica recomendada es 300 mg/120 mg (tres comprimidos de 100 mg/40 mg) administrados por vía oral una vez al día, junto con alimentos.

Tratamiento y duración recomendada para todos los genotipos (3) (tablas 1 y 2):

Tabla 1. Duración recomendada para pacientes naïve

Genotipo	Duración de tratamiento	
	Sin cirrosis	Con cirrosis
Todos los genotipos	8 semanas	12 semanas

Tabla 2. Duración recomendada para pacientes con fracaso previo a terapia con peg-IFN + RBV ± SOF, o SOF + RBV

Genotipo	Duración de tratamiento	
	Sin cirrosis	Con cirrosis
Genotipos 1, 2, 4-6	8 semanas	12 semanas
GT 3	16 semanas	16 semanas

Esta combinación no está recomendada en pacientes que han fracasado a combinaciones de AAD salvo que exista un estudio de resistencia que soporte su uso

Farmacología

Maviret® combina dos antivirales de acción directa, glecaprevir y pibrentasvir, con actividad frente a todos los genotipos de VHC (pangenotípico).

Glecaprevir (GLE) es un inhibidor pangenotípico de la proteasa de NS3/4A del VHC y que es esencial para la replicación viral. Pibrentasvir (PIB) es un inhibidor pangenotípico del NS5A del VHC, esencial para la replicación del ARN viral y el ensamblaje del virión.

GLE y PIB se excretan fundamentalmente en heces y su aclaramiento renal es insignificante, con una detección en orina inferior al 1%. En pacientes con enfermedad renal terminal con o sin diálisis se observó un aumento del AUC de GLE y PIB del 86% y 56% respectivamente, aunque estos cambios no fueron clínicamente significativos.

La farmacocinética de GLE y PIB (a dosis superiores a 120 mg) es no-lineal, posiblemente relacionada con una saturación de los transportadores de eflujo. Ambos principios activos son inhibidores de la glicoproteína P (gpP), de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1/3. La administración concomitante de GLE/PIB con medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede aumentar la exposición a dichos medicamentos (p.ej. digoxina, dabigatrán y estatinas).

Está contraindicado el uso concomitante con medicamentos que contienen atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatrán, etinilestradiol e inductores potentes de la gp-P y el CYP3A (p. ej. rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fenobarbital, fenitoína y primidona)

Se recomienda consultar en la ficha técnica para detalles de las interacciones.

Eficacia

El desarrollo clínico de GLE/PIB incluyó datos de eficacia y seguridad de siete estudios fase III (4-9) y cuatro estudios de soporte fase II (10-18) realizados en una población variada, que incluyó pacientes con diferentes genotipos, tanto naïve como pretratados, con y sin cirrosis (compensada) tal y como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Resumen de los principales estudios con GLE/PIB (excluidos con RBV y dosis < a la autorizada)

Estudio	Población	Grupos del estudio (número de pacientes)
Estudios Fase III		
ENDURANCE-1 N=703	Genotipo 1 - VHC ± VIH - Naïve o pretratados* - Sin cirrosis	GLE/PIB 300 mg/120 mg, 8 sem (n=351) GLE/PIB 300 mg/120 mg, 12 sem (n=352)
ENDURANCE-2 N=302	Genotipo 2 - Naïve o pretratados* - Sin cirrosis	GLE/PIB 300 mg/120 mg, 12 sem (n=202) PLACEBO 12 sem (n=100)
ENDURANCE-3 N=505	Genotipo 3 - Naïve - Sin cirrosis	GLE/PIB 300 mg/120 mg, 8 (n=157) ó 12 sem (n=233) SOF/DCV 400 mg/60 mg, 12 sem (n=115)
ENDURANCE-4 N=121	Genotipos 4, 5 y 6 - Naïve o pretratados* - Sin cirrosis	GLE/PIB 300 mg/120 mg, 12 sem (n=121)
EXPEDITION-1 N=146	Genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 - Naïve o pretratados - Con cirrosis compensada	GLE/PIB 300 mg/120 mg, 12 sem (n=146)
EXPEDITION-2 N= 153	Genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 Coinfección VHC/VIH Naïve o pretratados* Cirrosis compensada permitida (10%)	GLE/PIB 300 mg/120 mg, 8 sem para pacientes sin cirrosis (n=137) GLE/PIB 300 mg/120 mg, 12 sem para pacientes cirróticos (n=16)
EXPEDITION-4 N=104	Genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 - Naïve o pretratados* - 19% con cirrosis (n=20) - Insuficiencia renal estadios 4 y 5 (incluye pacientes en diálisis).	GLE/PIB 300 mg/120 mg, 12 sem (n=104)
Estudios Fase II		
SURVEYOR-I N=66	Genotipos 1, 4, 5 y 6 - Naïve o pretratados* - Sin cirrosis	GLE/PIB 300 mg/120 mg, 8 sem (n=34 Genotipo 1) GLE/PIB 300 mg/120 mg, 12 sem (n=32 Genotipos 4, 5 y 6)
SURVEYOR-II (Partes 1+2) N=190 (284) en la publicación	Genotipos 2 y 3 - Naïve o pretratados* - Con cirrosis (n=55 (30 con Genotipo 3))	GLE/PIB 300 mg/120 mg, 8 sem; GLE/PIB 300 mg/120 mg, 12 sem; GLE/PIB 300 mg/120 mg, 16 sem
SURVEYOR-II (Parte 3) N=131	Genotipo 3 - Naïve con cirrosis (n=40) o pretratados* con (n=47) o sin cirrosis	GLE/PIB 300 mg/120 mg 12 sem (n=62 pretratados sin cirrosis o naïve con cirrosis) GLE/PIB 300 mg/120 mg, 16 sem (n=69 pretratados con o sin cirrosis)
SURVEYOR-II (Parte 4) N=203	Genotipos 2, 4, 5 y 6 - Naïve o pretratados* - Sin cirrosis	Para Genotipo 2 GLE/PIB 300 mg/120 mg 8 sem (n=199); GLE/PIB 300 mg/120 mg 12 sem (n=25) Para Genotipos 4, 5 y 6 GLE/PIB 300 mg/120 mg 8 sem (n=58)
MAGELLAN-1 N=113	Genotipos 1 y 4 - Pretratados con inhibidores de la NS5A y/o inhibidores de la proteasa - Con cirrosis (23%, n=26)	GLE/PIB 300 mg/120 mg, 12 sem (n=66) GLE/PIB 300 mg/120 mg, 16 sem (n=47)
MAGELLAN-2 N=100	G1,2,3,4,5,6 - Naïve o pretratados* (salvo GT3 solo naïve) - Sin cirrosis - Post-trasplante hepático (n=80) o renal (n=20)	GLE/PIB 12 sem

*Pretratados con regímenes con IFN, peg-IFN, RBV ±SOF

Los principales estudios se realizaron en pacientes sin cirrosis, tanto naïve como pacientes pre-tratados con peg-interferón (peg-IFN) + RBV (PR), y algunos con peg-IFN + RBV + SOF (PRS) o SOF + RBV.

Además se incluyó una pequeña muestra de pacientes pretratados con AAD en el estudio MAGELLAN-1 (todos genotipo 1 excepto 4 pacientes con genotipo 4). En la fase de desarrollo, se incluyó un grupo de pacientes coinfectados con VIH en el ENDURANCE-1 y EXPEDITION 2, y también se realizó un estudio exclusivamente con pacientes cirróticos compensados (EXPEDITION-1) y otro con insuficiencia renal crónica (EXPEDITION-4).

Se armonizaron los criterios de inclusión y exclusión en la mayoría de los estudios, sin límite superior para la edad o el índice de masa corporal (IMC), como se muestra en la siguiente tabla (tabla 4):

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión en los estudios con GLE/PIB

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Hombre o mujer, mayor de 18 años	Historia de alergia o sensibilidad a alguno de los excipientes del fármaco de estudio
Anticuerpos anti-VHC positivos y carga viral plasmática VHC ARN \geq 1.000 UI/mL en el momento de inclusión	HBsAg positivo (para todos los estudios) o anticuerpo anti-VIH-1 positivo (excepto Endurance-1 y EXPEDITION 2)
VHC crónica definida por una de las siguientes:	Mujeres embarazadas o con intención de quedarse embarazadas o madres lactantes, así como hombres cuyas mujeres estén embarazadas o con intención de quedarse embarazadas durante el periodo de estudio
Anticuerpos anti-VHC positivos o VHC ARN detectable en los 6 meses anteriores al cribado	Infección por más de un genotipo de VHC
Biopsia hepática indicativa de infección por VHC crónica, fibroscan o marcadores bioquímicos	Enfermedad hepática por otra causa diferente a la infección crónica por VHC
ALT elevada durante al menos 6 meses anteriores al cribado	Tratamiento con GLE/PIB inadecuado para el paciente por cualquier motivo según criterio del investigador
IMC \geq 18 kg/m ² en el momento del cribado	Child-Pugh B o C o historia de enfermedad hepática descompensada
Firma de un consentimiento informado	Plaquetas < 60.000 y <90.000 μ L en cirróticos y no cirróticos respectivamente, hemoglobina < límite inferior de normalidad y albúmina < 2,8 g/dl (EPAR 68)
Capaz de entender y adherirse al esquema del estudio	

* Endurance 1,2,3 y 4; Expedition 1 y 4; Magellan 1 (parte 1 y 2); Surveyor 1 (parte 2) y Surveyor-2 (parte 1 y 2, y parcialmente las 3 y 4)

La variable principal para determinar la tasa de curación del VHC en todos los ensayos fue la respuesta virológica sostenida (RVS₁₂), definida como niveles de ARN del VHC inferiores al límite inferior de cuantificación (LIC) (15 UI/ml) a las 12 semanas después de la finalización del tratamiento (en SURVEYOR 1 y 2, LIC < 25UI). Las variables secundarias fueron el fracaso virológico durante el tratamiento (FVDT) y la recaída post-tratamiento. Se considera fracaso virológico (FV) la suma de ambas variables.

Las principales características demográficas de la población de los estudios de fase II y III están resumidas en la tabla 5 y las características basales de la población para la infección por VHC en la tabla 6.

Tabla 5. Características demográficas de la población

Características	Genotipo 1 N=998	Genotipo 2 N=466	Genotipo 3 N=643	Genotipo 4 N=182	Genotipo 5 N=32	Genotipo 6 N=48	Fase 2 y 3 N= 2369
Sexo, n (%)							
Hombre	544 (54,5)	234 (50,2)	375 (58,3)	120 (65,9)	18 (56,3)	27 (56,3)	1318 (55,6)
Mujer	454 (45,5)	232 (49,8)	268 (41,7)	62 (34,1)	14 (43,8)	21 (43,8)	1051 (44,4)
Raza, n (%)							
Caucásico	825 (82,7)	350 (75,1)	564 (87,7)	133 (73,3)	21 (72,4)	5 (10,4)	1898 (80,2)
No caucásico	173 (17,3)	116 (24,9)	79 (12,3)	49 (26,7)	8 (25)	43 (89,6)	471 (19,8)
Región geográfica, n (%)							
Norteamérica	325 (32,6)	260 (55,8)	289 (44,9)	64 (35,2)	4 (12,5)	22 (45,8)	694 (40,7)
Europa	464 (46,5)	109 (23,4)	190 (29,5)	100 (54,9)	15 (46,9)	13 (27,1)	891 (37,6)
Resto del Mundo	209 (20,9)	97 (20,8)	164 (25,5)	18 (9,9)	13 (40,6)	13 (27,1)	514 (21,7)
Edad, años							
Mediana	54,0	58,0	51,0	55,0	59,5	53,0	54,0
Min-Max	19,0-84,0	21,0-88,0	20,0-76,0	19,0-83,0	20,0-75,0	32,0-75,0	19,0-88,0
Categoría de edad, años							
< 65	856 (85,8)	358 (76,8)	606 (94,2)	158 (86,8)	20 (62,5)	43 (89,6)	2.041 (86,2)
≥ 65	142 (14,2)	108 (23,2)	37 (5,8)	24 (13,2)	12 (37,5)	5 (10,4)	328 (13,8)
< 75	974 (97,6)	451 (96,8)	642 (99,8)	178 (97,8)	30 (93,8)	47 (97,9)	2.322 (98,0)
≥ 75	24 (2,4)	15 (3,2)	1 (0,2)	4 (2,2)	2 (6,3)	1 (2,1)	47 (2,0)
IMC, kg/m ²							
Mediana	25,8	26,4	26,1	26,2	28,3	22,7	25,9
Min-Max	18,0-55,4	17,4-65,7	17,4-51,0	18,2-49,0	19,8-43,5	17,3-31,6	17,3-65,7

Tabla 6. Características basales de la población para VHC

Variable	Genotype						Phase 2 and 3 Analysis Set N=2369
	GT1 N=998	GT2 N=466	GT3 N=643	GT4 N=182	GT5 N=32	GT6 N=48	
Pior HCV medication history, n (%)							
TV	561 (56,2)	369 (79,2)	521 (81,0)	122 (67,0)	26 (81,3)	41 (85,4)	1640 (69,2)
TE	437 (43,8)	97 (20,8)	122 (19,0)	60 (33,0)	6 (18,8)	7 (14,6)	729 (30,8)
P/R- or SOF/R- experienced	328 (32,9)	97 (20,8)	122 (19,0)	56 (30,8)	6 (18,8)	7 (14,6)	616 (26,0)
PI- experienced	318 (31,9)	80 (17,2)	80 (12,4)	55 (30,2)	6 (18,8)	7 (14,6)	546 (23,0)
SOF/R- experienced	10 (1,0)	17 (3,6)	42 (6,5)	1 (0,5)	0	0	70 (3,0)
PI- experienced	72 (7,2)	0	0	3 (1,6)	0	0	75 (3,2)
NS5A inhibitor-experienced	72 (7,2)	0	0	3 (1,6)	0	0	75 (3,2)
Cirrhotic status, n (%)							
Yes	126 (12,6)	35 (7,5)	116 (18,0)	22 (12,1)	2 (6,3)	7 (14,6)	308 (13,0)
No	872 (87,4)	431 (92,5)	527 (82,0)	160 (87,9)	30 (93,8)	41 (85,4)	2061 (87,0)
Baseline fibrosis stage							
PO-P1	714 (71,8)	341 (73,2)	409 (63,6)	131 (72,4)	23 (71,9)	33 (68,8)	1651 (69,8)
P2	68 (6,8)	40 (8,6)	40 (6,2)	11 (6,1)	5 (15,6)	1 (2,1)	165 (7,0)
P3	87 (8,8)	51 (10,9)	79 (12,3)	19 (10,5)	2 (6,3)	7 (14,6)	245 (10,4)
P4	125 (12,6)	34 (7,3)	115 (17,9)	20 (11,0)	2 (6,3)	7 (14,6)	303 (12,8)
Missing	4	0	0	1	0	0	5
Chronic kidney disease stages 4 and 5, n (%)							
Yes	55 (5,5)	16 (3,4)	11 (1,7)	20 (11,0)	1 (3,1)	1 (2,1)	104 (4,4)
No	943 (94,5)	450 (96,6)	632 (98,3)	162 (89,0)	31 (96,9)	47 (97,9)	2265 (95,6)
BASELINE HCV RNA LEVEL (IU/mL)							
< 1,000,000	422 (42,3)	153 (32,8)	226 (41,4)	97 (53,3)	14 (43,9)	10 (20,9)	962 (40,6)
≥ 1,000,000	576 (57,7)	313 (67,2)	377 (58,6)	85 (46,7)	18 (56,3)	38 (79,2)	1407 (59,4)
BASELINE HCV RNA LEVEL (IU/mL)							
< 6,000,000	854 (85,6)	303 (65,0)	478 (74,3)	168 (92,3)	27 (84,4)	22 (45,8)	1852 (78,2)
≥ 6,000,000	144 (14,4)	163 (35,0)	165 (25,7)	14 (7,7)	5 (15,6)	26 (54,2)	517 (21,8)
BASELINE HCV RNA LEVEL (IU/mL)							
< 10,000,000	941 (94,3)	376 (80,7)	545 (84,9)	179 (98,4)	32 (100)	32 (66,7)	2105 (88,9)
≥ 10,000,000	57 (5,7)	90 (19,3)	98 (15,2)	3 (1,6)	0	16 (33,3)	264 (11,1)

Adultos infectados por el VHC genotipos 1, 2, 4, 5 y 6

Los resultados para estos genotipos se recogen de los estudios ENDURANCE-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, y EXPEDITION-1 y -4. Las tasas de FVDI y recaídas de estos estudios se recogen en la Tabla 7.

Tabla 7. RVS12 (ITT) en pacientes sin tratamiento previo o tratados previamente¹ con peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir con infección por el VHC de los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 que recibieron el tratamiento con la duración recomendada (datos agrupados de los estudios ENDURANCE-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, y EXPEDITION-1 y -4)

	Genotipo 1 ²	Genotipo 2	Genotipo 4	Genotipo 5	Genotipo 6
RVS12 en pacientes sin cirrosis					
8 semanas	99,0 % (383/387)	98,0 % (193/197)	93,5 % (43/46)	100 % (2/2)	90,0 % (9/10)
Resultado en los pacientes sin RVS12					
FV durante el tratamiento	0,3 % (1/387)	0 % (0/197)	0 % (0/46)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Recaída ³	0 % (0/384)	1,0 % (2/195)	0 % (0/45)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Otro ⁴	0,8 % (3/387)	1,0 % (2/197)	6,5 % (3/46)	0 % (0/2)	10 % (1/10)
RVS12 en pacientes con cirrosis					
12 semanas	97,0 % (98/101)	100 % (35/35)	100 % (20/20)	100 % (2/2)	100 % (7/7)
Resultado en los pacientes sin RVS12					
FV durante el tratamiento	0 % (0/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Recaída ³	1,0 % (1/98)	0 % (0/35)	0 % (0/19)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Otro ⁴	2,0 % (2/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)

FV = fracaso virológico.

- El porcentaje de pacientes tratados previamente con PRS (peg-IFN/ribavirina/sofosbuvir) es del 35 %, 14 %, 23 %, 0 % y 18 % de los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6, respectivamente. Ninguno de los pacientes con el GT5 había recibido previamente PRS y 3 pacientes con el GT6 lo habían recibido antes.
- Incluidos 15 pacientes con coinfección por el VIH-1 (tratados durante 8 semanas).
- Se define la recaída como una cantidad de ARN del VHC ≥ LIC tras la respuesta al final del tratamiento en los pacientes que lo completaron.
- Incluidos los pacientes que interrumpieron la participación debido a acontecimientos adversos, a la pérdida para el seguimiento o a la retirada del estudio.

En pacientes sin cirrosis, naive o pretratados con infección crónica por VHC genotipos 1 y 2, GLE/PIB demostró no inferioridad (margen de no inferioridad del 5%) frente a los controles históricos en los estudios individuales (OBV/PTV/r + DSV ± RBV o SOF/LDV durante 12 semanas en ENDURANCE-1 (ref RVS₁₂ 91%), SOF+RBV en ENDURANCE-2 y SURVEYOR-II Parte 4 (Ref RVS₁₂ 95%)).

En pacientes con genotipo 1 y sin cirrosis, de acuerdo al estudio ENDURANCE-1, la pauta de GLE/PIB 8 semanas (99,1%) demostró ser no inferior (margen de no inferioridad del 5%) frente a la pauta de 12 semanas (99,7%).

En el análisis agrupado de los estudios de genotipo 1, sólo un paciente en el brazo de 8 semanas de tratamiento presentó fracaso virológico y se observó un único caso de recaída en genotipo 1 en un paciente cirrótico tratado durante 12 semanas. En ambos se observó una sustitución de A156V en NS3 y Q30R/L31M/H58D en NS5A.

En el grupo de genotipo 2 (n=195), hubo dos recaídas en pacientes pretratados, tratados durante 8 semanas con estados de fibrosis F0/F1 y F3. El número de pacientes con genotipos 4, 5 y 6 es limitado.

Adultos infectados por el VHC genotipo 3

La eficacia de GLE/PIB en pacientes con infección crónica por el VHC del genotipo 3 que no habían recibido tratamiento previo o habían recibido combinaciones con peg-IFN, RBV y/o SOF se mostró en los estudios clínicos ENDURANCE-3 (sin tratamiento previo y sin cirrosis) y SURVEYOR-2 parte 3 (con y sin cirrosis y/o con tratamiento previo) (ver tablas 8 y 9).

Tabla 8. RVS12 (ITT) en pacientes con infección por el virus del genotipo 3, sin tratamiento previo y sin cirrosis (ENDURANCE-3)

RVS	Maviret 8 semanas N = 157	Maviret 12 semanas N = 233	Sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas N = 115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
	Diferencia entre tratamientos -1,2 %; intervalo de confianza del 95 % (-5,6 % al 3,1 %)		
	Diferencia entre tratamientos -0,4 %; intervalo de confianza del 97,5 % (-5,4 % al 4,6 %)		
Resultado en los pacientes sin RVS12			
FV durante el tratamiento	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Recaída ¹	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Otro ²	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

¹ Se define la recaída como ARN del VHC ≥ LIC tras tener respuesta al final del tratamiento en los pacientes que lo completaron.

² Incluidos los pacientes que interrumpieron la participación debido a acontecimientos adversos, a la pérdida del seguimiento o a la retirada del estudio.

En pacientes genotipo 3, naive y sin cirrosis, en el estudio ENDURANCE-3, se demostró la no-inferioridad (margen de no-inferioridad de -6%) de GLE/PIB 12 semanas frente a SOF+DCV 12 semanas, aunque la tasa de fracasos virológicos fue numéricamente superior en el brazo GLE/PIB (1,4-comparado con SOF+DCV (0,9%). También el tratamiento de 8 semanas con GLE/PIB resultó no inferior a 12 semanas de tratamiento, aunque también el número de recaídas fue superior en el grupo de 8 semanas (3,3%) respecto a 12 semanas (1,4%).

Dos pacientes con fibrosis F3 recayeron tras 8 semanas de tratamiento, y ambos presentaban el polimorfismo A30K en el virus basal. Se observó una tendencia sin significación estadística hacia peores resultados de RVS₁₂ en pacientes con fibrosis moderada a severa tratados durante 8 semanas (tabla 10). La carga viral inicial no pareció relevante para la eficacia del tratamiento (incluso en el de corta duración).

Tabla 9. RVS12 en pacientes con infección por el virus del genotipo 3, con o sin cirrosis, que recibieron el tratamiento con la duración recomendada (SURVEYOR-2 parte 3)

	Sin tratamiento previo con cirrosis	Con tratamiento previo con o sin cirrosis
	MAVIRET 12 semanas (N = 40)	MAVIRET 16 semanas (N = 69)
RVS	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Resultado en los pacientes sin RVS12		
FV durante el tratamiento	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Recidiva ¹	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Otro ²	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
RVS por estado relativo a la cirrosis		
Sin cirrosis	ND	95,5 % (21/22)
Con cirrosis	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

¹ Se define la recidiva como ARN del VHC \geq LIC tras tener respuesta al final del tratamiento en los pacientes que lo completaron.

² Incluidos los pacientes que interrumpieron la participación debido a acontecimientos adversos, a la pérdida del seguimiento o a la retirada del estudio.

Tabla 10. Respuesta viral (RVS₁₂) por subgrupos en Endurance-3

Subgrupo	12 semanas (A) N = 233	8 semanas (C) N = 157	Brazo C – Brazo A (IC 95%) ^a
F0 – F1	192/201 (95,5)	119/122 (97,5)	2,0 (-3,0, 6,2)
F2	11/12 (91,7)	6/8 (75,0)	-16,7
F3	19/20 (95,0)	24/27 (88,9)	-6,1 (-23,5, 13,9)

Se observó que el tratamiento previo con peg-IFN o SOF tenía un impacto superior a la presencia de cirrosis en cuanto a la probabilidad de alcanzar una RVS₁₂ (tabla 11).

Tabla 11. Resumen de la eficacia de GLE/PIB en pacientes infectados con GT3 (Fases II/III)

	n/N (%)			
	Naïve		previamente tratados (peg-IFN+RBV y/o SOF)	
	8 semanas	12 semanas	12 semanas	16 semanas
Pacientes sin Cirrosis				
RVS ₁₂	177/186 (95,2)	258/270 (95,6)	44/49 (89,8)	21/22 (95,5)
FV durante el tratamiento	1/186 (0,5)	1/270 (0,4)	1/49 (2,0)	0/22
Recaída ₁₂	5/178 (2,8)	3/257 (1,2)	4/48 (8,3)	1/22 (4,5)
Pacientes con Cirrosis				
RVS ₁₂		64/65 (98,5)		48/51 (94,1)
FV durante el tratamiento		0/65		1/51 (2,0)
Recaída ₁₂		0/64		2/50 (4,0)

La mayor proporción de recaídas se vio en pacientes previamente tratados (peg-IFN+RBV y/o SOF) sin cirrosis tratados durante 12 semanas (estudio SURVEYOR 2). El fracaso virológico en los pacientes tratados durante 16 semanas fue bajo; se alcanzó 94% (48/51) de RVS₁₂ entre los pacientes con cirrosis que habían fracasado a otras terapias previas (EPAR 91).

Resistencia

Polimorfismos basales en pacientes no tratados con AAD excepto sofosbuvir: los polimorfismos basales en los virus del genotipo 1, 2, 4, 5 y 6 no tuvieron ningún efecto sobre el resultado del tratamiento.

En los pacientes GT3 que recibieron la pauta recomendada (n = 309), los polimorfismos basales en NS5A (Y93H incluido) o NS3 no tuvieron un impacto relevante sobre los resultados del tratamiento. Todos los pacientes (15/15) con Y93H y el 75% de los pacientes (15/20) con A30K en NS5A en la visita basal alcanzaron la RVS₁₂. La prevalencia general de A30K e Y93H en la visita basal fue del

6,5% y del 4,9%, respectivamente. La capacidad para evaluar el impacto de los polimorfismos basales en NS5A fue limitada en los pacientes no tratados previamente con cirrosis y en los pacientes tratados previamente, debido a la baja prevalencia de A30K (1,6%, 2/128) o Y93H (3,9%, 5/128). Es posible que la mutación A30K tenga un peso específico en la RVS.

Resistencia cruzada: En pacientes infectados por genotipos 1, 2, 4-6, el tratamiento previo con interferón, peg-IFN, RBV y/o SOF no pareció influir en un aumento de la resistencia cruzada (tabla 12).

Tabla 12. RVS12 en función del tratamiento previo, genotipo y duración de GLE/PIB en pacientes con infección por el VHC genotipos 1, 2, 4, 5 y 6

Treatment Group	n/N (%)									
	GT1		GT2		GT4		GT5		GT6	
	8 weeks	12 weeks	8 weeks	12 weeks	8 weeks	12 weeks	8 weeks	12 weeks	8 weeks	12 weeks
TN	245/248 (98,8)	310/313 (99,0)	172/174 (98,9)	193/195 (99,0)	36/39 (92,3)	83/83 (100)	2/2 (100)	24/24 (100)	7/8 (87,5)	33/33 (100)
TE-PRS	138/139 (99,3)	188/189 (99,5)	21/23 (91,3)	74/74 (100)	7/7 (100)	48/49 (98,0)	N/A	6/6 (100)	2/2 (100)	5/5 (100)
TN+TE-PRS										
All	383/387 (99,3)	498/502 (99,2)	193/197 (98,0)	267/269 (99,3)	43/46 (93,5)	131/132 (99,2)	2/2 (100)	30/30 (100)	9/10 (90,0)	38/38 (100)
Difference % (8 week-12-week) 95% CI	-0,7 (-2,1, 0,6)		-1,4 (-4,4, 1,7)		-5,6 (-14,1, 2,9)		0,0 (-73,3, 73,3)		-10,5 (-37,8, 16,9)	

Estudios en pacientes que han fracasado a tratamiento previo con un régimen que incluye un inhibidor de NS5A y/o un Inhibidor de la Proteasa

Se estudió en 113 pacientes GT1 o GT4 (estudio MAGELLAN-1, parte 2) tratados con GLE/PIB durante 12-16 semanas. La adición de RBV en pacientes GT1 sin cirrosis no mejoró la eficacia. La presencia de polimorfismos en posiciones clave de aminoácidos (para las clases NS3/4A y NS5) fue en torno al 15% en NS3 y 60% en NS5. Para aquellos pacientes tratados previamente con inhibidores del NS5A, se detectó una sustitución en el 80%; en el caso de tratamiento previo con NS3/4A, se detectaron sustituciones clave en NS3 en el 20% de los casos. Aproximadamente el 30% de los pacientes no presentaron ningún polimorfismo de base.

- **Pacientes pre-tratados solo con inhibidores de la proteasa (NS5A-naïve) (n=35):** la presencia de polimorfismos no tuvo ningún impacto en la eficacia del tratamiento (RVS₁₂ del 100%).
- **Pacientes pre-tratados solo con inhibidores de NS5A (naïve a inhibidores de la proteasa) (n=36):** se mantuvieron tasas altas de RVS₁₂, con dos fracasos virológicos en el brazo de 12 semanas y un único caso en el grupo de tratamiento durante 16 semanas.
- **Pacientes pre-tratados con inhibidores de NS5A e inhibidores de la proteasa (n=37):** las menores tasas de RVS₁₂ (4/9) se observaron en pacientes con mutaciones en ambas dianas NS3 (posiciones 155, 156 y 168) y NS5A (posiciones 24, 28, 30, 31, 58, 92, 93). La RVS₁₂ fue del 100% en aquellos que no presentaban mutaciones, tratados durante 12 o 16 semanas (7/7), o presentaban sólo una (NS3 o NS5A) (9/9) tratados con GLE/PIB 16 semanas (tabla 13 y 14).

Tabla 13. RVS₁₂ en MAGELLAN-1 según los polimorfismos basales (BP) en el grupo de pacientes GT1

BP utilizando un margen de detección del 15% (población mITT-VF)			
		GLE/PIB 12 weeks	GLE/PIB 16 weeks
NS5A -naïve	NS3 solo	100 (2/2)	100 (3/3)
	NS5A solo	100 (2/2)	100 (3/3)
	NS3 + NS5A	100 (2/2)	-
	No BP	100 (17/17)	100 (6/6)
Naïve a inhibidores de la proteasa	NS3solo	100 (1/1)	-
	NS5A solo	88,9 (16/18)	91,7 (11/12)
	NS3 + NS5A	-	-
Pre-tratados con inhibidores de NS5A e inhibidores de la proteasa	No BP	100 (1/1)	100 (4/4)
	NS3	-	100 (1/1)
	NS5A	83,3 (10/12)	100 (8/8)
	NS3 + NS5A	60,0 (3/5)	25,0 (1/4)
	No BP	100 (4/4)	100 (3/3)

De los pacientes previamente tratados con inhibidores de NS3 y NS5A solamente un 25% (9/37) presenta mutaciones relevantes en ambas familias, con mayor riesgo de fracaso virológico y peores tasas de RVS₁₂.

Tabla 14. RVS₁₂ en pacientes pretratados con AAD

Tratamiento previo con AAD	GLE/PIB 12 semanas	GLE/PIB 16 semanas	Total
	RVS ₁₂ n/N (%)		
LDV + SOF	11/12 (91,7)	9/10 (90,0)	20/22 (90,9)
OBV/PPTV/r +/- DSV +/- RBV	6/7 (85,7)	5/6 (83,3)	11/13 (84,6)
SMV + SOF	1/2 (50,0)	3/3 (100,0)	4/5 (80,0)
DCV + PR	7/8 (87,5)	7/7 (100,0)	14/15 (93,3)
TVR or BOC + PR	16/17 (94,1)	9/9 (100,0)	25/26 (96,2)
Varias pautas con AAD	6/7 (85,7)	4/6 (66,7)	10/13 (76,9)
Otros	11/13 (84,6)	6/6 (100,0)	17/19 (89,5)

Pacientes con insuficiencia renal

Se realizó un estudio fase III con pacientes GT1-6 con insuficiencia renal crónica estadios 4-5 (EXPEDITION-4). La distribución por genotipos fue: GT1 (52%), GT4 (19%), GT2 (16%), GT3 (11%), GT5 y 6 (2%). Incluyó pacientes naïve o pretratados con IFN (2 pacientes fueron pretratados con SOF). 82% estaban en diálisis. Se alcanzó un RVS₁₂ (ITT) en el 98,1% de los pacientes (102/104). Ninguno experimentó fracaso virológico durante el tratamiento o recaída post-tratamiento.

Pacientes con trasplante renal o hepático

Se realizó un estudio de fase II en 100 pacientes GT1-6 sin cirrosis con trasplante renal o hepático tratados durante 12 semanas con GLE/PIB (MAGELLAN-2). Excepto en los pacientes GT3 (sólo naïve), la población consistió en pacientes naïve o pretratados con regímenes con IFN, peg-IFN, RBV ± SOF. Todos recibían tratamiento con inmunosupresores habituales. Se alcanzó una RVS₁₂ (ITT) en el 98% de los pacientes (98/100). Un paciente con GT3a experimentó recaída a las 4 semanas post-tratamiento.

Pacientes coinfectados VHC/VIH

En el estudio ENDURANCE-1, se incluyeron 33 pacientes GT1 coinfectados con VIH y tratados con regímenes con dolutegravir, raltegravir o rilpivirina. Todos alcanzaron una RVS₁₂.

En el estudio EXPEDITION-2 (19), se incluyeron 155 pacientes con genotipos 1-6, con 10% cirróticos, tratados durante 8 semanas los no cirróticos y durante 16 semanas los cirróticos. El dato global de RVS₁₂ fue del 99% (150/151) (ITTm). En los no cirróticos, la RVS fue de 98%(150/153) y 94% en cirróticos (14/15). El único fallo virológico se produjo en 1 paciente cirrótico genotipo3, otro paciente genotipo2 sufrió un ACVA. Se demostró no inferioridad respecto al 90% de eficacia de controles históricos (tabla 15).

Tabla 15. Tasas de RVS₁₂ preliminares en pacientes coinfectados VHC/VIH del estudio EXPEDITION-2

Genotipo	Sin Cirrosis 8 semanas % (n/N)	Con cirrosis 12 semanas % (n/N)
1	100% (87/87)	100% (10/10)
2	100% (9/9)	--
3	100% (21/21)	75% (3/4) ^a
4	100% (16/16)	100% (1/1)
6	100% (3/3)	--
Total	100% (136/136)	93% (14/15)

^a Paciente naïve con fracaso virológico durante el tratamiento, pero historia de adherencia terapéutica incompleta (85%).

Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos que mostraron diferencias significativas fueron el sexo (mejores tasas de RVS₁₂ en mujeres (98,7%) que en hombres (96,4%)), el nivel basal de ARN VHC (mejores tasas de RVS₁₂ en pacientes con ARN VHC <1 millón UI/ml (98,5%) frente a ≥ 1 millón UI/ml (96,6%)), el polimorfismo basal en NS3 (RVS₁₂ 100%), NS5A (RVS₁₂ 96%), NS3 y NS5A (RVS₁₂ 61,1%) o ausencia de polimorfismos (RVS₁₂ 98%) y la adherencia al tratamiento con AAD entre el 80-120% (RVS₁₂ 97,8%) respecto a no adherentes (RVS₁₂ 94%).

Seguridad

Se ha recogido la experiencia de seguridad en 2.265 pacientes tratados en estudios fase II-III, además de 104 pacientes con IRC que se analizaron de manera separada. En el total de la población había 288 pacientes con cirrosis compensada (Child Pugh A), y 33 pacientes co-infectados con VIH. El estudio EXPEDITION-2 incluye otros 153 pacientes adicionales coinfectados por VIH.

En el ensayo ENDURANCE-2, doble ciego frente a placebo, la tasa de efectos adversos fue similar entre GLE/PIB y placebo (65 y 58%) y la de efectos adversos severos del 1% en ambos brazos. En la rama de tratamiento fueron más frecuentes los efectos adversos digestivos.

El perfil de seguridad de GLE/PIB fue en general aceptable, con pocas notificaciones de efectos adversos (EA) graves (2,9%) o muy graves (2,1%). Pocos pacientes (0,4%) interrumpieron el tratamiento debido a EAs.

Los EAs más frecuentes (incidencia ≥ 10%) fueron fatiga y cefalea. También fueron frecuentes las alteraciones gastrointestinales tales como náuseas, diarrea, distensión y dolor abdominal, e insomnio. También se notificaron reacciones de prurito (4,5%), pero con una frecuencia similar en todos los brazos de tratamiento, independientemente de si era GLE/PIB, SOF/DCV o placebo. La mayoría fueron de intensidad moderada y no conllevaron interrupción de tratamiento.

Hubo 7 muertes en los estudios fase II/III, todos en el periodo post-tratamiento y fueron considerados como no relacionados con el fármaco en estudio.

En total 48 pacientes (2,1%) experimentaron un efecto adverso grave, incluyendo neoplasias, infecciones e infestaciones, y lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos. Sin embargo sólo uno se consideró relacionado con el fármaco en estudio: un accidente isquémico transitorio (AIT) en el día 11 de tratamiento y posteriormente en el día 24 post-tratamiento. El paciente tenía factores de riesgo de AIT: obesidad, tabaquismo y alteraciones en el ritmo cardiaco. Seis pacientes (0,3%) desarrollaron carcinoma hepatocelular *de novo* durante el tratamiento o los 4 meses posteriores, pero no fue simultáneo con el fracaso virológico con GLE/PIB. No fue posible determinar la tasa de recurrencia de carcinoma hepatocelular al no haberse incluido en los estudios pacientes con historia previa de dicha patología.

El número de alteraciones en los parámetros analíticos grado 3-4 fue baja. El número de elevaciones del ALT fue bajo y no pareció clínicamente relevante. Sin embargo no se puede descartar que GLE/PIB produzca un potencial daño hepático cuando se combina con otros fármacos como etinilestradiol. La elevación de la bilirrubina grado 1, grado 2 y grado 3 en los estudios fase II-III fue 6,8%, 2,3% y 0,4% respectivamente, generalmente transitoria y asintomática, y en la mayor parte de los casos ligada a una elevación de la fracción indirecta de la bilirrubina por la inhibición de su metabolismo inducida por GLE. Ningún paciente con hiperbilirrubinemia experimentó ictericia, o signos clínicos o de laboratorio sugestivos de fallo hepático. En comparación con otros inhibidores de la proteasa NS3/4A previamente comercializados, GLE/PIB parece tener un riesgo hepático inferior.

Riesgo de reactivación de hepatitis B

No se incluyeron pacientes coinfectados VHB/VHC en los estudios por lo que no se pudo estudiar el riesgo de reactivación de VHB.

Pacientes con IRC

La distribución de EA de GLE/PIB notificados en la población con IRC fue similar a la de pacientes con función renal normal, excepto el prurito, cuya incidencia fue superior. Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal grave fueron prurito (17%) y fatiga (12%). Ningún paciente alcanzó los criterios de potencial hepatotoxicidad. Se notificó una mayor proporción de EA cardiovasculares en relación con las comorbilidades subyacentes de esta población (especialmente hipertensión y cardiomiopatía), algunos con asociación cronológica (aunque no causal) con el fármaco. Se debería prestar especial atención en la fase de post-comercialización.

Pacientes con cirrosis

El porcentaje de pacientes con EA graves o Grado 3 fue superior en pacientes con cirrosis (5,9% y 6,9%) comparado con pacientes no-cirróticos (1,6% y 2,3%). Sin embargo, ninguno se relacionó potencialmente con el fármaco a estudio. Se notificaron con mayor frecuencia fatiga, diarrea y prurito en pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A), así como descenso de plaquetas grado 3-4, aumento de la bilirrubina total e hiperglicemia. Las diferencias no fueron clínicamente significativas, ni hubo una diferencia relevante en la incidencia de EA en cirróticos comparado con no cirróticos.

Pacientes coinfectados con VIH

Considerando los datos adicionales del EXPEDITION 2 con 153 pacientes adicionales (16 con cirrosis compensada) a los 33 del ENDURANCE 1, los datos de seguridad parecen ser similares a los del resto de la población.

Influencia de factores intrínsecos (edad, género, raza, IMC)

No se observó ninguna influencia relevante de la edad, el sexo, la raza/etnia y el IMC con respecto a la incidencia de EA y la descripción de anomalías de parámetros de laboratorio. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años experimentaron EA graves (7,3% vs 2,4%) y grado ≥ 3 (7,3% versus 3,2%) comparado con pacientes más jóvenes.

Interrupciones del tratamiento

En los estudios fase II-III, 10 pacientes interrumpieron el tratamiento por algún EA. Entre ellos, el investigador consideró que 4 de ellos estaban relacionados con GLE/PIB. Tres de estos pacientes presentaron síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, dispepsia, diarrea) que se resolvieron tras finalizar el tratamiento.

DISCUSIÓN

La evidencia de la eficacia y seguridad de GLE/PIB en el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos proviene de siete estudios fase III y cuatro estudios de soporte fase II que incluyen un número adecuado de pacientes (n=2.365). El desarrollo del fármaco

cumple con las recomendaciones de la EMA (“Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis”) (20) e incluye un estudio de no inferioridad con comparador activo (ENDURANCE-3) y un estudio doble ciego frente a placebo (ENDURANCE-2).

En pacientes sin cirrosis con genotipos 1, 2, 4, 5 y 6, tanto naïve como pre-tratados, la pauta de GLE/PIB durante 8 semanas mostró tasas de RVS₁₂ próximas al 100%. En los mismos genotipos pero en pacientes con cirrosis se obtuvieron tasas de respuesta óptimas con una duración de 12 semanas. Sin embargo cabe destacar como limitaciones una RVS₁₂ ligeramente inferior en el grupo de pacientes genotipo 2 pretratados con peg-IFN + RBV + SOF y tratados con GLE/PIB durante 8 semanas, así como el reducido tamaño de la muestra en los genotipos 5 y 6, y de pacientes con fibrosis F2/F3.

En el ensayo ENDURANCE-3 se comparó GLE/PIB durante 8 semanas (pacientes sin cirrosis) y 12 semanas (con o sin cirrosis) frente a SOF + DCV durante 12 semanas en una población infectada por VHC genotipo 3. GLE/PIB 12 semanas mostró no inferioridad frente a SOF+DCV, y el tratamiento a 8 semanas dio como resultado una tasa de recaída numéricamente más alta (5/150, 3.3%) que las 12 semanas (3/222, 1.4%). Sin embargo, se consideró que la diferencia era limitada, por lo que concluyó que estos resultados apoyaban el tratamiento durante 8 semanas para pacientes no cirróticos previamente no tratados con infección por genotipo 3. De esta forma, se consigue una homogeneización de la pauta y la duración en todos los pacientes naïve sin cirrosis independientemente del genotipo, lo que es importante de cara a la simplificación de la terapia (estrategia para el plan de erradicar la hepatitis C /objetivo para 2030 de la OMS).

En cuanto a pacientes genotipo 3 con fracaso a tratamientos previos (peg-IFN+RBV o SOF+RBV) o con cirrosis, los resultados del SURVEYOR-2 y EXPEDITION-4 apoyan el tratamiento con GLE/PIB durante 16 semanas.

La experiencia del tratamiento con GLE/PIB en pacientes con exposición previa a inhibidores NS3/4A y/o NS5A estudiada en MAGELLAN-1 se limita a infección por GT1. En aquellos expuestos exclusivamente a NS3/4A (n=35), no se observó ningún fracaso virológico. En aquellos tratados sólo con NS5A (n=36), 3 pacientes fracasaron, y en los pacientes tratados con ambos tipos de inhibidores (n=37) 7 pacientes fracasaron, sin diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (12 vs 16 semanas). De los pacientes tratados con inhibidores de NS3 y NS5A solamente un 25% (9/37) presenta mutaciones relevantes en ambas familias, con mayor riesgo de fracaso virológico y peores tasas de RVS₁₂. Con los datos disponibles, no es posible diseñar un algoritmo de resistencia capaz de predecir la respuesta en pacientes GT1 o GT4 pretratados, a la espera de más datos. Por ello, con los datos disponibles en pacientes con infección por genotipo 1 no se recomienda el uso de GLE/PIB para el retratamiento de pacientes previamente expuestos a inhibidores NS3/4A y/o NS5A, sin conocer las mutaciones de resistencia. Aunque podría valorarse en pacientes que únicamente hayan recibido tratamiento previo con un inhibidor de la NS3/4A.

No existen datos para otros genotipos (especialmente importantes en GT3) y los datos no son extrapolables.

Es importante destacar que el estudio no incluyó pacientes GT3 con fracaso previo a SOF + inhibidor NS5A. Aunque *in vitro* PIB es activo en presencia de la mutación responsable del fracaso a otros inhibidores NS5A (Y93H), se desconoce la respuesta *in vivo*. Como valor añadido PIB es el primer inhibidor de NS5A con actividad mantenida contra virus con la mutación Y93H.

La capacidad para evaluar el impacto de los polimorfismos basales en NS5A fue limitada en los pacientes no tratados previamente con

cirrosis y en los pacientes tratados previamente, debido a la baja prevalencia de A30K (1,6 %, 2/128) o Y93H (3,9 %, 5/128).

Respecto a la influencia de las mutaciones, se observaron menores tasas de RVS₁₂ en pacientes pre-tratados con ambos grupos de fármacos (inhibidores de NS5A e inhibidores de la proteasa) que presentaban mutaciones en ambas dianas NS3 (A166S) y NS5 (A30K). Se calcula que el descenso de la RVS₁₂ atribuible a la prevalencia de A30K en pacientes genotipo 3 naïve sin cirrosis tratados durante 8 o 12 semanas es <1%. La frecuencia de una doble mutación (A166S + A30K) es muy baja.

Ante el fracaso a tratamiento con GLE/PIB, existe un riesgo de desarrollar resistencia a las dos clases de tratamiento NS3/4A y NS5A.

De acuerdo con la escasa eliminación renal del fármaco y los estudios farmacocinéticos desarrollados en pacientes con insuficiencia renal, el estudio fase III (EXPEDITION 4) con pacientes infectados por VHC genotipos 1-6 con IRC estadios 4 ó 5 mostró que GLE/PIB es una opción adecuada en estas poblaciones. Resulta especialmente útil en pacientes con GT 2, 3, 5 y 6, en los que no existe tratamiento en IR grave. En los pacientes GT 1 y 4 también aporta un valor añadido, teniendo en cuenta que SOF no es una opción adecuada en pacientes con IR grave y que GZR/EBV a menudo se emplea junto con RBV. Además, en este estudio con el 82% de los pacientes en diálisis, se alcanzó una alta tasa de RVS₁₂ (98,1%; 102/104). Sin embargo, GLE/PIB no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

El perfil de seguridad de GLE/PIB es favorable. Sin embargo, a pesar de que el riesgo de elevación de ALT sea inferior al de otros inhibidores NS3/4A autorizados, se han identificado algunas situaciones (como el uso concomitante con regímenes basados en etinilestradiol) en las que el riesgo hepático estaría incrementado.

No pudo determinarse el riesgo de reactivación de VHB debido a que no se incluyeron pacientes coinfectados por VHB/VHC. Sin embargo, se incluyó la advertencia del riesgo existente en el contexto de cualquier tratamiento con AAD (21).

CONCLUSIÓN

El régimen GLE/PIB ha mostrado eficacia y seguridad en pacientes con genotipo 1-6, tanto mono como coinfectados por VIH, con y sin cirrosis compensada.

No existe evidencia del uso de GLE/PIB en pacientes pediátricos, mujeres embarazadas y su uso durante la lactancia, ni en pacientes cirróticos descompensados.

La eficacia en pacientes que han fracasado previamente a otros regímenes con inhibidores NS5A y/o NS3/4A se estudió principalmente en pacientes GT1. El riesgo de fracaso virológico fue superior en aquellos expuestos a ambas clases de fármacos y con mutaciones de resistencia a ambas clases. La imposibilidad de generar un algoritmo predictivo del riesgo de fracaso virológico en función de la resistencia basal, y la ausencia de datos para GT 2, 3, 5 y 6 hace que GLE/PIB no esté recomendado en pacientes previamente expuestos a inhibidores NS3/4A y/o NS5A si no se dispone de estudio de resistencias.

Una limitación común de las asociaciones inhibidor proteasa/inhibidor NS5A es el riesgo de generar resistencia a ambas clases de fármacos en pacientes que fracasan al tratamiento, especialmente en el caso de precisar un retratamiento rápido (pacientes cirróticos).

El tratamiento con GLE/PIB supone una alternativa de tratamiento en pacientes con genotipo 1-6 presentando como valor

añadido la posibilidad de utilizar pautas de 8 semanas en los pacientes sin cirrosis (excepto en genotipo 3 previamente tratados) y que no es necesario añadir RBV a la pauta de tratamiento. Además, puede emplearse sin ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (incluso en diálisis). Por lo tanto, cubre una laguna terapéutica en pacientes con insuficiencia renal con genotipo 2, 3, 5 y 6 que no pueden ser tratados con grazoprevir/elbasvir y en aquellos con genotipo 1a que no toleren la RBV.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

En las situaciones financiadas para los medicamentos indicados en el tratamiento de la hepatitis C, la elección entre los mismos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2016. Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>.
3. Ficha técnica Maviret. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171213001/FT_1171213001.html.
4. ENDURANCE-1 Study: Zeuzem S. et al. Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. N Engl J Med 2018;378:354-69.
5. ENDURANCE-2 Study: glecaprevir/pibrentasvir in genotype 2 without cirrhosis. Kowdley KV. AASLD 2016, Abs. 73
6. ENDURANCE-3 Study: Zeuzem S. et al. Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. N Engl J Med 2018;378:354-69.
7. ENDURANCE-4 Study: glecaprevir/pibrentasvir in genotype 4, 5 or 6. Asselah T. AASLD 2016, Abs. 114.
8. EXPEDITION-I Study: glecaprevir/pibrentasvir in genotype 1, 2, 4, 5 or 6 with compensated cirrhosis. Forns X. EASL 2017, Abs. GS-006.
9. EXPEDITION-IV Study: glecaprevir/pibrentasvir in patients with renal impairment. Gane E. AASLD 2016, Abs. LB-11.
10. SURVEYOR-I Study - Part 1: ABT-493 + ABT-530 in genotype 1 – Phase II. Poordad F. AASLD 2015, Abs. 41.
11. SURVEYOR-I Study - Part 2: ABT-493 + ABT-530 in genotype 1, 4, 5, 6 – Phase II. Poordad F. EASL 2016, Abs. SAT-157, J Hepatol 2016;64:S768 ; Gane E. EASL 2016, Abs SAT-135, J Hepatol 2016;64:S757, EASL 2016, Abs SAT-137, J Hepatol 2016;64:S758.
12. SURVEYOR-II study - Part 1: ABT-493 + ABT-530 ± RBV in genotypes 2 or 3 – Phase II. Kwo P. AASLD 2015, Abs. 248 ; Wyles D. AASLD 2015, Abs. 250.
13. SURVEYOR-II study - Part 2: ABT-493 + ABT-530 in genotypes 2 or 3 – Phase II. Poordad F. EASL 2016, Abs. SAT-157, J Hepatol 2016; 64:S768, Muir AJ. EASL 2016, Abs. PS098, J Hepatol 2016; 64:S186, Kwo PY. EASL 2016, Abs. LB01, J Hepatol 2016; 64:S208.



14. Edward Gane, Fred Poordad, Stanley Wang, Armen Asatryan, Paul Y. Kwo, Jacob Lalezari, *et al.* High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. (SURVEYOR-II study – Part 2). *Gastroenterology* 2016;151:651-9. Disponible en: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)34816-8/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)34816-8/fulltext).
15. SURVEYOR-II study – Part 3: glecaprevir/pibrentasvir ± RBV in genotype 3 with treatment experience and/or cirrhosis. Wyles D. AASLD 2016, Abs. 113.
16. SURVEYOR-II Study - Part 4: glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in genotype 2, 4, 5 or 6. Hassanein TI. AASLD 2016, Abs. LB-15.
17. F. Poordad, S.C. Gordon, A. Asatryan, F. Felizarta, R.W. Reindollar, C. Landis, *et al.* High Efficacy of Abt-493 and Abt-530 in Hcv Genotype 1 Infected Patients who Have Failed Direct-Acting Antiviral-Containing Regimens: The Magellan-I Study. *Hepatology* 2017 (Epub ahead of print). Disponible en: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)01668-8/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)01668-8/fulltext).
18. MAGELLAN-1 Study, Part 2: glecaprevir/pibrentasvir in genotype 1 or 4 with failure to DAA regimen. Poordad F. EASL 2017, Abs. PS-156 & Pilot-Matias T, EASL 2017, Abs. SAT-204.
19. EXPEDITION-2 Study: glecaprevir/pibrentasvir in patients with HIV co-infection. Rockstroh J. EASL 2017, Abs. LB-522.
20. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. EMEA/CHMP/EWP/30039/2008 Rev 1. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209917.pdf.
21. Nota informativa AEMPS: Antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis c: evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis b y recurrencia de carcinoma hepatocelular (recomendaciones del comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia europeo-prac1). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_17antivirales.pdf.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

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

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