



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**Nuevas terapias contra la hepatitis C:
Viekirax y Exviera**

Autores: Eugenia Aitana Fernández Fernández

Estefanía Pizarro Pizarroso

D.N.I.: 46915984D; 88497794Z

Tutor: Ana Fernández Ruiz-Morón.

Convocatoria: Junio 2015

1. Resumen

Debido a la rapidez con la que el virus muta y se replica, el tratamiento de la hepatitis C es complejo. Teniendo en cuenta la cantidad de personas afectadas por el VHC que hay en nuestro país, la aprobación de medicamentos sin interferón como Viekirax y Exviera abre una oportunidad para alcanzar altas tasas de curación con baja incidencia de fracaso, incluso en los casos con mayor complicación. Se trata del primer medicamento para la hepatitis C crónica que combina tres antivirales de acción directa que actúan contra el virus de la hepatitis C en diferentes etapas de su ciclo de vida.

2. Introducción

Hoy en día las infecciones causadas por el virus de la hepatitis C son un problema de primera magnitud en España, presentan una prevalencia aproximada del 1,5%. La infección crónica es responsable de unas 4000 muertes al año y supone la primera causa de trasplante hepático a nivel mundial. A menudo esta infección es asintomática, más del 90% de las personas infectadas por este virus no han sido diagnosticadas, por lo que no son conscientes de su situación ¹.

La evolución de la hepatitis C crónica es variable, ya que algunos factores virológicos, metabólicos e inmunológicos pueden modificar su historia natural. Muchos pacientes con infecciones crónicas tienen riesgo de desarrollar complicaciones como cirrosis y carcinoma hepatocelular, por esto, es primordial que el tratamiento sea efectivo. La variabilidad genética que presenta este virus como resultado de la elevada tasa de mutación y elevados niveles de replicación, son los causantes de la elevada prevalencia, rápida evolución y poder de adaptación del virus.

La determinación previa del genotipo del VHC es decisiva a la hora de tomar decisiones referentes a la duración del tratamiento. Además, según el genotipo responsable de la infección la tasa de respuesta a la terapia será diferente, así como la duración y la dosis en casos de terapias combinadas.

Este virus está dividido en 7 genotipos con numerosos subtipos, siendo el más frecuente en nuestro país el 1b (44%), seguido por 1a (26%), 3 (20%), 4(8%) y 2 (3%). Aunque el genotipo no influirá decisivamente en la progresión de la enfermedad sí que supone un factor de respuesta con los regímenes terapéuticos ².

3. Antecedentes

El tratamiento del virus C ha estado basado en el uso del interferón y ribavirina pero esta terapia presentaba una alta morbilidad e incidencia de efectos adversos, además de que presentaban una eficacia y tolerabilidad limitada. En pacientes con cirrosis la exposición a efectos adversos graves es mayor, incluso causando la muerte de los mismos. Debido a esto, se han desarrollado los denominados antivirales de acción directa (AAD) que actúan inhibiendo las proteínas que participan en la replicación del virus. Los primeros fármacos de este tipo en aparecer fueron los inhibidores de las proteasas NS3/4A como el boceprevir y telaprevir.

En los últimos años, con estos nuevos tratamientos la perspectiva de la infección ha cambiado ya que los AAD tienen mejor perfil de seguridad, tolerabilidad y sufren menos resistencias. Todos los regímenes orales están mostrando ser tratamientos de menor duración y presentan efectos secundarios más manejables. Se prevé que estos nuevos antivirales de acción directa alcancen tasas de carga viral sostenida de al menos el 90% o mayor en los pacientes que no han recibido tratamiento previo o no respondedores a la terapia anterior³.

Dentro de las nuevas terapias basadas en AAD nos centraremos en 2 nuevos fármacos de reciente comercialización conocidos como Viekirax y Exviera.

4. Objetivos

Revisar la eficacia de los nuevos tratamientos empleados para la hepatitis C; Viekirax y Exviera, según los estudios realizados de eficacia y seguridad. Así como estudiar los beneficios que estos fármacos presentan frente a terapias anteriores.

5. Material y métodos

La elección del estudio de la combinación de Viekirax y Exviera se debe a su reciente aprobación en España, además de ser el primer tratamiento para la hepatitis C que combina tres antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción que actúan sobre distintas etapas de ciclo de vida del virus.

Las búsquedas bibliográficas se realizaron en MEDLINE y en PubMed, donde podemos destacar artículos de revistas como Annals of Pharmacotherapy y Expert

Opinion on Pharmacother. Otras fuentes de información utilizadas han sido la Agencia Española del Medicamento (AEMPS), Agencia Europea del Medicamento (AEM) y la FDA (Food and Drugs Administration). Las fichas técnicas publicadas por el laboratorio Abbvie y los estudios a los que se hacen referencia en ellas, tanto de Viekirax como de Exviera también han formado parte de las referencias bibliográficas de este trabajo.

6. Mecanismo de Acción

Viekirax está compuesto por ombitasvir, paritaprevir y ritonavir, y Exviera contiene dasabuvir. Cuando paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir se combinaron in vitro, se observaron interacciones sinérgicas significativas en la reducción de la replicación del ARN del VHC, lo que sugirió que esta combinación de fármacos podría ser eficaz en la disminución del RNA del virus in vivo. Cada principio activo tiene un mecanismo de acción diferente que en conjunto inhiben el crecimiento del virus ⁴.

El virus de la hepatitis C presenta un genoma de ARN de polaridad positiva que codifica solamente una poliproteína. Esta es fraccionada por enzimas virales (proteasas NS2/3 y NS3/4A) y celulares, en 10 proteínas estructurales y no estructurales. La replicación viral es llevada a cabo por las proteínas no estructurales: NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B; que forman un complejo de replicación asociado con membranas intracelulares. Este complejo de replicación se encarga de producir una copia de ARN de polaridad negativa, con la cual se puede formar un ARN de polaridad positiva durante la replicación ⁵.

Los principios activos de Viekirax y Exviera son agentes antivirales de acción directa, es decir, están diseñados para inhibir las proteínas virales involucradas en el ciclo de replicación del VHC. Viekirax combina dos antivirales con mecanismos de acción diferenciados y perfiles de resistencia no solapados, actuando contra diferentes puntos del ciclo replicación de los genotipos 1 y 4 del virus C (en lo referente a los genotipos 2 y 3 no han demostrado eficacia o no han sido suficientemente estudiados). Este efecto se ve potenciado por la asociación, en algunos pacientes, con DSV.

Dasabuvir actúa como inhibidor de la polimerasa NS5B no análogo a nucleósidos. El dominio NS5B también se cree que desempeñan un papel en el complejo de replicación, pero se conoce como un importante sitio de unión al retículo.

Paritaprevir y ritonavir actúan como inhibidores de la proteasa. El beneficio clave de paritaprevir es su capacidad capaz para lograr la supresión de VHC sin el uso de interferón o ribavirina, lo que permite una duración menor del tratamiento, y los efectos secundarios más tolerables en comparación con anteriores tratamientos. Otros beneficios importantes incluyen una alta eficacia y que la dosificación sea una vez al día.

Paritaprevir es una acilsulfonamida, potente inhibidor de las proteasas NS3/4A contra el VHC genotipo 1a y 1b del virus. NS4A sirve como un cofactor para la NS3, cuya serina proteasa juega un papel esencial en la escisión y activación de la unión NS4B y 5A. NS3 también contiene actividad helicasa necesaria para desenrollar el material genético, lo que es necesario para la replicación. NS3, por otro lado, puede estar implicada en otras enfermedades que se derivan de este virus.

Paritaprevir se combina con ritonavir para aumentar su eficacia. Combinados suprimen la aparición de resistencias, aumentando la actividad antiviral, haciendo así la dosis más óptima. Ritonavir fue desarrollado originalmente para tratar el VIH, inhibe la VIH-1 aspartil proteasa, mientras que el paritaprevir inhibe la serina proteasa del VHC. Ritonavir tiene una vida media de 3 - 5 h y es capaz de alcanzar 98 - 99% la capacidad de unión de proteínas. Se utiliza en combinación con otros medicamentos porque inhibe el citocromo P450-3A4 o CYP3A4, que metaboliza otros inhibidores de la proteasa. La inhibición del CYP3A4 reduce el metabolismo del fármaco activo y permite una mayor concentración plasmática de paritaprevir. Por tanto, con dosis más bajas y menor frecuencia de administración del fármaco se mejora la eficacia clínica de la medicación.

Ombitasvir es un inhibidor de la proteína NS5A no estructural del VHC. Tiene una estereoquímica 2S, 5S alrededor del anillo de pirrolidina, que actúa con mayor potencia en el genotipo 1, en comparación con anteriores análogos que tenían distinta estereoquímica 2R, 5R. Ombitasvir también tiene una sustitución de grupo terc-butilo adicional, que mejora la farmacocinética⁶.

7. Estudios. Eficacia y Seguridad

En estudios in vitro se ha demostrado que se necesita la combinación de Paritaprevir, Ombitasvir y Dasabuvir para eliminar completamente el crecimiento de colonias. El desarrollo clínico de estos fármacos consta de múltiples estudios que

incluyen un gran número de pacientes infectados por el VHC. A continuación se resumen los más relevantes.

7.1. Fase I

Los estudios de fase I de ensayos clínicos con ombitasvir, paritaprevir/ritonavir y dasabuvir evalúan los parámetros farmacocinéticos de los fármacos solos y en diversas combinaciones entre sí.

Los resultados de eficacia iniciales de un estudio de búsqueda del rango de dosis con la monoterapia paritaprevir/ritonavir, seguida de la terapia de combinación con peginterferón y ribavirina durante 24 a 48 semanas, demostró tasas de respuesta viral sostenida (RVS) a las 12 semanas tras la finalización de la terapia (RVS12) del 63% al 88% de los pacientes que recibieron peginterferón/ribavirina con paritaprevir /ritonavir, en comparación con el 18% de los pacientes que recibieron peginterferón/ribavirina y placebo.

En ensayos usando ombitasvir con peginterferón y ribavirina, mostró que el ARN del VHC disminuyó una media de 3,1 log₁₀ UI/mL, mientras que usando la combinación de dasabuvir con peginterferon y ribavirina el ARN del virus disminuyo 3,7 log₁₀ UI / ml durante el estudio.

Estos datos de fase I mostraron que paritaprevir / ritonavir, ombitasvir, y dasabuvir eran potentes en la disminución de los niveles de ARN del VHC causando mínimos efectos adversos, lo que llevó a continuar con el desarrollo de estos fármacos⁷.

7.2. Fase II

Dentro de los estudios de fase II cabe destacar los ensayos Co-Pilot, Aviator y Pearl-I. En esta fase se evaluó la seguridad y eficacia de cada uno de los fármacos (ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir) usando varias dosis, pero no siempre utilizándolos todos juntos. Los resultados más relevantes obtenidos en esta fase se describen a continuación.

En pacientes con genotipo 1 no cirróticos cuando se les administró la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir y con o sin ribavirina, demostraron que en la mayoría de los casos (93-95% de los pacientes) se obtuvo una RVS a las 12 semanas en pacientes que no habían sido tratados con

anterioridad. Por otro lado, en personas infectadas con genotipo 1b no cirróticos con un historial de respuesta parcial o nula a terapias anteriores con peginterferon/ribavirina el 90% alcanzaron la RVS12 al administrar la misma combinación pero sin dasabuvir y ribavirina.

El porcentaje de pacientes que obtuvo una RVS a las 12 semanas fue menor (47%) cuando paritaprevir/ritonavir fueron administrados con dasabuvir y ribavirina, pero sin ombitasvir, en aquellos que eran genotipo 1, no cirróticos y que no habían respondido a los tratamientos anteriores de peginterferon /ribavirina.

Los datos de la fase II también sugieren que extender el tratamiento de 8 a 12 semanas mejora las tasa de respuesta sin incrementar el riesgo de efectos adversos. pero extendiendo el tratamiento durante 24 semanas no aumenta la probabilidad de respuesta en la mayoría de los pacientes ⁷.

7.3. Fase III

Dentro de la fase III, existen principalmente 6 estudios que evalúan la eficacia y seguridad de Viekirax y Exviera estos incluyen alrededor de 2300 pacientes con genotipo 1. Sapphire-I, Pearl-III y Pearl-IV son estudios en pacientes sin tratamiento previo y sin cirrosis, Sapphire-II y Pearl-II se realizaron a en pacientes pretratados con PEG/RBV sin cirrosis y por último Turquoise-II fue realizado tanto en pacientes sin tratamiento previo como en aquellos que habían sido tratados anteriormente con PEG/RBV.

La variable principal fue la respuesta viral sostenida en la semana 12 (RVS12), esta se define como ARN VHC indetectable o incuantificable 12 semanas después de finalizar el tratamiento. Se les administraron dosis de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir de 25/150/100 mg y dasabuvir 250 mg, una vez al día y dos veces al día, respectivamente, en todos los ensayos de fase III. Algunos estudios incluyen ribavirina en el tratamiento y la dosis de esta se basa en el peso del paciente. Los diferentes estudios se resumen en la siguiente tabla.

Estudio	G	Población	Cirrosis ±	Régimen	N
Fase III					
M11-646 (SAPPHIRE-I)	1	Naïve	-	3AAD+RBV frente a placebo x 12sem	631
M13-098 (SAPPHIRE-II)	1	Pretratados	-	3AAD+RBV frente a placebo x 12sem	394
M13-389 (PEARL-II)	1b	Pretratados	-	3AAD+/- RBVx12 sem	179
M13-961 (PEARL-III)	1b	Naïve	-	3AAD+/- RBVx12 sem	419
M14-002 (PEARL-IV)	1a	Naïve	-	3AAD+/- RBVx12 sem	305
M13-099 (TURQUOISE-II)	1	Naïve/pretratados	+	3AAD+/- RBVx12 ó24sem	380

En los estudios Sapphire I y II existía un brazo placebo que tenía como finalidad valorar los efectos adversos, presentando una tasa de 0 en RVS. Sin embargo, en todos los estudios, la eficacia se comparó con tasas de controles históricos (telaprevir más interferón más ribavirina) (tasas entre 47-78%), realizando un primer análisis de no inferioridad y, si esta se demostraba, se realizaba un análisis de superioridad.

Los estudios Pearl-II, III y IV fueron diseñados para evaluar la eficacia de la pauta 3AAD con o sin RBV. El objetivo principal es establecer la no inferioridad frente a un control histórico y, entre los objetivos secundarios, evaluaron la menor o mayor eficacia que supone añadir o no RBV a la pauta del tratamiento. En los estudios que incluían pacientes no respondedores a tratamiento previo con PEG y RBV se utilizaron los criterios habituales de estratificación de no respuesta (recaedores, parciales, nulos); no se incluyeron pacientes sin respuesta a telaprevir o boceprevir ni a cualquier otro AAD.

En todos los estudios, entre el 60-70% de los pacientes tenían grado de fibrosis F0-F1, un 15-20% F2 y 8-18% F3 según el estudio. Sólo se incluyeron pacientes con grado de fibrosis F4 en el estudio Turquoise-II, donde todos los pacientes eran cirróticos compensados. La existencia o no de cirrosis se estableció según biopsia hepática o

elastometría. La cifra mínima aceptable de plaquetas era, en cirrosis compensada, de 60.000/mL y, en no cirróticos, 120.000/mL. No se admitieron pacientes con descompensación previa.

	SAPPHIRE-I G1 3AAD+RBV (N=473)	PEARL-IV G1a 3AAD±RBV (N=305)	PEARL-III G1b 3AAD±RB V (N=419)	SAPPHIR E-II (G1) 3AAD±RB V (N=297)	PEARL-II (G1b) 3AAD ±RBV (N=186)	TURQUOIS E-II (G1) 3AAD+RB V (N=380)
(%)	12 semanas de tratamiento					12/24 semanas
Hombres	271 (57.3)	199(65.2)	192(45.8)	167(56.2)	102(54.8)	267(70.3)
Caucásicos	428 (90.5)	257(84.3)	394(94.3)	269(90.6)	170(91.4)	360(94.7)
Edad media±DS	49	54	50	54	54	58
≥65 años	19(4)	23(7.5)	33(7.9)	20(6.7)	31(16.7)	49(12.9)
IL28B CC	144(30.4)	94(30.8)	88(21)	44(21)	17(9.1)	69(18.2)
Fibrosis F0- F1	363(76.7)	195(63.9)	291(69.6)	202(68)	125(67.2)	Todos F4
Fibrosis F2	70(14.8)	56(18.4)	85(20.3)	53(17.8)	34(18.3)	
Fibrosis F3	40(8.5)	54(17.7)	42(10)	42(14.1)	27(14.5)	
Viremia (log10)	6.42	6.57	6.31	6.55	6.52	6.47
Plaq<60000/ml	NA					5(1.3)
60-90000						51(13.4)
90-120000						82(21.6)
Naïve	Todos			Ninguno		160(42.1)
Pretratados	Ninguno			Todos		220(57.9)
Respuesta previa	NA					
Nula				193(49)	53(28.5)	137(36.1)
Parcial				86(21.8)	68(36.6)	31(8.2)
Recaída				115(29.2)	65(34.9)	52(13.7)

7.3.1. Adultos sin tratamiento previo y sin Cirrosis

○ SAPPHIRE I

Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, donde se evalúa la eficacia y seguridad de la combinación OBV/PTV/rtv y DSV con RBV durante 12 semanas en adultos con HVC genotipo 1. 631 pacientes recibieron al menos una dosis de los fármacos del estudio. Se asignó a los pacientes de manera aleatoria, en proporción 3: 1, a un tratamiento activo (grupo A) o a placebo (grupo B). Los pacientes del grupo A recibieron tratamiento durante 12 semanas, mientras que el grupo B recibió

placebo. Tras las 12 semanas la tasa de RVS12 global fue del 96,2%. Por subgenotipos, los resultados fueron 95,3% en G1a y 98% en G1b.

Siete pacientes presentaron recaída post-tratamiento, uno fallo virológico y el resto de no respondedores se deben a pérdida de datos en semana 12 post-tratamiento o suspensión precoz de éste ⁸.

- PEARL-IV

Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo donde se evalúa la eficacia y seguridad de la combinación OBV/PTV/rtv y DSV con y sin RBV durante 12 semanas en adultos con HVC genotipo 1a. Los pacientes se aleatorizaron a tratamiento durante 12 semanas con 3AAD, con o sin RBV. El porcentaje global de RVS12 fue del 93% (97% con RBV, 90,2% sin RBV). La no respuesta al tratamiento se debe a la recaída post-tratamiento y al fallo virológico durante el tratamiento ⁹.

- PEARL-III

Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, donde se evalúa la eficacia y seguridad de la combinación OBV/PTV/rtv y DSV con y sin RBV durante 12 semanas en adultos con VHC genotipo 1b. Los pacientes se aleatorizaron a tratamiento durante 12 semanas con 3AAD, con o sin RBV. La RVS12 global fue del 99,3% (99,5% con RBV, 99% sin RBV). Dos de los tres pacientes no respondedores lo fueron por pérdida de datos. Hubo un fallo virológico durante el tratamiento, en el grupo de los pacientes tratados con RBV ⁹.

7.3.2 Adultos previamente tratados sin cirrosis

- SAPPHIRE II

Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo donde se evalúa la eficacia y seguridad de la combinación OBV/PTV/rtv y DSV con RBV durante 12 semanas en adultos con previamente tratados con PEG/RBV con VHC genotipo 1 (59% G1a; 41% G1b).

Los pacientes se aleatorizaron a tratamiento durante 12 semanas con 3AAD + RBV o placebo (3:1). Los pacientes en el brazo placebo fueron posteriormente tratados de forma abierta. De los 7 pacientes con recaída post-tratamiento, 6 eran IL28B CT/TT y 3 presentaban un estadio 3 de fibrosis ¹⁰.

○ PEARL II

Estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, donde se evalúa la eficacia y seguridad de la combinación OBV/PTV/rvt y DSV con y sin RBV durante 12 semanas en adultos previamente tratados con HCC genotipo 1b.

Los pacientes se aleatorizaron a tratamiento durante 12 semanas con 3AAD con o sin RBV. La RVS12 global fue 98,3% (97,7% con RBV, 100% sin RBV). Las causas de no respuesta fueron pérdida de seguimiento y suspensión prematura del tratamiento.

Esta combinación sólo se estudió en G1b, debido a los resultados del ensayo Aviator, ya que la eficacia del tratamiento con 3ADD sin RBV resultó inferior en G1a¹.

7.3.3 Adultos con cirrosis compensada G1

○ TURQUOISE II

Estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, donde se evalúa la eficacia y seguridad de la combinación OBV/PTV/rvt y DSV con RBV durante 12 ó 24 semanas en adultos con VHC genotipo 1 y cirrosis compensada. No se admitieron pacientes con descompensación previa. En este estudio, se buscaban diferentes objetivos, como no establecer inferioridad frente a un control histórico, y comparar las distintas duraciones del tratamiento. Constituye el primer estudio de registro en el campo de la hepatitis C dedicado exclusivamente a pacientes con cirrosis compensada. Se incluyeron pacientes G1a y G1b, naïve o no respondedores a tratamiento previo.

La RVS en los pacientes tratados durante 12 y 24 semanas fue de 91,8% y 95,9%, respectivamente. En pacientes G1b, la RVS fue alta independientemente de la duración del tratamiento. En pacientes G1a, la RVS fue >90% en todos los subgrupos tratados durante 12 y 24 semanas, exceptuando el caso de pacientes respondedores nulos tratados 12 semanas, en los que la tasa de RVS12 fue del 80%. El fallo virológico durante el tratamiento sólo se produjo en 4 pacientes, todos ellos G1a.

En cuanto a las recaídas post-tratamiento, las tasas de recaída fueron superiores en las pautas de 12 semanas. En G1a hubo 8% en el grupo de 12 semanas de tratamiento y 1% en el de 24. En un intento de identificar a los pacientes G1a candidatos a tratamiento con 12 ó 24 semanas, se estudiaron los factores de riesgo de recaída tras 12

semanas de tratamiento, identificándose: sexo masculino, IL28B- TT y datos sugerentes de una cirrosis más avanzada. Refiriéndonos específicamente al recuento de plaquetas, los pacientes con cifras menores (60.000-90.000/mL) presentaron peores resultados con 12 semanas de tratamiento (83,3%) que con 24 (96,2%); este efecto de la trombopenia no se observó cuando el recuento de plaquetas fue menor de 90.000 plaquetas/mL (93,3% frente a 95,9%, respectivamente)¹¹.

7.4. Estudios adicionales

A su vez, existen otros cuatro estudios, estos fueron realizados en pacientes especiales; uno en pacientes transplantados con fibrosis no avanzada con genotipo 1, y tres en pacientes sin tratamiento previo y pretratados de genotipo 4, genotipo 1 en tratamiento con agonistas opiáceos y coinfectados con VIH.

Estudios adicionales					
M12-999 (CORAL-I)	1	PostTOH [^]	-	3AAD+RBVx1 2 sem	34
M14-103	1	Opiáceos naïve/pretratados	-	3AAD+RBVx1 2 sem	38
M13-393 (PEARL-I)	4	Naïve/pretratados	-	2AAD +/- RBV x12sem	135
M14-004 (TURQUOIS E-I)	1	VIHnaïve/pretratados	±	3AAD+RBVx1 2 ó 24 sem	63
[^] Transplantados hepáticos					

7.4.1. Trasplante Hepático

○ CORAL I

Este estudio fase II que incluye 34 pacientes G1 trasplantados hepáticos con fibrosis estadio ≤ 2 (56% F0-F1; 44% F2). Los pacientes no habían recibido tratamiento postrasplante frente al virus C pero sí podían haberlo recibido previamente (IFN, pegilado o no, con o sin RBV).

La pauta de tratamiento fue, en todos los casos, 3AAD y RBV 24 semanas. La dosis inicial de RBV, así como sus posibles modificaciones durante el período de tratamiento, se decidieron según criterio del investigador. El ajuste de dosis de tacrolimus y ciclosporina estaba preestablecido.

Un total de 33/34 pacientes lograron RVS24 (97%): 5/5 en G1b, 28/29 en G1a. El paciente G1a no respondedor presentó una recaída post-tratamiento y había sido previamente tratado con PEG y RBV, con respuesta nula ^{12,13}.

7.4.2. Adultos sin cirrosis, G4

○ PEARL I

Estudio fase IIb, multicéntrico, abierto, aleatorizado, donde se evalúa la eficacia y seguridad de la combinación OBV/PTV/rtv con y sin RBV, durante 12 y 24 semanas, en un total de 8 grupos (pacientes con genotipo 4 y 1b, naïve y pretratados con biterapia). Los grupos que incluyeron pacientes con genotipo 4 fueron tratados con OBV/PTV/rtv 12 semanas en pacientes naïve, OBV/PTV/rtv con RBV 12 semanas en pacientes naïve y OBV/PTV/rtv con RBV 12 semanas en pacientes pretratados. Todos ellos de pacientes no cirróticos. Por otro lado, únicamente se incluyeron pacientes con cirrosis compensada genotipo 1b, tratados con OBV/PTV/rtv sin RBV, naïve o previamente tratados.

Tanto los pacientes G4 naïve (42/42) como los no respondedores previamente a PegIFN/RBV (49/49) tratados con OBV/PTV/rtv con RBV durante 12 semanas alcanzaron RVS12 del 100%. Por otro lado, 96/99 (97%) de los pacientes con G1b y cirrosis compensada consiguieron una RVS12 ^{12,13}.

7.4.3. Pacientes tratados con agonistas opiáceos

○ ESTUDIO M14-103

Se trata de un estudio de fase II, multicéntrico, abierto, de un solo brazo, donde se evalúa la eficacia y seguridad de la combinación de los nuevos fármacos de la hepatitis C junto con agonistas opiáceos. Se realiza el estudio con pacientes infectados por VHC genotipo 1 tratados con OBV/PTV/rtv y DSV con RBV recibiendo terapia con metadona o buprenorfina.

OBV/PTV/rtv aumenta la concentración de buprenorfina en un 60%, bajando al 40% si se administra con DSV. Su efecto sobre la metadona es mínimo. Existían dudas sobre la influencia que metadona y buprenorfina pudieran tener en la exposición a los AAD, sobre todo en lo que respecta a OBV. 38 pacientes no cirróticos G1 en tratamiento estable desde, al menos, 6 meses con metadona o buprenorfina ± naloxona fueron tratados durante 12 semanas con 3AAD + RBV. Los sujetos tratados tenían una

edad promedio de 51 años; el 65,8% eran varones y el 5,3 % de raza negra. Una mayoría de los sujetos (86,8 %) tenía niveles basales en ARN VHC de, al menos, 800.000 UI/mL y una mayoría de ellos (84,2 %) tenía infección por genotipo 1a; el 68,4 % tenía el genotipo no-CC para la IL28B; el 15,8 % tenía una fibrosis portal (F2) y el 5,3 % tenía fibrosis avanzada (F3). El 94,7 % eran naïve al tratamiento para el VHC. La RVS12 fue 97% lo que indica que la administración de los opiáceos no influye en la eficacia del tratamiento ^{12, 13}.

7.4.4. Coinfectados VIH/VHC

○ TURQUOISE I

Se trata de un estudio multicéntrico, de fase II aleatorizado, abierto, en el cual intervinieron 63 pacientes coinfectados con VIH infectados con VHC genotipo 1 y sin tratamiento previo con AAD. Estos fueron tratados con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina durante 12 ó 24 semanas.

Los regímenes antirretrovirales estaban basados en atazanavir y raltegravir. La cifra media de CD4 era 629 células/mL, por lo que nos encontramos con un sistema inmunitario débil. La RVS12 fue del 93,5% y 90,6% en los grupos de 12 y 24 semanas. El tratamiento fue bien tolerado y ninguno de los pacientes dejó el tratamiento por los efectos adversos. Por subgenotipos, las curaciones fueron 100% en G1b y 91,1% en G1a. Las causas de no respuesta en el grupo de 12 semanas fueron la retirada del consentimiento en la semana 10 de tratamiento y recaída post-tratamiento; en el grupo de 24 semanas las causas fueron fallo virológico durante el tratamiento en un paciente y reinfección post- tratamiento en dos ^{12, 13}.

8. Indicaciones y posología

Viekirax y Exviera están indicados para administrarse en combinación para el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos, no deben utilizarse en monoterapia. Viekirax está formulado en dos comprimidos diarios. Cada comprimido contiene 150mg de paritaprevir, 100 mg ritonavir y 25 mg de ombitasvir. Mientras que el comprimido de Exviera contiene 250 mg de dasabuvir.

La dosis diaria general para el tratamiento es de 1 comprimido de Exviera 2 veces al día y 2 comprimidos de Viekirax una vez al día. Ambos se deben consumir acompañados de alimentos por eso se indica que se administren en el desayuno los 2

comprimidos de Viekirax y el primer comprimido de Exviera, y por la noche el comprimido restante de Exviera ^{14, 15}.

Aunque dasabuvir fue originalmente estudiado como un comprimido de 400 mg en los estudios de farmacocinética, la formulación optimizada contiene 250 mg de dasabuvir y proporciona la misma exposición que las drogas como la formulación de 400 mg.

La ribavirina se debe agregar a ombitasvir / paritaprevir /ritonavir y dasabuvir para los pacientes con VHC de genotipo 1a (con o sin cirrosis) y los pacientes con VHC de genotipo 1b con cirrosis. La adición de ribavirina no es necesario para pacientes con VHC de genotipo 1b sin cirrosis. Cuándo la ribavirina se añade al régimen terapéutico, debe dosificarse basándose en el peso (1,000 mg al día si es <75 kg, 1,200 mg al día si es ≥75 kg), y la dosis diaria debe dividirse en dos veces al día.

La duración recomendada del tratamiento es de 12 semanas para pacientes no cirróticos con VHC genotipo 1a o 1b y cirrótico pacientes con VHC de genotipo 1b. Pacientes cirróticos con el VHC genotipo 1a deben recibir 24 semanas de tratamiento, aunque puede ser de 12 semanas en pacientes no tratados previamente ⁷.

Población de pacientes	Tratamiento *	Duración
Pacientes con genotipo 1b, sin cirrosis	Viekirax + dasabuvir	12 semanas
Pacientes con genotipo 1b, con cirrosis compensada	Viekirax + dasabuvir+ ribavirina	12 semanas
Pacientes con genotipo 1a, sin cirrosis	Viekirax+dasabuvir+ribavirina *	12 semanas
Pacientes con genotipo 1a, con cirrosis compensada	Viekirax+ dasabuvir + rivabirina *	24 semanas
Pacientes con genotipo 4, sin cirrosis	Viekirax + ribavirina	12 semanas
Pacientes con genotipo 4, con cirrosis compensada	Viekirax + ribavirina	24 semanas

*NOTA: Para aquellos pacientes con genotipo 1 de subtipo desconocido genotipo 1 mixto, seguir las recomendaciones para pacientes con genotipo 1a.

9. Reacciones adversas

Los datos de los ensayos de fase II y III con ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir y dasabuvir ± ribavirina sugieren que generalmente es bien tolerado, la mayoría de los efectos adversos son de gravedad leve.

De 2.887 pacientes en el análisis conjunto, los acontecimientos adversos que ocurrieron en más del 20% de los pacientes en el ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir + ribavirina, o ombitasvir/paritaprevir /ritonavir y dasabuvir solo, o los grupos con placebo fueron fatiga (32,3%, 25,7% y 26,3%) y cefalea (28,9%, 24,5% y 29,8%). Paritaprevir puede inhibir los transportadores de bilirrubina, y por tanto, dar lugar a elevaciones de bilirrubina que fueron raras ($\leq 4.5\%$) en los estudios fueron transitorios, generalmente alcanzó su punto máximo en la semana 1, no se asociaron a las elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) y no dio lugar a ningún tipo de tratamiento interrupciones. El perfil de seguridad de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina en pacientes con cirrosis fue similar a la de sujetos sin cirrosis, pero con mayores tasas de hiperbilirrubinemia transitoria ⁷.

Las elevaciones en los niveles de ALT también fueron raras ($\leq 1.2\%$) y transitorias, 1 a 2 semanas en la mayoría de los pacientes, que disminuyeron sin interrupción del fármaco de estudio, y eran asociados con el uso concurrente de estrógenos sistémicos, dado que la incidencia de este aumento fue del 26 % entre las mujeres que toman un medicamento con etinilestradiol. Con otros tipos de estrógenos para la terapia hormonal sustitutiva no se observó ningún aumento en la incidencia de aumento de los niveles de la ALT. Estos aumentos fueron asintomáticos, generalmente se produjeron durante las 4 primeras semanas de tratamiento y se resolvieron sin suspender el tratamiento. No se observó ninguna relación entre la cirrosis y los niveles de ALT elevados.

Se vio también una disminución de la hemoglobina a menos de 10 g/ dl que se dio en menos del 6% de pacientes, principalmente cuando ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir se administraron con ribavirina. Para gestionar la anemia hubo modificaciones de la dosis de ribavirina, la utilización de otras medidas para tratar la anemia fueron poco comunes, menos del 0,5% de los pacientes requirió eritropoyetina o transfusiones de glóbulos rojos. Las tasas de RVS fueron altas (98.5%) en aquellos pacientes que tuvieron modificaciones de dosis de RBV. De los 2.632 pacientes que recibieron ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, solo 27 (1%) suspendieron el tratamiento como resultado de los efectos adversos ^{14,15}.

Finalmente podemos decir que, ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir y dasabuvir presentan 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.

10. Interacciones

Esta asociación de fármacos presenta un perfil de interacciones complejo debido fundamentalmente a la presencia de ritonavir ya que este afecta a multitud de enzimas y transportadores. Se desaconseja el uso de OBV/PTV/rtv y DSV con o sin RBV, concomitantemente con inductores de CYP3A4 y CYP2C8, sustratos de CYP3A e inhibidores de CYP3A4 y CYP2C8. Su administración con etinilestradiol supone un aumento del riesgo de hepatotoxicidad. En pacientes transplantados es relevante resaltar que el uso concomitante de estos AAD con ciclosporina o tacrolimus afecta sus niveles plasmáticos y requiere un ajuste de dosis y una monitorización estrecha ^{14, 15}.

11. Conclusiones

La combinación de OBV/ PTV/rtv y DSV es el primer régimen que se autoriza sin interferón, que combina antivirales y que no incluye a sofosbuvir como parte del régimen. Marca un aumento elevado de las tasas de respuesta y una disminución de los efectos adversos, en una única terapia oral. Tanto la duración del tratamiento como la administración o no de ribavirina depende de cada paciente, por lo tanto cada paciente obtendrá una terapia personalizada.

Se ha demostrado la eficacia de la combinación Viekirax y Exviera para genotipo 1. Por tanto, en estos pacientes el régimen OBV/PTV/rtv y DSV con ribavirina durante 12 semanas es una alternativa terapéutica a otras combinaciones de antiretrovirales de acción directa, tanto en mono como coinfectados por VIH, con o sin cirrosis.

- En pacientes con genotipo 1b no cirróticos se puede prescindir de la ribavirina.
- En pacientes con genotipo 1a y cirrosis compensada, sin respuesta a tratamiento previo o factores predictores de mala respuesta, se recomienda el tratamiento de 24 semanas.

En pacientes con genotipo 4, el régimen OBV/PTV/rtv con RBV administrado durante 12 semanas es una alternativa terapéutica. Sin embargo, en pacientes cirróticos se recomienda emplear LDV/SOF o SMV/SOF, ambos durante 12 semanas.

En el contexto del post-transplante, se debe de tener en cuenta el perfil de interacciones de esta combinación, que complica el manejo de la inmunosupresión. En la actualidad, existen otras combinaciones que con tratamientos de 12 semanas obtienen resultados similares.

No se disponen de datos del uso de esta combinación en pacientes con VHC G1 con fracaso en el tratamiento con inhibidores de la proteasa ni en pacientes con cirrosis descompensada. No hay datos en niños, pacientes con insuficiencia renal y trasplantados hepáticos con fibrosis avanzada.

El uso en pacientes con Child-Pugh C e infectados con genotipo 2 y 3 está contraindicado. En los pacientes con fibrosis avanzada y/o descompensados, la ausencia de datos con esta combinación hace preferible el uso de otras alternativas terapéuticas.

12. Bibliografía

1. Informe de posicionamiento terapéutico de Viekirax® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) y Exviera® (dasabuvir). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-viekirax-exviera.pdf>
2. Guarner C, Enríquez J. Hepatitis C. Vol 4.1ªed. Barcelona: ICG Marge, SL2008
3. Giménez O. Hacia el fin de la hepatitis C. El farmacéutico [Internet]. 2015 [Feb 2015]. N° 515: 13-24. Disponible en: <http://www.elfarmacéutico.es/numeros-de-la-revista-desde-el-2011/tema-del-mes/hacia-el-fin-de-la-hepatitis-c#.VWG8sfntmko>
4. Pilot-Matias, T, et al. In vitro combinatory effect of HCV NS3/4A protease inhibitor ABT-450, NS5A inhibitor ABT-267, and non-nucleoside NS5B polymerase inhibitor ABT-333. Presentado en la 47 Reunión Anual de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL 2012), 18-22 de abril, 2012, Barcelona, España. Póster 867.
5. Welsch C, Jesudian A, Jacobson I. New Direct-Acting Antiviral Agents for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection and Perspectives. Gut 2012; 61 (1): 36-46.
6. Minaei AA, Kowdley KV. ABT-450/ritonavir and ABT-267 in combination with ABT-333 for the treatment of hepatitis C virus. Expert Opin. Pharmacother. 2015; 6 (6): 929-937
7. Klibanov OM, PharmD, Gale SE, Santevecchi B. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir Tablets for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. Ann Pharmacother. 2015; 49 (5): 566-581.
8. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-45/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. N Engl J Med. 2014; 370 (17): 1594-1603.
9. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. N Engl J Med. 2014; 370 (21): 1983-1992.

10. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho R, Poordad F, Bourlière. M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. N Engl J Med. 2014; 370 (17): 1604-1614.
11. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Zeuzem S, Shiffman ML, Wedemeyer H et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. N Engl J Med. 2014; 370 (21): 1973-1982
12. EPAR de Exviera®. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003837/WC500182235.pdf
13. EPAR de Viekirax®. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003839/WC500183999.pdf
14. Ficha Técnica de Exviera® disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf
15. Ficha Técnica de Viekirax®. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf