

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Boceprevir y telaprevir en el tratamiento de la hepatitis C

La incorporación de los nuevos antivirales –boceprevir y telaprevir– al tratamiento de la hepatitis C crónica puede incrementar la eficacia y acortar la duración del tratamiento, pero también aumentan notablemente los efectos adversos y el coste del mismo.

1 Utilización de medicamentos

Boceprevir y telaprevir en el tratamiento de la hepatitis C

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C es un importante problema de salud pública. Alrededor del 80% de los pacientes infectados desarrollan una hepatitis C crónica que puede progresar a cirrosis (15-30%) a lo largo de tres décadas. De estos pacientes un 1-3% al año evolucionan a hepatocarcinoma, constituyendo una de las principales indicaciones de trasplante hepático en el mundo occidental.

El tratamiento estándar de la hepatitis C crónica consiste en la doble terapia con peginterferón alfa y ribavirina durante 48 semanas. Con este tratamiento se alcanza una respuesta viral sostenida del 50% (pacientes con genotipo 1); si bien, recientemente se han comercializado dos inhibidores de la proteasa, boceprevir y telaprevir, para su tratamiento. Su asociación a la terapia estándar –en triple terapia– puede permitir alcanzar la curación del 75% de los pacientes (genotipo 1) que no hayan recibido tratamiento alguno (enfermos naïve) y alrededor del 50% de los que no hayan presentado respuesta al tratamiento estándar previo. Sin embargo, la terapia triple se asocia a más efectos adversos e implica un seguimiento más frecuente de los pacientes.

Considerando el alto impacto sanitario, social y económico de los nuevos inhibidores de la proteasa en el tratamiento de la hepatitis C, la AETSA ha elaborado un informe de comparaciones indirectas de boceprevir y telaprevir asociados a biterapia estándar frente a un comparador común (biterapia estándar); y, ha protocolizado los criterios y recomendaciones de uso de estos fármacos, con el objetivo de maximizar su eficiencia y seguridad, basándose en la mejor evidencia disponible y el mayor consenso profesional. En este artículo se dan a conocer a los profesionales sanitarios los puntos clave del informe de evaluación comparada de boceprevir y telaprevir en el tratamiento de la hepatitis C, las recomendaciones para su uso adecuado, así como otras iniciativas de gestión realizadas para la introducción de estos nuevos fármacos.



INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud grave que afecta a 180 millones de personas en todo el mundo. Constituye una causa importante de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma, siendo una de las principales indicaciones de trasplante de hígado en el mundo occidental (1).

La hepatitis crónica por el VHC causa inicialmente

inflamación hepática que evoluciona gradualmente a fibrosis y cirrosis; ésta última puede estar compensada (función normal) o descompensada (disfunción hepática) (2). El 80% de los pacientes aproximadamente desarrollan hepatitis C crónica; el 15-30% progresan a cirrosis; y, el 1-3% de los pacientes con cirrosis por VHC desarrollan hepatocarcinoma al año. La vía de transmisión del VHC suele ser parenteral a través de jeringas infectadas, aunque las transfusiones sanguíneas realizadas antes de 1992 son otro factor de riesgo. Hoy en día una de las principales causas de infección por el VHC es el contagio en el medio sanitario (1). Se describen 6 genotipos mayores del VHC, con distinta distribución geográfica, cuyo comportamiento puede ser algo diferente, especialmente en la respuesta al tratamiento antiviral (1,2). El genotipo 1 es el más frecuente en España (3), Europa, América del Norte y América del Sur (1).

Para optimizar el tratamiento de la hepatitis C hay que alcanzar tasas de curación elevadas y priorizar la terapia en los pacientes con mayor probabilidad de obtener beneficios, asegurando una asignación eficiente de los recursos disponibles. La individualización de la terapia continúa siendo un reto en el tratamiento de la hepatitis C, adaptando el tratamiento a las características individuales de los pacientes, y definiendo unas reglas claras de parada que eviten exposición innecesaria a los fármacos en los pacientes con una respuesta insuficiente.

La reciente incorporación de dos nuevos antivirales, boceprevir (BO) y telaprevir (TE), para el tratamiento de la infección por el VHC puede incrementar la eficacia y acortar en muchos pacientes la duración del tratamiento, pero también debe considerarse que aumentarán notablemente los efectos adversos y los costes del tratamiento. Cabe señalar que, debido a su alto precio, su introducción en el arsenal terapéutico tendrá

un impacto económico muy fuerte en los servicios de salud. Por todo ello, considerando el alto impacto sanitario, social y económico de estos dos nuevos inhibidores de la proteasa (IP) parece aconsejable adoptar unos criterios que permitan maximizar la eficiencia y seguridad del tratamiento con estos fármacos.

En respuesta a la solicitud de la Dirección General del Servicio Andaluz de Salud, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) ha realizado un informe de evaluación de la eficacia, seguridad, efectividad e impacto de la introducción de estos nuevos medicamentos en el tratamiento de pacientes mono infectados por el genotipo 1 del VHC; y ha coordinado al grupo de trabajo multidisciplinar que ha elaborado un protocolo en el que se definen las condiciones de uso de ambos fármacos, los criterios de selección de pacientes, las pautas para su dispensación en los hospitales, la metodología del seguimiento de los pacientes y las recomendaciones respecto al registro de los tratamientos.

En este boletín se resumen los puntos clave del informe de evaluación comparada de los IP, TE y BO, en el tratamiento de la hepatitis C, así como de las recomendaciones para su uso adecuado.

INFORME DE EVALUACIÓN DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA (BOCEPREVIR Y TELAPREVIR) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES MONOINFECTADOS POR EL VHC: EFICACIA, SEGURIDAD Y EFICIENCIA COMPARADA (4)

¿Cuál es el tratamiento de la hepatitis C crónica?

El tratamiento estándar de la hepatitis C consiste en la doble terapia con peginterferón alfa y ribavirina (PR), durante 48 semanas. El objetivo principal del tratamiento es alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS) definida como la proporción de pacientes con niveles indetectables de ARN del VHC 24 semanas

después de finalizar el tratamiento, esto supondría detener la progresión del daño hepático relacionado con el VHC; sin embargo, a pesar de alcanzar la RVS, el riesgo de complicaciones relacionadas con la cirrosis, incluyendo el desarrollo de carcinoma hepatocelular, permanece en pacientes en los que se había producido afectación hepática significativa debido a la infección, aunque sí lo disminuye de manera significativa del 2,2% al 0,5% anual. Con el tratamiento estándar se alcanza una RVS en aproximadamente el 50% de los pacientes con el genotipo 1.

Recientemente se han comercializado dos nuevos fármacos para el tratamiento de la hepatitis C: BO y TE. Se trata de dos IP que constituyen los denominados antivirales de acción directa (inhibidores de enzimas que son esenciales para la replicación viral) (1). TE se ha autorizado, en combinación con PR, para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C (genotipo 1) con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis): que no han recibido ningún tratamiento previo (*naïve*); que han recibido tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) solo o en combinación con ribavirina, incluidos pacientes que han sufrido recaídas, respondedores parciales o con respuesta nula (5). BO se ha autorizado para el tratamiento de la hepatitis C (genotipo 1), en combinación con PR, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo (6).

La triple terapia (BO o TE asociado a PR) puede permitir que se alcancen tasas de curación del 75% en los enfermos infectados por el genotipo 1 que no hayan recibido tratamiento alguno (enfermos *naïve*) y de cerca del 50% en los que no hayan presentado respuesta a un tratamiento doble previo. Sin embargo, la terapia triple se asocia a más efectos secundarios, y además implica la necesidad de un seguimiento más frecuente de los pacientes en tratamiento.

Tabla 1. Resultados de eficacia (% RVS) de boceprevir

	Grupo TGR	Grupo BOC44	Grupo control	NNT (IC 95%) TGR vs. control BOC44 vs. control
SPRINT-2: Pacientes naïve	n= 368 63	n= 366 66	n= 363 38	4 (4-6) 4 (3-5)
RESPOND-2: Pacientes pretratados	n= 162 59	n=161 66	n= 80 21	3 (3-4) 3 (2-3)
– Recaída previa	n= 105 69	n= 103 75	n= 51 29	3 (2 - 5) 3 (2 - 4)
– Respuesta parcial	n= 57 40	n= 58 52	n= 29 7	3 (3 - 6) 3 (2 - 4)
P05685AM2: Pacientes pretratados		n=134 64	n=67 21	3 (2-4)

Esquemas de tratamiento:

- Grupo de tratamiento guiado por la respuesta **TGR**: PEG + RBV 4 semanas, a continuación BOC + PEG + RBV durante 24 semanas. Si los niveles de ARN viral son detectables entre las semanas 8 y 24, los pacientes deben tratarse 20 semanas adicionales con placebo + PEG + RBV. Si los niveles virales son indetectables, se suspende el tratamiento en la semana 28.
- Grupo de tratamiento **BOC44**: PEG + RBV 4 semanas, a continuación BOC + PEG + RBV 44 semanas.
- Grupo control: PEG + RBV 4 semanas, a continuación placebo + PEG + RBV 44 semanas.

BOC: boceprevir; PEG: peginterferón; RBV: ribavirina.

¿En qué consiste, desde un punto de vista metodológico, el informe de la AETSA?

Se ha llevado a cabo una evaluación exhaustiva de la eficacia y seguridad de BO y TE. Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se consideraron los ensayos clínicos aleatorios de cada IP localizados a través de los informes de evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (discusiones científicas) y se realizó una evaluación crítica de los mismos.

Asimismo, para comparar la eficacia y seguridad relativa de los IP, en ausencia de ensayos clínicos aleatorios de alta calidad que comparasen directamente las dos alternativas, se ha realizado un análisis de comparaciones indirectas de BO y TE asociados a biterapia estándar frente a un comparador común (biterapia estándar). Las estimaciones se efectuaron mediante el método de Bucher et al. para comparaciones indirectas ajustadas y se utilizó la calculadora del SIGN y el software de comparaciones indirectas ajustadas de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

(CADTH). Se realizaron comparaciones indirectas ajustadas en los casos en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre cada IP y su respectivo grupo control en una determinada variable. A nivel de eficacia sólo se han realizado comparaciones indirectas considerando la RVS.

A partir de la revisión sistemática de eficacia, se han realizado estimaciones de los ratios coste-eficacia del tratamiento con cada IP. El punto de vista de los análisis fue el del sistema de salud, considerando únicamente los costes farmacológicos directos de los IP. Además, se ha calculado, para el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), el impacto presupuestario anual de la incorporación de un IP al tratamiento de pacientes adultos mono infectados por el genotipo 1 del VHC.

¿Qué eficacia han mostrado los inhibidores de la proteasa respecto a la terapia estándar?

En la evaluación de la eficacia de BO se han incluido tres ensayos clínicos aleatorios (7), uno de ellos en pacientes naïve (SPRINT-2) (8)

y dos en pacientes previamente tratados (RESPOND-2 y P05685AM2) (7,9); y, en la evaluación de la eficacia de TE se han incluido dos ensayos clínicos aleatorios (10), uno de ellos en pacientes naïve (ADVANCE) (11) y otro en pacientes previamente tratados (REALIZE) (12).

Los resultados de eficacia muestran que en pacientes naïve, tanto BO como TE asociados al tratamiento estándar aumentan la eficacia en términos de RVS (tablas 1 y 2).

En relación a los subgrupos de pacientes, BO asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes naïve con polimorfismo genético IL28B CT y TT y en pacientes sin fibrosis (F0), con fibrosis portal sin septos (F1) y con pocos septos (F2). La triple terapia con BO es igual de eficaz en términos de RVS que la terapia estándar en pacientes naïve con carga viral plasmática indetectable en la semana 4.

TE asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes naïve independientemente del polimorfismo genético IL28B y aumenta la

Tabla 2. Resultados de eficacia (% RVS) de telaprevir

ADVANCE: pacientes naïve	T12PR n = 363	T8PR n = 364	Grupo control n = 361	NNT (IC 95%) T12PR vs. control T8PR vs. control
	75	69	44	4 (3-5) 5 (4-6)

Esquemas de tratamiento:

- Grupo de tratamiento **T12PR**: TVR + PEG + RBV durante 12 semanas. Si el ARN del VHC es detectable en las semanas 4 o 12, los pacientes deben tratarse 36 semanas adicionales con placebo + PEG + RBV. Si los niveles de ARN viral son indetectables en las semanas 4 y 12, los pacientes deben tratarse 12 semanas adicionales con placebo + PEG + RBV.
- Grupo de tratamiento **T8PR**: TVR + PEG + RBV durante 8 semanas, a continuación 4 semanas adicionales con placebo + PEG + RBV. Si el ARN del VHC es detectable en las semanas 4 o 12, los pacientes deben tratarse 36 semanas adicionales con placebo + PEG + RBV. Si los niveles de ARN viral son indetectables en las semanas 4 y 12, respuesta virológica rápida extendida, los pacientes deben tratarse 12 semanas adicionales con placebo + PEG + RBV.
- **Grupo control**: placebo + PEG + RBV 12 semanas y posteriormente PEG + RBV 36 semanas.

REALIZE: pacientes pretratados (% población total)	T12PR48	Lead-in T12PR48	Grupo control PR48	T12PR48 vs control Lead-in vs. control
– Recaída previa (53%)	n=145 83	n = 141 88	n = 68 24	2 (2 – 3) 2 (2 - 2)
– Respuesta parcial (19%)	n = 49 59	n = 48 54	n = 27 15	3 (2 - 4) 3 (2 – 6)
– Respuesta nula al tto. previo (28%)	n = 72 29	n = 75 33	n = 37 5	5 (3 - 10) 4 (3 - 7)

Esquemas de tratamiento:

- Grupo de tratamiento **T12PR48**: PEG+RBV+TVR 12 semanas+PEG+RBV 36 semanas.
- Grupo de tratamiento **Lead in**: PEG + RBV 4 semanas+PEG+RBV+TVR 12 semanas+PEG+RBV 32 semanas.
- **Grupo control**: PEG + RBV 48 semanas

TVR: telaprevir; PEG: peginterferón; RBV: ribavirina; VHC: virus de la Hepatitis C.

eficacia en pacientes F0, con fibrosis mínima, fibrosis en puentes (F3) y fibrosis avanzada. El tratamiento estándar es más eficaz en términos de RVS que la triple terapia con TE en pacientes naïve con carga viral plasmática indetectable en la semana 4.

Los pacientes previamente tratados y no respondedores –por recaída o falta de respuesta al tratamiento– son los que suponen el mayor reto para el tratamiento con los IP. En este tipo de pacientes, se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS a favor de los pacientes tratados con BO+PR o con TE+PR frente a los tratados con placebo+PR.

Para BO+PR se indican los resultados según polimorfismo genético IL28B y grado de fibrosis en el global de pacientes pretratados, es decir, no se especifican los resultados en los distintos tipos de

pacientes pretratados (pacientes con recaída y respuesta parcial), mientras que para TE+PR se especifican los resultados de polimorfismo genético IL28B y grado de fibrosis según los tipos de pacientes pretratados (pacientes con recaída, respuesta parcial y respuesta nula).

BO+PR aumenta la eficacia (aumento de la RVS) con respecto al tratamiento estándar en pacientes pretratados, independientemente del grado de fibrosis y en pacientes con polimorfismo genético IL28B CT. TE+PR aumenta la eficacia (aumento de la RVS) con respecto al tratamiento estándar, en pacientes con recaídas, independientemente del polimorfismo genético IL28B y del grado de fibrosis. En los pacientes con respuesta parcial y respuesta nula al tratamiento previo, TE+PR no aumenta la RVS con respecto al tratamiento estándar de forma estadísticamente significativa

cuando se consideran los subgrupos según polimorfismo genético IL28B, ni según grado de fibrosis. El número de pacientes incluido en estos subgrupos fue pequeño para permitir detectar diferencias entre TE+PR y tratamiento estándar.

¿Cuáles son los principales resultados de seguridad de los inhibidores de la proteasa?

El perfil de seguridad de BO se ha evaluado en 1548 pacientes tratados con este fármaco frente a 547 pacientes tratados con terapia estándar (grupo control), incluidos en los ensayos clínicos fase III (*SPRINT-2* y *RESPOND-2*) y un ensayo en fase II. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con BO y el grupo control en la anemia (49% vs 29%), neutropenia (23% vs 18%),

disgeusia (37% vs 15%), vómitos (18% vs 11%) y diarrea (23% vs 18%). En los ensayos clínicos la causa principal de retirada fue la aparición de anemia; sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de retirada del tratamiento entre BO+PR y el tratamiento con PR (12% vs 13%).

El perfil de seguridad de TE se ha evaluado a partir de los datos de tres ensayos clínicos en fase II y de dos ensayos en fase III (*ADVANCE* y *REALIZE*). Se analizaron 1823 pacientes tratados con TE y 764 tratados con PR; observándose diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con TE en la anemia (36% vs 18%) y erupción cutánea de cualquier grado (36% vs 23%). Aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con TE y un 7% de los pacientes del grupo placebo discontinuaron el tratamiento completo debido a efectos adversos. El 15% discontinuó sólo TE y 4% sólo placebo. La erupción cutánea fue la principal causa de retirada del tratamiento.

¿Cuáles son los principales resultados de eficacia y seguridad comparada de los inhibidores de las proteasas?

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los ensayos clínicos en algunas de las características basales de los pacientes evaluados. Se ha de tener en cuenta que la validez de las comparaciones indirectas está determinada por la similitud de los estudios a nivel metodológico, de forma que diferencias en las poblaciones evaluadas y las intervenciones realizadas son fuentes potenciales de sesgos o errores. Por tanto, las comparaciones indirectas deben ser tomadas con cautela hasta disponer de datos comparativos directos.

En el análisis de comparaciones indirectas ajustadas no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre BO y TE en relación a la RVS, en el tratamiento de pacientes adultos naïve mo-

noinfectados por el genotipo 1 del VHC (RR: 0,98, IC 95%: 0,80-1,20). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos IP en el subgrupo de pacientes F0, F1 y F2 (RR: 1,07, IC 95%: 0,86-1,32).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre BO TGR y TE T12PR, en relación a la RVS, en los pacientes con recaída previa (RR: 0,66, IC 95%: 0,35-1,22), ni en pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo (RR: 1,47, IC 95%: 0,28-7,72).

En relación a la anemia de cualquier grado y a la anemia definida como Hb < 8,5g/dl, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre BO y TE (RR: 0,86, IC 95%: 0,68-1,10 y RR: 0,65, IC 95%: 0,31-1,65, respectivamente).

¿Qué dicen los estudios de evaluación económica?

La evaluación económica de los IP en el tratamiento de pacientes con VHC, se basa en una revisión de la literatura, una evaluación crítica de la documentación aportada por la industria, el análisis económico comparativo de BO y TE y en el impacto presupuestario para el SSPA.

En los estudios de evaluación económica analizados, ambos IP se consideran coste-efectivos.

El análisis económico realizado por la AETSA se señala que los ratios coste efectividad incremental son más favorables a mayor gravedad basal del paciente y con terapia guiada por respuesta. Al añadir TE o BO a la biterapia, el coste por paciente curado, considerando en los análisis el punto de vista del sistema de salud, en pacientes naïve fue respectivamente de 33.647 € y 28.097 €. Para pacientes recidivantes fue de 30.843 € y 27.882 € y para pacientes respondedores parciales fue de 42.771 € y 43.641 €. El coste por paciente curado con TE para respondedores nulos, fue de 87.017 €.

BO presenta un coste por NNT

más favorable para pacientes naïve y pacientes respondedores parciales, mientras que TE presenta un coste por NNT más favorable en pacientes recidivantes.

La estimación del impacto presupuestario para el SSPA muestra que para un periodo de un año, si sólo se consideran candidatos a tratamiento con un IP a los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis (F3 y F4), el coste sería, aproximadamente, de 14.460.000 € con TE y de 11.300.000 € con BO (incremento del 2,53% y del 1,98% del gasto total en farmacia estimado, respectivamente).

CRITERIOS Y RECOMENDACIONES DE USO DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA (BOCEPREVIR Y TELAPREVIR) PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C (13)

¿Qué recomendaciones ha establecido el grupo de trabajo elaborador del documento?

Basándose en los resultados de la evaluación anterior, se ha llevado a cabo la elaboración de unos criterios y recomendaciones de uso de los IP en cuya elaboración han participado infectólogos, digestólogos, farmacólogos clínicos, farmacéuticos hospitalarios, metodólogos, documentalistas y economistas de la salud. Su objetivo es protocolizar las condiciones de uso de estos nuevos IP, basándose en la mejor evidencia disponible y en el mayor consenso profesional. Durante su elaboración, se han tenido en cuenta las propuestas publicadas simultáneamente sobre este tema por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en cuya elaboración ha participado el grupo de trabajo de AETSA.

El documento incluye dos partes: 1) criterios de utilización de los IP (BO y TE) para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes monoinfectados por el genotipo 1 del VHC; y, 2) criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con

BO y TE de la hepatitis C en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC y coinfectados con el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica.

Asimismo, en este documento se establecen recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas, como exantema o anemia; contraindicaciones e interacciones; propuestas de registro del tratamiento de la hepatitis C con los nuevos IP; y, un anexo con una hoja de información al paciente sobre BO y TE.

1. Criterios de utilización de los IP (BO y TE) para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes mono infectados:

La decisión sobre si los enfermos con hepatitis C deben tratarse y cuál es la estrategia terapéutica más adecuada debe realizarse tras una evaluación clínica sistemática: determinación del genotipo del virus y de la carga viral, grado de fibrosis hepática, polimorfismo genético IL28B y clasificación de los enfermos en función de si han recibido o no tratamiento previo con peginterferón y ribavirina y, en caso afirmativo, resultado del mismo. Se considera que prioritariamente deben tratarse los pacientes con grado de fibrosis F3 y F4, pacientes de alto riesgo y elevada infectividad, pacientes con manifestaciones extrahepáticas graves y mujeres jóvenes con intención de embarazo.

- EN PACIENTES NAÏVE, antes de iniciar el tratamiento triple, se recomienda realizar una valoración de la respuesta –tras 4 semanas de biterapia (peginterferón y ribavirina) a dosis estándar– para la identificación de pacientes con respuesta viral rápida que podrían continuar el tratamiento con biterapia.
- EN PACIENTES RECIDIVANTES Y EN PACIENTES CON RESPUESTA PARCIAL, no sería estrictamente necesario valorar la respuesta a la semana 4 con biterapia. Independiente-

mente del genotipo de la IL28B, se iniciará tratamiento triple siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de los medicamentos.

- EN PACIENTES CON RESPUESTA NULA O PACIENTES EN LOS QUE SE IGNORA LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO PREVIO debe considerarse el riesgo de la biterapia estándar en pacientes que no presentan al menos una disminución de 1 log en RNA VHC en la semana 4 de biterapia. En este caso se recomendaría suspender el tratamiento con peginterferón y ribavirina y no iniciar tratamiento con triple terapia. Se podría considerar una excepción: pacientes cirróticos con una probabilidad elevada de descompensación a corto plazo (fibroscan superior a 40 kPa), se recomienda tratar (independientemente del descenso conseguido en la carga viral en la semana 4 de biterapia), ya que esta terapia es la única opción de evitar la descompensación, aunque sea con muy baja probabilidad de éxito terapéutico.

La dosis de BO es de 800 mg (4 cápsulas) y la de TE es de 750 mg (2 comprimidos), ambos cada 8 horas y administrados con comida; siendo de 48 semanas la duración total del tratamiento, como norma general.

El patrón de manejo de los IP, a través de las reglas de parada recogidas en sus fichas técnicas, establece interrumpir el tratamiento en pacientes con una pobre respuesta, evitando así una carga de toxicidad innecesaria en pacientes que muy probablemente no obtendrán éxito terapéutico y limitando la aparición de resistencias.

2. Criterios de utilización de los IP (BO y TE) para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes infectados por el VIH, pacientes trasplantados de hígado y en población

pediátrica: Estos criterios han sido establecidos por el grupo de trabajo tras asumir lo establecido en el informe U/V2/20072012.2 de la AEMPS.

BO y TE han sido autorizados por la Comisión Europea mediante un procedimiento centralizado en pacientes adultos mono infectados por el genotipo 1 del VHC. Sin embargo, los datos disponibles hasta este momento no han permitido evaluar sus resultados finales en otras poblaciones como pacientes co-infectados por el VIH, trasplantados de hígado y niños.

La AEMPS ha dictado recomendaciones de uso de BO y TE fuera de las condiciones autorizadas en sus fichas técnicas y ha decidido habilitar un registro obligatorio de estos casos, con el objetivo de señalar el marco en el que los pacientes pueden ser tratados con la máxima eficiencia y la mayor seguridad.

En la actualidad, existen ensayos clínicos en marcha en España tanto en la subpoblación de pacientes co-infectados como en la subpoblación de pacientes trasplantados. La AEMPS considera que la inclusión de los pacientes en estos ensayos debe considerarse como la opción prioritaria ya que el entorno controlado de un ensayo clínico es la opción que mayor seguridad ofrece en el momento actual y la que garantiza un conocimiento de mejor calidad sobre cómo avanzar en el tratamiento de estos pacientes en el futuro. En la medida en que los pacientes puedan derivarse a centros en los que se realicen dichos ensayos debe contemplarse la derivación del paciente. En caso de pacientes co-infectados o trasplantados que no pueden ser incluidos en estos ensayos clínicos, y que podrían beneficiarse del tratamiento con triple terapia sin esperar a su autorización, el informe de la AEMPS establece una serie de criterios que deben cumplir los pacientes para su tratamiento.

En relación al uso de los IP en la población pediátrica, en la

actualidad no se dispone de datos de eficacia ni de seguridad por lo que no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

3. Propuestas de registro del tratamiento de la hepatitis C con los nuevos IP:

El tratamiento de pacientes con triple terapia debe realizarse en unidades hospitalarias que cumplan una serie de requisitos mínimos para la óptima vigilancia de la seguridad de los pacientes, debiendo ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis C. Las unidades hospitalarias que no puedan reunir estos condicionantes deberían remitir los enfermos que consideren potencialmente tributarios de este tratamiento a otro centro.

El establecimiento de un registro sistemático de los tratamientos con nuevos IP durante un periodo de tiempo determinado tras la introducción de estos nuevos fármacos sería de gran valor para el SSPA y facilitaría el seguimiento del impacto epidemiológico del uso de estos nuevos tratamientos, de la efectividad real de las estrategias terapéuticas recomendadas e implementadas en los pacientes, así como de la adecuación del uso de los fármacos a los criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con BO y TE de la hepatitis C. Todo ello permitiría, de una forma continua y dinámica, evaluar la efectividad y seguridad en la práctica real, y con ello aportar información valiosa para la actualización de las recomendaciones en función de los nuevos datos de efectividad y seguridad.

OTRAS INICIATIVAS DE GESTIÓN DE LA INTRODUCCIÓN DE ESTOS NUEVOS MEDICAMENTOS

Como hemos mencionado anteriormente, la AEMPS ha elaborado un documento –en el que ha colaborado la AETSAs– sobre (14):

Tratamiento de la hepatitis C crónica (VHC):

- Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis C crónica (VHC) en pacientes mono infectados; y,
- Estrategia terapéutica recomendada para el uso de inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la hepatitis C crónica (VHC) en pacientes mono infectados en el ámbito del Sistema Nacional de Salud". http://www.msc.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO_HEPATITIS_CRONICA_C.pdf

La EMA ha establecido un plan de gestión de riesgos, tanto para BO (7) como para TE (10) en el que se especifican actividades de farmacovigilancia y de minimización de riesgos en relación a los riesgos potenciales identificados y a grupos de pacientes:

1) En relación a BO:

- Riesgos potenciales como anemia, neutropenia, trombocitopenia, interacciones con otros medicamentos, desarrollo de resistencias, impacto de la disgeusia en la calidad de vida o en el abandono de tratamientos, errores de medicación, prolongación del intervalo QT y neoplasia tiroidea.
- Grupos de pacientes en los que la información es limitada o inexistente: mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes con coinfección VHC-VIH o VHB-VHC, pacientes con genotipos del VHC 2, 3 y 4, pacientes en triple terapia previa con BO, pacientes con cirrosis, trasplantados, niños, ancianos, pacientes con valores de Hb inferiores a 12-13 g/dL, pacientes con trastornos psiquiátricos y con tratamientos crónicos.

2) En relación a TE:

- Riesgos identificados: efectos adversos cutáneos graves y rash, anemia, linfopenia,

trombocitopenia, elevación de creatinina, hipotiroidismo, hiperuricemia, retinopatía y trastornos anorrectales.

- Riesgos potenciales: prolongación del intervalo QT y desarrollo de resistencia al fármaco.
- Sujetos con información limitada o inexistente: niños menores de 18 años, pacientes coinfectados VHC-VIH, mayores de 65 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, transplantados hepáticos, pacientes coinfectados VHC-VHB, pacientes con otros genotipos de VHC, embarazadas y lactantes, pretratados con TE, interacciones entre fármacos.

La CADTH recientemente también ha revisado las evidencias disponibles sobre BO y TE, publicando los siguientes informes (15):

- *CDEC Final Recommendation: boceprevir.* http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Victrelis_Oct-26-11.pdf
- *CDEC Final Recommendation: telaprevir.* http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Incivek_Feb-17-12_e.pdf
- *Retreatment, switching, and extended therapy with boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C infection: a review of the clinical effectiveness and safety.* <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2012/RC0327-001%20Extended%20Therapy%20Final.pdf>
- *Treatment of anemia and neutropenia in patients with chronic hepatitis C infection treated with peginterferon-ribavirin-based regimens with or without protease inhibitors: a review of the clinical evidence.* <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2012/RC0327-002%20Anemia%20Final.pdf>
- *Diagnosis and monitoring of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a review of the clinical evidence and cost-effectiveness.* <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2012/RC0327-003%20Liver%20Fibrosis%20Final.pdf>

cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2012/RC0327_Hepatitis%20C_003_Final.pdf

La *Canadian Association for the Study of the Liver* ha publicado en 2012 la guía de consenso del tratamiento de la HCC (16):

- *An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver*. http://www.buksa.com/CASL/2012HepCGuidelines_CJG.pdf

El *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* recientemente ha publicado los siguientes informes técnicos sobre tratamiento de la HCC en adultos (2):

- *NICE TA252; Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf>
- *NICE TA253; Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13718/58913/58913.pdf>

La *Revue Prescrire* ha publicado recientemente dos evaluaciones sobre BO y TE en el tratamiento de la hepatitis C:

- *Bocéprévir (Victrelis®). Avancée virologique dans l'hépatite C en trithérapie*. *Rev Prescr* 2012;32(339):6-10. (17).
- *Télaprévir (Incivo®). Hépatite C: après le bocéprévir, si besoin*. *Rev Prescr*. 2012;32(339):11-14. (18).

CONCLUSIONES

- En pacientes *naïve* (no tratados con anterioridad), tanto BO como TE asociados a la terapia estándar aumentan la eficacia en términos de RVS en relación a los pacientes tratados exclusivamente con la terapia estándar con PR.

- En pacientes pretratados y con recaída o con respuesta parcial al tratamiento previo, tanto BO asociado a la terapia estándar como TE asociado a la terapia estándar aumentan la eficacia en términos de RVS en relación a los pacientes tratados exclusivamente con la terapia estándar con PR.
- En pacientes pretratados con respuesta nula al tratamiento previo, TE asociado a la terapia estándar aumentó la eficacia en términos de RVS en relación a los pacientes tratados exclusivamente con la terapia estándar con PR; pero se desconoce cuál sería la eficacia de BO asociado a la terapia estándar en este tipo de pacientes ya que el ensayo *RESPOND-2* no se incluyó este tipo de población.
- La adición de BO al tratamiento estándar aumenta la incidencia de disgeusia, anemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o superior; y, TE aumenta la incidencia de anemia, trombocitopenia, erupción cutánea y prurito de grado 3 o superior. En relación a la anemia de cualquier grado no se observaron diferencias entre BO y TE.
- BO presenta un coste-eficacia incremental más favorable para pacientes *naïve* y pacientes respondedores parciales, mientras que TE presenta un coste-eficacia incremental más favorable en pacientes recidivantes.
- Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación clínica sistemática: determinación del genotipo del virus y de la carga viral, grado de fibrosis hepática, polimorfismo genético IL28B y clasificación de los enfermos en función de si han recibido o no tratamiento previo con peginterferón y ribavirina y, en caso afirmativo, resultado del mismo.
- Se considera prioritario tratar a los pacientes con grado de

fibrosis F3 y F4, pacientes de alto riesgo y elevada infectividad, pacientes con manifestaciones extrahepáticas graves y mujeres jóvenes con intención de embarazo.

- Los datos disponibles hasta este momento sobre BO y TE no permiten evaluar los resultados finales de eficacia en las poblaciones de pacientes co-infectados por el VIH, trasplantados de hígado y niños. En este sentido la AEMPS considera prioritario la inclusión de los pacientes de estas poblaciones en ensayos clínicos. En la actualidad en nuestro país existen ensayos clínicos en marcha en la subpoblación de pacientes co-infectados y trasplantados.
- El tratamiento de pacientes con triple terapia debe realizarse en unidades hospitalarias que cumplan una serie de requisitos mínimos para la óptima vigilancia de la seguridad de los pacientes, debiendo ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis C. Asimismo, se considera de gran valor el establecimiento de un registro sistemático de los tratamientos con los nuevos IP para facilitar el seguimiento del impacto epidemiológico, su efectividad real y la adecuación del uso de estos fármacos a los criterios y recomendaciones establecidas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Rosen HR. *Chronic hepatitis C infection*. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2429-38.
- 2- *Hepatitis C – Technology appraisals*. NICE TA75, 106, 200, 252, 253. *NICE Bites*. [internet] 2012; May (41). Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Health-In-Focus/NICE-Bites--May-2012-No-41-Anaphylaxis-and-Hepatitis-C/>
- 3- Pérez S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lleti M, Gutiérrez F, Moreno A et al. *Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among*

HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1467-70.

4- Ubago Pérez R, Castillo Muñoz MA, Navarro Caballero JA, Márquez Peláez S, Beltrán Calvo C, Molina López T. Inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) en el tratamiento de pacientes mono infectados por el VHC: eficacia, seguridad y eficiencia comparada. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. 2012.

5- Product Information Incivo -EMA/H/C/002313 -II/0010. Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency [consultado 13 de diciembre de 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf

6- Product Information Victrelis -EMA/H/C/002332 -II/0005. Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency [consultado 13 de diciembre de 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf

7- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Victrelis. (boceprevir); may 2011. EMA/H/C/002332/.

European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. [consultado 13 de diciembre de 2012]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

8- Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-206.

9- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(13):1207-17.

10- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Incivo (telaprevir); July 2011. EMA/H/C/002313/. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. [consultado 13 de diciembre de 2012]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

11- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-16.

12- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2417-28

13- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Criterios y recomendaciones de uso de los

inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) para el tratamiento de la hepatitis C (VHC). Consejería de Salud y Bienestar Social. Junta de Andalucía. Sevilla, junio 2012.

14- Tratamiento de la hepatitis crónica C (VHC). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia [consultado 13 de diciembre de 2012]. Disponible en URL: http://www.msc.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO_HEPATITIS_CRONICA_C.pdf

15- Boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C infection. CADTH Drug Plan Management Issues. [Internet] 2012 [consultado el 13 de diciembre de 2012]. Disponible en URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/Drug_Plan_Mgmt_Issues_en.pdf

16- Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(6):359-75. Disponible en URL: http://www.buksa.com/CASL/2012HepCGuidelines_CJG.pdf

17- Bocéprévir (VICTRELIS®). Avancée virologique dans l'hépatite C en trithérapie. *Rev Prescr.* 2012;32(339):6-10.

18- Télaprévir (INCIVO®). Hépatite C: après le bocéprévir, si besoin. *Rev Prescr.* 2012;32(339):11-14.

Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de fármacos de reciente comercialización, con objeto de poder identificar lo antes posible cualquier nuevo problema de seguridad. Las notificaciones se efectuarán a través de la tarjeta amarilla al Centro Andaluz de Farmacovigilancia. <http://www.cafv.es>

Dña. M^a Auxiliadora Castillo Muñoz, Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria, Técnico de Evaluación AETSA, Sevilla, ha colaborado en la autoría de este artículo.

En la revisión de este artículo han participado como Revisores Externos: D. Juan Antonio Pineda Vergara, Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas, UGC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla y D. Manuel Romero Gómez, Médico Especialista en Enfermedades Digestivas, Director UGC Digestivo, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

COORDINADORA EDITORIAL: Carmen Suárez Alemán. SECRETARIO DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hocés. EQUIPO DE REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Lainez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hocés, María Teresa Nieto Rodríguez.

COMITÉ EDITORIAL: Javier Bautista Paloma, Carmen Beltrán Calvo, José Cabeza Barrera, Ricardo Gómez Huelgas, Francisco José Guerrero García, Elena Hevia Álvarez, Dolores Llamas del Castillo, Pedro Martín Muñoz, Sergio Minué Lorenzo, Pilar Navarro Pérez, Jaime Torelló Iserte, Juan Tormo Molina.



Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Escuela Andaluza de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL