

NUEVOS TRATAMIENTOS ANTIVIRALES CONTRA LA HEPATITIS C CRÓNICA

Manel Rabassal Tornero

Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Departamento de Salud.

Resumen

La hepatitis C crónica constituye un problema de salud pública importante y multidisciplinario. Durante los últimos años, el tratamiento farmacológico de la hepatitis C crónica ha consistido en la administración combinada de interferón pegilado y ribavirina. El mejor manejo del paciente, la individualización de los tratamientos y el mayor conocimiento de los factores pronósticos de respuesta ha permitido obtener tasas de curación elevadas en determinados grupos de pacientes. La reciente introducción de los agentes antivirales directos –boceprevir y telaprevir– mejora considerablemente la respuesta de los pacientes afectados por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C, que tradicionalmente eran los que presentaban peor pronóstico de la enfermedad. Estos fármacos suponen un paso adelante muy importante en el tratamiento de la enfermedad ya que permiten la curación de un número importante de pacientes que no respondía a la terapia convencional. Sin embargo, el aumento de los efectos adversos asociados y el elevado coste del tratamiento implica que se deba llevar a cabo una selección cuidadosa de los pacientes candidatos a recibir este tipo de tratamiento, con la finalidad de conseguir la máxima eficiencia, así como un mejor manejo por parte de médicos especialistas (dermatólogos...), de otros profesionales sanitarios (psicólogos, farmacéuticos...) y de personal de enfermería, con el fin de minimizar los riesgos asociados que puedan producirse.

Palabras clave: hepatitis C, boceprevir, telaprevir, respuesta viral sostenida, genotipo 1.

Introducción

La hepatitis C crónica (HCC) es una enfermedad infecciosa, causada por el virus de la hepatitis C (VHC) el cual afecta alrededor de un 3% de la población mundial –unos 180 millones de personas–; entre un 50-80% de estos pacientes infectados acaba desarrollando la enfermedad crónica y aproximadamente el 20% acaba desarrollando una cirrosis hepática en un plazo de 20 años. La tasa de mortalidad después de desarrollar la

cirrosis es de 2-5% por año y la prevalencia de la infección crónica por VHC en España se estima entre el 1.6-2.6%, hecho que supone la existencia aproximada de más de medio millón de personas infectadas;¹ en Cataluña, los datos de que se dispone indican una prevalencia alrededor del 2.6%.²

Hasta ahora, el tratamiento estándar de la enfermedad había consistido en la administración conjunta de interferón alfa pegilado y ribavirina (PR), con el que se erradicaba el virus en más del 60% de los casos.^{3,4} El principal beneficio de la eliminación del VHC es el freno de la progresión de la fibrosis hepática, que evita el desarrollo posterior de la cirrosis; incluso en aquellos pacientes que ya la han desarrollado, se reducen las complicaciones y se mejora el pronóstico de la enfermedad.

No obstante, las tasas de curación no eran tan buenas en determinadas cohortes de pacientes, especialmente en pacientes con genotipo viral 1- el mayoritario en Cataluña- ya que un 50% no respondía al tratamiento convencional a causa de una variedad de factores, tanto del mismo virus (carga viral y genotipo) como del paciente (factores genéticos, obesidad, coinfección con otros virus –especialmente el VIH- resistencia a la insulina...⁴

El desarrollo de nuevas terapias basadas en el uso de fármacos antivirales de acción directa (AAD) sobre el VHC, conjuntamente con la terapia estándar, supone el cambio más relevante en el tratamiento de la enfermedad durante la última década; actualmente hay más de 30 fármacos en distintas fases de ensayo clínico.⁶ Los primeros AAD disponibles son dos inhibidores de la proteasa del VHC: boceprevir (B) y telaprevir (T); los estudios de registro de estos dos fármacos demuestran que entre el 65-75% de los pacientes que no han recibido tratamiento farmacológico previo y que se tratan de forma combinada con AAD+PR presentan ausencia de carga viral 6 meses después de haber finalizado el tratamiento (hecho que se conoce como *respuesta viral sostenida* –RVS-).^{7,8} A pesar de esto, la triple terapia no es aplicable a todos los casos de HCC.

El presente artículo hace una revisión de cuáles son las características de estos 2 fármacos antivirales –B y T- y en qué circunstancias clínicas nos planteamos utilizarlos.

BOCEPREVIR (Victrelis®)

Propiedades farmacológicas

Boceprevir es un inhibidor de la proteasa de la serina NS3/4A, una enzima esencial en la replicación del VHC. Para valorar la eficacia de este fármaco se llevaron a cabo diferentes estudios, de los cuales destacamos el estudio SPRINT-2 y el estudio RESPOND-2; ambos corresponden a ensayos clínicos en fase 3, en los que la RVS fue la variable principal utilizada. Los grupos de ambos estudios realizaron un periodo inicial de 4 semanas de tratamiento con biterapia de PR (*lead-in*).⁷ La tabla 1 muestra los principales resultados obtenidos en estos ensayos.^{7,9,10}

SPRINT-2 es un estudio comparativo de eficacia y seguridad realizado en pacientes con genotipo 1, no tratados previamente, separados en tres brazos:

- Un primer brazo de 311 pacientes tratados con PR hasta la semana 48 (grupo control).
- Un segundo brazo de 316 pacientes tratados con B+PR durante 24 semanas y, en el caso de detectar ARN del VHC en las semanas 8 o 24, se prolongaba el tratamiento con PR hasta la semana 48 (grupo 2).
- Un tercer brazo de 311 pacientes con B+PR hasta la semana 48 (grupo 3).

Los resultados obtenidos fueron la base para establecer la posología en pacientes no cirróticos que no habían recibido tratamiento previo. Así, la tasa de RVS fue del 67% en los pacientes del grupo 2, frente a un 40% en los pacientes del grupo control; no hubo diferencias entre los grupos 2 y 3. La tasa de recaída después del tratamiento fue superior en el grupo control (23%) respecto a los pacientes tratados con B+PR (8-9%).

RESPOND-2 es un estudio que sólo incluyó pacientes con una respuesta parcial al tratamiento previo o que habían presentado recaída,⁹ pero no los que habían presentado respuesta a un tratamiento previo; no obstante, los autores consideran que los pacientes con una disminución de carga viral inferior a 1 unidad

logarítmica al final de periodo de lead-in y que en el anterior tratamiento habían tenido una disminución de carga viral basal inferior a 2 unidades logarítmicas a la semana 12 de tratamiento, pueden parecerse a los respondedores nulos. Este estudio clasificó a los pacientes en tres brazos:

- Un primer brazo de 80 pacientes tratados con PR hasta la semana 48 (grupo control).
- Un segundo brazo de 162 pacientes tratados con B+PR durante 32 semanas y, en el caso de detectar ARN del VHC en las semanas 8 o 24, se prolongaba el tratamiento con PR hasta la semana 48 (grupo 2).
- Un tercer brazo de 161 pacientes con B+PR hasta la semana 48 (grupo 3).

La tasa de RVS fue del 66% en el grupo 3, del 59% en el grupo 2 y del 21% en el grupo control. La tasa de recaídas después del tratamiento fue superior en el grupo control (32%) respecto a los pacientes tratados con B+PR (12-15%). A partir de este estudio se establecieron las pautas de tratamiento para los pacientes que habían recibido tratamiento farmacológico previo.

En relación con el número de pacientes cirróticos incluidos en los estudios, la proporción de pacientes con fibrosis grado F3 o F4 fue del 13,8% en el estudio SPRINT-2 y del 31,4% en el estudio RESPOND-2. Hay que tener en cuenta que los pacientes que presentan un grado avanzado de fibrosis y consiguen una RVS son los que consiguen una mejora clínica inmediata, ya que presentan una peor y más rápida evolución de la enfermedad.

Así mismo, hay un marcador genético –la determinación del polimorfismo de la IL-28B– que permite identificar los pacientes que presentan una elevada probabilidad de responder a la terapia con PR y que, por tanto, no son candidatos prioritarios para recibir el tripla tratamiento B+PR. Estudios realizados en pacientes tratados con PR han observado que pacientes con genotipo CC del gen IL-28B presentan mayor porcentaje de respuesta viral rápida y de RVS que pacientes con genotipo CT o TT.¹¹

Tabla 1. Principales ensayos clínicos de eficacia realizados con boceprevir

Resultados del estudio SPRINT-2			
Variables del estudio	Grupo 1 (control) n=311	Grupo 2 (B+PR) n=316	Grupo 3 (B+PR) n=311
RVS	40% (125/311)	67% (211/316)	68% (213/311)
Tasa de recaída	23% (37/162)	9% (21/232)	8% (18/230)
Resultados del estudio RESPOND-2			
Variables del estudio	Grupo 1 (control) n=80	Grupo 2 (B+PR) n=162	Grupo 3 (B+PR) n=161
RVS	21% (17/80)	59% (95/162)	66% (107/161)
Tasa de recaída	32% (8/25)	15% (17/111)	12% (14/121)

Tabla 2. Porcentaje de pacientes con RVS en función del polimorfismo de la IL-28B en los estudios con boceprevir¹²

	CC	CT	TT
Estudio SPRINT-2			
Grupo control	78%	28%	27%
Grupo 2	82%	65%	55%

Un análisis exploratorio de los datos de los pacientes de los estudios SPRING-2 y RESPOND-2¹² –los resultados están en la tabla 2– evidencian que el tratamiento con B+PR estaría especialmente indicado en pacientes con genotipo CT o TT mientras que el tratamiento con PR estaría indicado en los casos del genotipo CC.

De acuerdo con estos estudios, B en combinación con PR está indicado en el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C de genotipo 1, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previo o en pacientes que hayan fracasado en el tratamiento previo.¹⁰

Posología y vía de administración

Boceprevir se tiene que administrar en combinación con PR, la dosis recomendada es de 800mg (4 comprimidos) administrados vía oral 3 veces/día con las comidas –la dosis diaria total son 12 comprimidos–; la administración en ayunas se asocia con una exposición menor, lo que se relaciona con una pérdida de eficacia.

La duración del tratamiento con B es variable y se define en función del tipo de tratamiento previo que ha recibido el paciente, de su respuesta y de la evolución de la carga viral.^{10, 13}

Seguridad

Los estudios realizados hasta la fecha de comercialización de boceprevir detectan que los efectos adversos más frecuentes son: fatiga, anemia, náuseas, cefalea, neutropenia y disgeusia.⁷ Según la ficha técnica, se produjo anemia en un 49% de los pacientes tratados con B+PR, comparado con un 29% de los pacientes tratados con PR (grupo control);¹⁰ además, se asoció la presencia de B a una disminución adicional de la concentración de hemoglobina de 1g/dl aproximadamente, por ello en los diferentes brazos de tratamiento con B+PR de los ensayos clínicos mencionados, entre un 41-46% de los pacientes tratados con B necesitó el uso de eritropoyetina. Así mismo, el porcentaje de pacientes con neutropenia fue superior en los grupos con B+PR que en el grupo control, tanto por la neutropenia de grado 3 (neutrófilos < 0.75x10e9/l; 29% vs 17%) como la de grado 4 (<0.5x10e9/l; 7% vs 4%);^{7,10} finalmente, también se observó una incidencia superior de hiperuricemia, y hipertrigliceridemia y hipercolesterolemia en los grupos de tratamiento que contienen B.¹⁰

Es necesario tener en cuenta que cuando se interrumpe el tratamiento de un AAD no se puede reiniciar, ya que esto incrementa notablemente la posibilidad de aparición de resistencias.

El tratamiento con B se debe detener cuando la toxicidad o el grado de efectos adversos que produce el fármaco se hace inaceptable o bien por falta de eficacia; en este último caso, se debe parar todo el tratamiento (B+PR):

- Si la determinación de ARN viral a la semana 12 de tratamiento es > 100 UI/ml.
- Si la presencia de ARN viral a la semana 24 de tratamiento es detectable.

Propiedades farmacológicas

Telaprevir (T), al igual que B, es un inhibidor de la proteasa de la serina NS3/4A. Para valorar la eficacia de este fármaco se llevaron a cabo diferentes ensayos clínicos en fase 3.^{8, 14-17} Todos los estudios utilizaron la RVS como variable principal. La tabla 3 muestra los resultados obtenidos en estos ensayos.

ADVANCE es un estudio realizado en pacientes con genotipo viral 1 que no habían recibido tratamiento farmacológico previo,⁸ separados en tres brazos:

- Un primer brazo de 363 pacientes tratados con T+PR durante las primeras 12 semanas, continuando con PR hasta la semana 24 o 48 (T12PR).
- Un segundo brazo de 364 pacientes tratados durante las primeras 8 semanas con T+PR, continuando con PR hasta la semana 24 o 48 (T8PR).
- Un brazo control de 361 pacientes tratados únicamente con PR durante 48 semanas (PR).

Los pacientes con ARN viral no detectable a las semanas 4 y 12 recibieron tratamiento con PR hasta la semana 24, mientras que los que presentaban carga viral a las semanas 4 y 12 recibieron PR hasta la semana 48. Los resultados muestran que la tasa de RVS fue del 79% en el grupo de tratamiento T12PR frente al 46% en el grupo control. El grupo T8PR mostró una respuesta inferior, del 72%. La tasa de recaída después del tratamiento fue superior en el grupo control (26%) que en el grupo de los pacientes T12PR (4%).

ILLUMINATE es un estudio realizado en 322 pacientes con genotipo viral 1, diseñado para comparar las tasas de RVS en pacientes con carga viral no detectable durante las semanas 4 y 12,¹⁵ en el que se crearon dos brazos:

- Un brazo de pacientes tratados con T+PR durante las primeras 12 semanas, seguido de PR hasta la semana 24 (T12PR24).
- Otro brazo de pacientes tratados con T+PR durante las primeras 12 semanas, seguido de PR hasta la semana 48 (T12PR48).

Los pacientes con ARN viral no detectable a las semanas 4 y 12 fueron aleatorizados en la semana 20 y recibieron tratamiento durante 24 o 48 semanas con PR. No se apreció ningún beneficio adicional cuando el tratamiento con PR se alargó hasta las 48 semanas, ya que las RVS fueron del 92% en el grupo T12PR24 y del 90% en el grupo T12PR48.

REALICE es un estudio que se llevó a cabo en pacientes que no habían conseguido un RVS en un tratamiento previo con PR.¹⁶ Del total de 663 pacientes participantes en el estudio, un 53% habían presentado recidiva en el tratamiento anterior, un 19% habían presentado respuesta parcial y un 28% respuesta nula.

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:2:1 en cada uno de los tres grupos de tratamiento:

- Un primer grupo con T+PR durante 12 semanas y a continuación PR hasta la semana 48 (T12PR48).

- Un segundo grupo igual que el anterior pero con 4 semanas previas de tratamiento con PR (tratamiento conocido como lead-in, LIT12PR48).
- Un tercer grupo únicamente con PR (PR) durante 48 semanas.

No se observaron diferencias significativas en la tasa de RVS entre los grupos con lead-in y sin *lead-in* tratados con T.

También estaba previsto un análisis de subgrupos en función del tipo de respuesta al tratamiento previo:

- Población con recaída al tratamiento previo: la tasa de RVS fue del 84% en el grupo de tratamiento T12PR48 frente a un 22% en el grupo control.
- Población con respuesta parcial al tratamiento previo: la tasa de RVS fue del 61% en el grupo de tratamiento T12PR48 frente a un 15% en el grupo control.
- Población con respuesta nula al tratamiento previo: la tasa de RVS fue del 31% en el grupo T12PR48 frente a un 5% en el grupo control.

En todos los casos, las tasas de recaída fueron superiores en pacientes con el tratamiento estándar respecto a los pacientes con triple terapia.

De acuerdo con estos estudios, T en combinación con PR está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con HCC genotipo 1 con enfermedad hepática com-

pensada (incluye la cirrosis) que no han recibido ningún tratamiento previo; también incluye a los pacientes que han recibido tratamiento previo con una terapia convencional y que han recaído, pacientes respondedores parciales y pacientes con respuesta nula.¹⁷

En relación a los pacientes cirróticos participantes en los ensayos de T, el número de pacientes es superior al de los estudios realizados con B. Así, en el estudio ADVANCE, un 27,2% presentaba fibrosis grado 3 o 4, mientras que en el estudio REALICE, un 72% de los pacientes presentaba fibrosis avanzada. Tal y como se ha comentado anteriormente, los principales beneficiarios de este tipo de tratamiento son los pacientes con fibrosis avanzada y mal respondedores al tratamiento con PR, en el que la adición de un AAD puede tener unos efectos beneficiosos inmediatos.

En relación con el polimorfismo de la IL-28B, se ha hecho un análisis exploratorio con los datos de los pacientes del estudio ADVANCE y REALIZE. Los datos están en la tabla 4.¹⁸

Posología y vía de administración

Telaprevir debe administrarse en combinación con PR, la dosis recomendada es de 750mg (2 comprimidos) administrados vía oral 3 veces/día con las comidas- la dosis diaria total son 6 comprimidos-; la administración en ayunas se asocia con una exposición menor, lo que se relaciona con una pérdida de eficacia. Los estudios

Tabla 3. Principales ensayos clínicos de eficacia realizados con telaprevir

Resultados del estudio ADVANCE			
Variable evaluada en el estudio	T12PR n=363	T8PR n=364	PR n=361
RVS	79% (285/363) p<0,001	72% (261/364) p<0,001	46% (166/361)
Resultados del estudio ILLUMINATE			
Resultados del tratamiento	T12PR24 n=162	T12PR48 n=160	
RVS	92% (149/162)	90% (144/160)	
ARN viral indetectable al final del tratamiento	98% (159/162)	93% (149/160)	
Recaída	6% (10/159)	1% (2/149)	
Resultados del estudio REALIZE			
Pacientes con recaída previa	T12PR48 n=145	LIT12PR48 n=141	PR n=68
RVS	84% (122/145)	88% (124/141)	22% (15/68)
Pacientes con respuesta parcial previa	T12PR48 n=49	LIT12PR48 n=48	PR n=27
RVS	61% (30/49)	54% (26/48)	15% (4/27)
Pacientes con respuesta nula previa	T12PR48 n=72	LIT12PR48 n=75	PR n=37
RVS	31% (22/72)	33% (25/75)	5% (2/37)
Pacientes con respuesta parcial o nula previa	T12PR48 n=121	LIT12PR48 n=123	PR n=64
RVS	43% (52/121)	41% (51/123)	9% (6/64)

Tabla 4. Porcentaje de pacientes con RVS en función del polimorfismo de la IL-28B en los estudios con telaprevir¹⁸

	CC	CT	TT
Estudio ADVANCE			
PR	64%	25%	23%
Brazos telaprevir	90%	71%	73%
Estudio REALIZE			
PR	29%	16%	13%
Brazos telaprevir	79%	60%	61%

farmacocinéticos han demostrado que los alimentos grasos y las comidas calóricas favorecen la absorción del fármaco.

La duración del tratamiento con T es de 12 semanas y la duración total del tratamiento se define en función del tipo de tratamiento previo que haya recibido el paciente, de su respuesta y de la evolución de la carga viral.^{13,17}

Seguridad

Los estudios realizados hasta la fecha de comercialización de telaprevir detectan que los efectos adversos más frecuentes son: trastornos gastrointestinales, picor, erupción cutánea y anemia.¹⁷

- En el estudio ADVANCE, los efectos secundarios que provocaron la interrupción del tratamiento más frecuentemente fueron la anemia y la erupción cutánea.⁸
- En el estudio REALICE, los efectos secundarios más frecuentemente observados en los grupos de tratamiento fueron el picor, fatiga, exantema, náuseas, síndrome pseudogripal, anemia y diarrea;¹⁶ los efectos secundarios hematológicos grado 3 (anemia, neutropenia y leucopenia) fueron más frecuentes en los grupos que contenían T que en el grupo control (37% frente al 22%).

Como se ha comentado anteriormente, tanto en el caso del telaprevir como en el del boceprevir, ante la presencia de efectos adversos, no puede reducirse la dosis del fármaco; tampoco pueden reiniciarse los tratamientos cuando se interrumpen ya que se incrementa notablemente la posibilidad de aparición de resistencias.

- Si la determinación de ARN viral a la semana 12 de tratamiento es >100UI/ml.
- Si la presencia de ARN viral a la semana 24 de tratamiento es detectable.

El tratamiento con T debe detenerse cuando la toxicidad o el grado de efectos adversos que produce el fármaco sea inaceptable o bien por falta de eficacia; en este último caso, es necesario parar todo el tratamiento (T+PR):

- Si la determinación de ARN viral a la semana 4 de tratamiento es >1000UI/ml.
- Si la determinación de ARN viral a la semana 12 de tratamiento es >1000UI/ml.
- Si la determinación de ARN viral a la semana 24 o 36 del tratamiento es detectable, es necesario suspender todo el tratamiento en aquellos pacientes con tratamiento previsto para 48 semanas.

En ambos casos, si se tiene que suspender el tratamiento con PR por cualquier motivo, también será necesario suspender el tratamiento con T y B.

Criterios de utilización de los nuevos antivirales

Como ya se ha comentado, la incorporación de los AAD incrementa la eficacia del tratamiento y reduce su duración, en muchos casos, pero también aumenta

notablemente el número y la intensidad de los efectos adversos, así como el coste del tratamiento; por este motivo, es necesario protocolizar el tratamiento con el conocimiento del que disponemos, con la finalidad de alcanzar la máxima eficiencia y la mayor seguridad de los pacientes.¹²

Así, antes de decidir un tratamiento antiviral, especialmente en el caso de un tratamiento con AAD, es necesario:

1. Determinar el genotipo del virus y la carga viral para poder establecer la estrategia terapéutica más conveniente; hay que tener en cuenta que el tratamiento con AAD sólo está autorizado en pacientes con genotipo 1.
2. Determinar el grado de fibrosis hepática del paciente, ya que los grados de fibrosis avanzada (F3 o F4) son los principales candidatos para recibir este tratamiento a causa del elevado grado de progresión de la enfermedad.
3. Determinar el polimorfismo de IL-28B para saber si el paciente presenta un fenotipo favorable (CC), que se asocia con una mayor respuesta al tratamiento con PR, o un genotipo desfavorable (CT o TT).
4. Clasificar a los enfermos con HCC en alguna de las categorías siguientes en función de si han recibido un tratamiento previo con PR o no, y en caso afirmativo cuál fue el resultado:
 - 4.1. Paciente no tratado previamente.
 - 4.2. Paciente recidivante después de recibir un tratamiento previo con PR.
 - 4.3. Paciente no respondedor; dentro de este grupo hay que diferenciar:
 - 4.3.1. Paciente no respondedor con respuesta parcial a un tratamiento previo con PR (caída superior a 2 unidades logarítmicas de ARN viral a la semana 12, pero con ARN detectable a la semana 24).
 - 4.3.2. Paciente no respondedor absoluto a PR (caída inferior a 2 unidades logarítmicas del ARN viral a la semana 12).
 - 4.3.3. Paciente no respondedor por tratamiento inadecuado o paciente del cual se ignora cual fue la respuesta a este tratamiento.

La tabla 5 muestra, de manera resumida, los diferentes tipos de tratamiento recomendados en función de las características y pruebas anteriormente mencionadas.¹³

Como se ha descrito anteriormente, la duración del tratamiento depende de las circunstancias clínicas de cada paciente.

La tabla 6 resume las diferentes pautas de tratamiento en función de si la terapia triple se realiza con B o T.^{10, 13, 17}

Coste del tratamiento

En el caso del tratamiento con B, el coste depende de las semanas de tratamiento:

Tabla 5. Tratamientos recomendados en pacientes con HCC¹³

Genotipo	Tratamiento previo	Respuesta al tratamiento previo	IL-28B	Fibrosis	Tratamiento recomendado
1	no	---	CC	< F3	PR
	no	---	CC	≥ F3	PR+AAD
	no	---	CT/TT	< F2	no tratar
	no	---	CT/TT	≥ F2	PR+AAD
	si	recidiva	---	---	PR+AAD
	si	parcial	---	< F2	no tratar
	si	parcial	---	≥ F2	PR+AAD
	si	nula	---	< F2	no tratar
	si	nula	---	≥ F2	PR+AAD
2-6	no	---	---	---	PR
	si	recidiva	---	---	PR
	si	nula a INF no pegilado	---	---	PR
	si	nula a PR	---	---	no tratar

Tabla 6. Pautas de tratamiento de triple terapia en pacientes con HCC1^{0, 13, 17}

Genotipo	Tratamiento previo	Respuesta al tratamiento previo	IL-28B	Fibrosis	Tratamiento con B (semanas)	Tratamiento con T (semanas)
1	NO	---	CC	≥ F3	28 (4 PR+24 triple) ¹	24 (12 triple+12 PR) ⁴
	NO	---	CT/TT	≥ F2	48 (4 PR+32 triple+12 PR) ²	48 (12 triple+36 PR) ⁵
	SI	recidiva	---	---	48 (4 PR+32 triple+12 PR) 48 (4 PR+44 triple) ³	
	SI	parcial	---	≥ F2	48 (4 PR+44 triple) ³	48 (12 triple+36 PR)
	SI	nula	---	≥ F2	48 (4 PR+44 triple) ³	

¹ Si el ARN viral no es detectable a la semana 8 ni a la semana 24.

² Si el ARN viral es detectable a la semana 8 e indetectable en la semana 24 o bien el paciente presenta cirrosis.

³ Si el paciente presenta cirrosis; no obstante, si el paciente presenta intolerancia se recomienda volver otra vez a la pauta de 48 semanas (4+32+12).

⁴ Si el ARN viral no es detectable a la semana 4 ni a la semana 12.

⁵ Si el ARN viral es detectable a la semana 4 o 12, o bien si el paciente presenta cirrosis.

- 18.144 € para los pacientes que tienen que hacer el tratamiento de 24 semanas con B.
- 24.192 € para los pacientes que tienen que hacer el tratamiento de 32 semanas con B.
- 33.264 € para los pacientes que tiene que hacer el tratamiento de 44 semanas con B.

El coste del tratamiento durante 12 semanas de T es de 25.593 €.

En ambos casos es necesario añadir el coste del tratamiento con PR, que es variable en función de si se necesita administrar PR durante 24 o 48 semanas. Actualmente, no hay estudios comparativos de eficacia entre los dos fármacos y debe ser la práctica clínica la que acabe determinando el posicionamiento de los dos fármacos dentro del arsenal terapéutico.

Conclusiones

El objetivo del tratamiento farmacológico de la HCC es eliminar la carga viral, normalizar los niveles de transaminasas y reducir el grado de inflamación y fibrosis hepáticas, para frenar, de esta manera, la progresión a estadios más graves de la enfermedad; además, la eliminación del virus comporta una disminución del riesgo de transmitir la enfermedad.

Actualmente, el tratamiento farmacológico en pacientes con HCC que presentan el genotipo tipo 1 del VHC incorpora – además de la terapia estándar- una nueva línea de fármacos llamados AAD, como son el boceprevir y el telaprevir, que pueden aumentar las tasas de RVS en un 25% y disminuir la duración del tratamiento en muchos casos.

No obstante, estos nuevos fármacos ocasionan más efectos secundarios y, además, implican la necesidad de una evaluación más exhaustiva de los enfermos que deben tratarse; así mismo, es necesario un seguimiento más frecuente y multidisciplinario del paciente, tanto por lo referente al cumplimiento terapéutico por parte del farmacéutico o del personal de enfermería, como por el manejo de reacciones adversas que puedan necesitar médicos especialistas, como dermatólogos en el caso de aparición de una erupción cutánea.

Esta nueva realidad implica destinar un esfuerzo adicional en la organización intrahospitalaria y una formación específica de los profesionales sanitarios que han de participar en el seguimiento del paciente y que no están familiarizados con este tipo de tratamientos. Si tenemos en cuenta, además, que existe un número importante de pacientes que no responden al tratamiento con PR y que permanecen a la espera de la aparición de nuevos tratamientos, la adecuada selec-

ción de los pacientes que es necesario tratar es fundamental para optimizar la utilización de los medicamentos actuales y minimizar los riesgos que puedan producirse.

El autor declara que no tiene ningún conflicto de intereses que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Bibliografía

1. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C in Spain. *Medicina Clínica* 2006;127:113-7
2. Solà R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jordi R, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different countries of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Medicina Clínica* 2002;119:90-5
3. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman ML, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65
4. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-a-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomised study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55
5. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A and hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51:2069-76
6. Salmerón J, Gila A, Muñoz de Rueda P. Nuevos tratamientos de hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:58-65
7. 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
8. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G, DiBisceglie AM, Rajender Reddy K, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16
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;364:1207-17
10. Ficha técnica de Victrelis (boceprevir). Agencia Europea del Medicamento: http://www.ema.europa.eu/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consultada el 12 de junio de 2012)
11. Boceprevir para el tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1. Informe técnico del Consejo Asesor de Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria (CAMHDA). Servicio Catalán de la Salud. 2012. Disponible en: http://www.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/PHFMHDA/Informe-CAMHDA/informe_boceprevir.pdf
12. Instrucción 2/2012. Criterios de indicación del tratamiento de las hepatitis víricas. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya. 2012. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Desenvolupament_professional/Grups_de_treball/Consells_assessors_sobre_lus_racional_dels_medicaments/Consell_assessor_sobre_el_tractament_farmacologic_de_les_hepatitis_viriques/documents/arxiu/instru22012.pdf
13. Ficha técnica de Incivo (telaprevir). Agencia Europea de Medicamento. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consultada el 12 de junio de 2012)
14. Telaprevir para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1. Informe técnico del Consejo Asesor de Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria (CAMHDA). Servicio Catalán de la Salud. 2012. Disponible en: http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/PHFMHDA/Informe-CAMHDA/informe_telaprevir.pdf

Visita la web:

www.cedimcat.info



CedimCat
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Haga su suscripción del BIT en formato electrónico

- **CIM virtual.** Servicio "on line" de consultas sobre medicamentos para profesionales
- **Buscador de medicamentos** con más de 7.500 medicamentos, y herramienta para construir **un plan de medicación personalizado** para el paciente

Fecha de redacción: **Junio 2012**

En el próximo número: **Tratamiento del lupus eritematoso sistémico**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Carles Constante i Beitia. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comité científico: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^a José Gaspar, Rosa Madrdejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició y impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

**El Butlletí d'Informació
Terapèutica es
miembro de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS**



<http://medicaments.gencat.cat>