

## NOUS TRACTAMENTS ANTIVIRALS CONTRA L'HEPATITIS C CRÒNICA

### Manel Rabanal Tornero

Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris. Departament de Salut

#### Resum

L'hepatitis C crònica constitueix un problema de salut pública important i multidisciplinari. Durant aquests darrers anys, el tractament farmacològic de l'hepatitis C crònica ha consistit en l'administració combinada d'interferó pegilat i ribavirina. El millor maneig del pacient, la individualització dels tractaments, així com un major coneixement de factors pronòstics de resposta ha permès obtenir taxes de curació elevades en determinats grups de pacients. La recent introducció dels agents antivirals directes –boceprevir i telaprevir– milloren considerablement la resposta dels pacients afectats pel genotip 1 del virus de l'hepatitis C, tradicionalment, els que presentaven pitjor pronòstic en la malaltia. Aquests fàrmacs suposen un pas endavant molt important en el guariment de la malaltia ja que permeten la curació d'un nombre important de pacients que no responia a la teràpia convencional. No obstant això, l'augment dels efectes adversos associats i l'elevat cost del tractament impliquen que s'hagi de dur a terme una selecció acurada dels pacients candidats per rebre aquest tipus de tractament a fi d'assolir la màxima eficiència, així com un major maneig del pacient per part de metges especialistes (dermatòlegs...), d'altres professionals sanitaris (psicòlegs, farmacèutics...) i de personal d'infermeria, a fi de minimitzar els riscos associats que es puguin produir.

**Paraules clau: hepatitis C, boceprevir, telaprevir, resposta viral sostinguda, genotip 1**

#### Introducció

L'hepatitis C crònica (HCC) és una malaltia infecciosa, causada pel virus de l'hepatitis C (VHC), el qual afecta al voltant d'un 3% de la població mundial –uns 180 milions de persones–; entre un 50-80% d'aquests pacients infectats acaba desenvolupant la malaltia crònica i aproximadament el 20% acaba desenvolupant una cirrosi hepàtica en un termini de 20 anys. La taxa de mortalitat després de desenvolupar la cirrosi

és del 2-5% per any i la prevalença de la infecció crònica per VHC a Espanya s'estima entre el 1,6-2,6%, fet que suposa l'existència aproximada de més de mig milió de persones infectades;<sup>1</sup> a Catalunya, les dades de què disposem indiquen una prevalença al voltant del 2,6%.<sup>2</sup>

Fins ara, el tractament estàndard de la malaltia havia consistit en l'administració conjunta d'interferó alfa pegilat i ribavirina (PR), amb el qual eradicàvem el virus en més del 60% dels casos.<sup>3, 4</sup> El principal benefici de l'eliminació del VHC és l'aturada de la progressió de la fibrosi hepàtica, que evita el desenvolupament posterior de la cirrosi; fins i tot, en aquells pacients que ja l'han desenvolupada es redueixen les complicacions i es millora el pronòstic de la malaltia.<sup>5</sup>

No obstant això, les taxes de curació no eren tan bones en determinades cohorts de pacients, especialment en pacients amb genotip viral 1 –el majoritari a Catalunya– ja que un 50% no responia al tractament convencional a causa d'una varietat de factors, tant del mateix virus (càrrega viral i genotip) com del pacient (factores genètics, obesitat, coinfecció amb altres virus –especialment el VIH–, resistència a la insulina...)<sup>4</sup>

El desenvolupament de noves teràpies basades en l'ús de fàrmacs antivirals d'acció directa (AAD) sobre el VHC, conjuntament amb la teràpia estàndard, suposa el canvi més rellevant en el tractament de la malaltia durant la darrera dècada; en l'actualitat hi ha més de 30 fàrmacs en diferents fases d'assaig clínic.<sup>6</sup> Els primers AAD disponibles són 2 inhibidors de la proteasa del VHC: boceprevir (B) i telaprevir (T); els estudis de registre d'aquests dos fàrmacs demostren que entre el 65-75% dels pacients que no han rebut tractament farmacològic previ i que es tracten de forma combinada amb AAD+PR presenten absència de càrrega viral 6 mesos després d'haver finalitzat el tractament (fet que es coneix com a *resposta viral sostinguda* –RVS–).<sup>7, 8</sup> No obstant això, la triple teràpia no és aplicable a tots els casos d'HCC.

El present article fa una revisió de quines són les característiques d'aquests 2 fàrmacs antivirals –B i T– i en quines circumstàncies clíniques plantejarem utilitzar-los.

## BOCEPREVIR (Victrelis®)

### Propietats farmacològiques

Boceprevir (B) és un inhibidor de la proteasa de la serina NS3/4A, un enzim essencial en la replicació del VHC. Per valorar l'eficàcia d'aquest fàrmac es van dur a terme diferents estudis, dels quals destaquem l'estudi SPRINT-2 i l'estudi RESPOND-2; ambdós corresponen a assaigs clínics en fase 3, en què la RVS va ser la variable principal utilitzada. Els grups d'ambdós estudis van realitzar un període inicial de 4 setmanes de tractament amb biteràpia de PR (*lead-in*).<sup>7</sup> La taula 1 mostra els principals resultats obtinguts en aquests assaigs.<sup>7, 9, 10</sup>

SPRINT-2 és un estudi comparatiu d'eficàcia i seguretat realitzat en pacients amb genotip 1, no tractats prèviament, separats en tres braços:

- Un primer braç de 311 pacients tractats amb PR fins a la setmana 48 (grup control).
- Un segon braç de 316 pacients tractats amb B+PR durant 24 setmanes i, en el cas de detectar ARN del VHC a la setmana 8 o 24, es prolongava el tractament amb PR fins a la setmana 48 (grup 2).
- Un tercer braç de 311 pacients amb B+PR fins a la setmana 48 (grup 3).

Els resultats obtinguts van ser la base per establir la posologia en pacients no cirròtics que no havien rebut tractament previ. Així, la taxa de RVS va ser del 67% en els pacients del grup 2, enfront d'un 40% en els pacients del grup control; no hi va haver diferències entre els grups 2 i 3. La taxa de recaiguda després del tractament va ser superior en el grup control (23%) respecte dels pacients tractats amb B+PR (8-9%).

RESPOND-2 és un estudi que només inclou pacients amb una resposta parcial al tractament previ o que havien presentat recaiguda,<sup>9</sup> però no si havien presentat resposta al tractament previ; no obstant això, els autors consideren que els pacients amb una disminució de càrrega viral inferior a 1 unitat logarítmica

al final del període de *lead-in* i que en l'anterior tractament havien tingut una disminució de càrrega viral basal inferior a 2 unitats logarítmiques a la setmana 12 de tractament poden assemblar-se als respondors nuls. Aquest estudi va classificar els pacients en tres braços:

- Un primer braç de 80 pacients tractats amb PR fins a la setmana 48 (grup control).
- Un segon braç de 162 pacients tractats amb B+PR durant 32 setmanes i, en el cas de detectar ARN del VHC a la setmana 8 o 24, es prolongava el tractament amb PR fins a la setmana 48 (grup 2).
- Un tercer braç amb 161 pacients amb B+PR fins a la setmana 48 (grup 3).

La taxa de RVS va ser del 66% en el grup 3, del 59% en el grup 2 i del 21% en el grup control. La taxa de recaiguda després del tractament va ser superior en el grup control (32%) respecte dels pacients tractats amb B+PR (12-15%). A partir d'aquest estudi es van establir les pautes de tractament per a pacients que havien rebut tractament farmacològic previ.

En relació amb el nombre de pacients cirròtics inclosos en els estudis, la proporció de pacients amb fibrosi grau F3 o F4 va ser del 13,8% en l'estudi SPRINT-2 i del 31,4% en l'estudi RESPOND-2. Cal tenir en compte que els pacients que presenten un grau avançat de fibrosi i aconseguen una RVS són els que assoleixen la millora clínica immediata, ja que presenten una pitjor i més ràpida evolució de la malaltia.

Així mateix, hi ha un marcador genètic –la determinació del polimorfisme d'IL-28B– que permet identificar els pacients que presenten una elevada probabilitat de respondre a la teràpia amb PR i que, per tant, no són candidats prioritaris per rebre el triple tractament B+PR. Estudis realitzats en pacients tractats amb PR han observat que pacients amb genotip CC del gen IL-28B presenten més percentatge de resposta viral ràpida i de RVS que pacients amb genotip CT o TT.<sup>11</sup>

**Taula 1. Principals assaigs clínics d'eficàcia realitzats amb boceprevir**

Resultats de l'estudi SPRINT-2			
Variables de l'estudi	Grup 1 (control) n=311	Grup 2 (B+PR) n=316	Grup 3 (B+PR) n=311
RVS	40% (125/311)	67% (211/316)	68% (213/311)
Taxa de recaiguda	23% (37/162)	9% (21/232)	8% (18/230)

  

Resultats de l'estudi RESPOND-2			
Variables de l'estudi	Grup 1 (control) n=80	Grup 2 (B+PR) n=162	Grup 3 (B+PR) n=161
RVS	21% (17/80)	59% (95/162)	66% (107/161)
Taxa de recaiguda	32% (8/25)	15% (17/111)	12% (14/121)

**Taula 2. Percentatge de pacients amb RVS en funció del polimorfisme d'IL-28B, en els estudis amb boceprevir<sup>12</sup>**

	CC	CT	TT
Estudi SPRINT-2			
Grup control	78%	28%	27%
Grup 2	82%	65%	55%

Una anàlisi exploratòria de les dades dels pacients dels estudis SPRINT-2 i RESPOND-2<sup>12</sup> –els resultats són a la taula 2– evidència que el tractament amb B+PR estaria especialment indicat en pacients amb genotip CT o TT mentre que el tractament amb PR estaria indicat en el cas del genotip CC.

D'acord amb aquests estudis, B en combinació amb PR està indicat en el tractament de la infecció crònica de l'hepatitis C de genotip 1, en pacients adults amb malaltia hepàtica compensada que no han rebut tractament previ o en pacients que hagin fracassat al tractament previ.<sup>10</sup>

### Posologia i via d'administració

Boceprevir s'ha d'administrar en combinació amb PR, la dosi recomanada és de 800 mg (4 comprimits) administrats via oral 3 cops/dia amb els àpats –la dosi diària total són 12 comprimits–; l'administració en dejú s'associa amb una exposició menor, la qual cosa es pot relacionar amb una pèrdua d'eficàcia.

La durada del tractament amb B és variable i es defineix en funció del tipus de tractament previ que ha rebut el pacient, de la seva resposta i de l'evolució de la càrrega viral.<sup>10, 13</sup>

### Seguretat

Els estudis realitzats fins a la data de comercialització de boceprevir detecten que els efectes adversos més freqüents són: fatiga, anèmia, nàusees, cefalea, neutropènia i disgeüsia.<sup>7</sup> Segons la fitxa tècnica, es va produir anèmia en un 49% dels pacients tractats amb B+PR, comparat amb un 29% dels pacients tractats amb PR (grup control);<sup>10</sup> a més, es va associar la presència de B a una disminució addicional de la concentració d'hemoglobina d'1 g/dl aproximadament, per això en els diferents braços de tractament amb B+PR dels assaigs clínics mencionats entre un 41-46% dels pacients tractats amb B va necessitar l'ús d'eritropoetina. Així mateix, el percentatge de pacients amb neutropènia va ser superior en els grups amb B+PR que en el grup control, tant pel que fa a la neutropènia de grau 3 (neutròfils <0,75x10<sup>9</sup>/l; 29% vs 17%) com la de grau 4 (<0,5x10<sup>9</sup>/l; 7% vs 4%);<sup>7, 10</sup> finalment, també es va observar una incidència superior d'hiperuricèmia, hipertriglicèridèmia i hipercolesterolèmia en els grups de tractament que contenien B.<sup>10</sup>

Cal tenir en compte que quan s'interromp el tractament d'un AAD no se'l pot reiniciar ja que això incrementa notablement la possibilitat d'aparició de resistències.

El tractament amb B s'ha d'aturar quan la toxicitat o el grau d'efectes adversos que produeix el fàrmac sigui inacceptable o bé per manca d'eficàcia; en aquest darrer cas, cal aturar tot el tractament (B+PR):

- Si la determinació d'ARN viral a la setmana 12 de tractament és >100 UI/ml.
- Si la presència d'ARN viral a la setmana 24 de tractament és detectable.

### Propietats farmacològiques

Telaprevir (T), a l'igual que B, és un inhibidor de la proteasa de la serina NS3/4A. Per valorar l'eficàcia d'aquest fàrmac es van dur a terme diferents assaigs clínics en fase 3.<sup>8, 14-17</sup> Tots els estudis van utilitzar la RVS com a variable principal. La taula 3 mostra els principals resultats obtinguts en aquests assaigs.

ADVANCE és un estudi realitzat en pacients amb genotip viral 1 que no havien rebut tractament farmacològic previ,<sup>8</sup> separats en tres braços:

- Un primer braç de 363 pacients tractats amb T+PR durant les primeres 12 setmanes continuant amb PR fins a la setmana 24 o 48 (T12PR).
- Un segon braç de 364 pacients tractats durant les 8 primeres setmanes amb T+PR, continuant amb PR fins a la setmana 24 o 48 (T8PR).
- Un braç control de 361 pacients tractats únicament amb PR durant 48 setmanes (PR).

Els pacients amb ARN viral no detectable a les setmanes 4 i 12 van rebre tractament amb PR fins a la setmana 24, mentre que els que presentaven càrrega viral a les setmanes 4 i 12 van rebre PR fins a la setmana 48. Els resultats mostren que la taxa de RVS va ser del 79% en el grup de tractament T12PR enfront del 46% en el grup control. El grup T8PR va mostrar una resposta inferior, del 72%. La taxa de recaiguda després del tractament va ser superior en el grup control (26%) que en el grup dels pacients T12PR (4%).

ILLUMINATE és un estudi realitzat en 322 pacients amb genotip viral 1, dissenyat per comparar les taxes de RVS en pacients amb càrrega viral no detectable durant les setmanes 4 i 12,<sup>15</sup> en què es van crear dos braços:

- Un braç de pacients tractats amb T+PR durant les 12 primers setmanes seguit de PR fins la setmana 24 (T12PR24).
- Un altre braç de pacients tractats amb T+PR durant les 12 primers setmanes seguit de PR fins la setmana 48 (T12PR48).

Els pacients amb ARN viral no detectable a les setmanes 4 i 12 van ser aleatoritzats a la setmana 20 i van rebre tractament durant 24 o 48 setmanes amb PR. No es va apreciar cap benefici addicional quan el tractament amb PR es va allargar fins a les 48 setmanes ja que les RVS foren del 92% en el grup T12PR24 i del 90% en el grup T12PR48.

REALIZE és un estudi que es va dur a terme en pacients que no havien aconseguit una RVS en un tractament previ amb PR.<sup>16</sup> Del total de 663 pacients participants en l'estudi, un 53% havien presentat recidiva en el tractament anterior, un 19% havien presentat resposta parcial i un 28% resposta nul·la.

Els pacients es van aleatoritzar en una proporció 2:2:1 en cadascun dels tres grups de tractament:

- Un primer grup amb T+PR durant 12 setmanes i a continuació PR fins la setmana 48 (T12PR48).
- Un segon grup igual que l'anterior però amb 4 setmanes prèvies de tractament amb PR (tractament anomenat *lead-in*, LIT12PR48).
- Un tercer grup únicament amb PR (PR) durant 48 setmanes.

No es van observar diferències significatives en la taxa de RVS entre els grups amb *lead-in* i sense *lead-in* tractats amb T.

També hi havia prevista una anàlisi de subgrups en funció del tipus de resposta al tractament previ:

- Població amb recaiguda a tractament previ: la taxa de RVS va ser del 84% en el grup de tractament T12PR48 enfront d'un 22% en el grup control.
- Població amb resposta parcial a tractament previ: la taxa de RVS va ser del 61% en el grup de tractament T12PR48 enfront d'un 15% en el grup control.
- Població amb resposta nul·la a tractament previ: la taxa de RVS va ser del 31% en el grup T12PR48 enfront un 5% al grup control.

En tots els casos, les taxes de recaiguda van ser superiors en pacients amb el tractament estàndard respecte dels pacients amb la triple teràpia.

D'acord amb aquests estudis, T en combinació amb PR està indicat per al tractament de pacients adults amb HCC genotip 1 amb malaltia hepàtica compensada (inclou la cirrosi) que no han rebut cap tractament previ; també, inclou els pacients que han rebut tractament previ amb la teràpia convencional i que han recaigut, pacients responedors parcials i pacients amb resposta nul·la.<sup>17</sup>

En relació amb els pacients cirròtics participants en els assaigs de T, el nombre de pacients és superior als dels estudis realitzats amb B. Així en l'estudi ADVANCE, un 27,2% presentava fibrosi grau 3 o 4, mentre que en l'estudi REALIZE, un 72% dels pacients presentava fibrosi avançada. Tal com hem comentat anteriorment, els principals beneficiaris d'aquests tipus de tractament són els pacients amb fibrosi avançada i mal responedors al tractament amb PR en què l'adició d'un AAD pot tenir uns efectes beneficiosos immediats.

En relació amb el polimorfisme d'IL-28B, s'ha fet una anàlisi exploratòria amb les dades dels pacients de l'estudi ADVANCE i REALIZE. Les dades són a la taula 4.<sup>18</sup>

### Posologia i via d'administració

Telaprevir s'ha d'administrar en combinació amb PR, la dosi recomanada és de 750 mg (2 comprimits) admi-

**Taula 3. Principals assaigs clínics d'eficàcia realitzats amb telaprevir**

Resultats de l'estudi ADVANCE			
Variable avaluada en l'estudi	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)
Resultats de l'estudi ILLUMINATE			
Resultats del tractament		T12PR24 n=162	T12PR48 n=160
RVS		92% (149/162)	90% (144/160)
ARN viral indetectable al final del tractament		98% (159/162)	93% (149/160)
Recaiguda		6% (10/159)	1% (2/149)
Resultats de l'estudi REALIZE			
Pacients amb recaiguda prèvia	T12PR48 n=145	LIT12PR48 n=141	PR n=68
RVS	84% (122/145)	88% (124/141)	22% (15/68)
Pacients amb resposta parcial prèvia	T12PR48 n=49	LIT12PR48 n=48	PR n=27
RVS	61% (30/49)	54% (26/48)	15% (4/27)
Pacients amb resposta nul·la prèvia	T12PR48 n=72	LIT12PR48 n=75	PR n=37
RVS	31% (22/72)	33% (25/75)	5% (2/37)
Pacients amb resposta parcial o nul·la prèvia	T12PR48 n=121	LIT12PR48 n=123	PR n=64
RVS	43% (52/121)	41% (51/123)	9% (6/64)

**Taula 4. Percentatge de pacients amb RVS en funció del polimorfisme d'IL-28B, en els estudis amb telaprevir<sup>18</sup>**

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

nistrats via oral 3 cops/dia amb els àpats –la dosi diària total són 6 comprimits–; l'administració en dejú s'associa amb una exposició menor, la qual cosa es pot relacionar amb una pèrdua d'eficàcia. Els estudis farmacocinètics han demostrat que els aliments grassos i els àpats calòrics afavoreixen l'absorció del fàrmac.

La durada del tractament amb T és de 12 setmanes i la durada total del tractament es defineix en funció del tipus de tractament previ que ha rebut el pacient, de la seva resposta i de l'evolució de la càrrega viral.<sup>13, 17</sup>

## Seguretat

Els estudis realitzats fins a la data de comercialització de telaprevir detecten que els efectes adversos més freqüents són: trastorns gastrointestinals, pruija, erupció cutània i anèmia.<sup>17</sup>

- A l'estudi ADVANCE, els efectes secundaris que van provocar aturades de tractament més freqüentment van ser anèmia i erupció cutània.<sup>8</sup>
- A l'estudi REALIZE, els efectes secundaris més freqüentment observats en els grups de tractament van ser pruija, fatiga, exantema, nàusees, síndrome pseudogripal, anèmia i diarrea;<sup>16</sup> els efectes secundaris hematològics grau 3 (anèmia, neutropènia i leucopènia) van ser més freqüents en els grups que contenien T que en el grup control (37% enfront del 22%).

Com hem comentat anteriorment tant en el cas del telaprevir com en el del boceprevir, davant la presència d'efectes adversos, no es pot reduir la dosi del fàrmac; ni quan s'interrompen els tractaments no es poden reiniciar ja que s'incrementa notablement la possibilitat d'aparició de resistències.

- Si la determinació d'ARN viral a la setmana 12 de tractament és >100 UI/ml.
- Si la presència d'ARN viral a la setmana 24 de tractament és detectable.

El tractament amb T s'ha d'aturar quan la toxicitat o el grau d'efectes adversos que produeix el fàrmac sigui inacceptable o bé per manca d'eficàcia; en aquest darrer cas, cal aturar tot el tractament (T+PR):

- Si la determinació d'ARN viral a la setmana 4 de tractament és >1.000 UI/ml.
- Si la determinació d'ARN viral a la setmana 12 de tractament és >1.000 UI/ml.
- Si la determinació d'ARN viral a la setmana 24 o 36 de tractament és detectable, cal aturar tot el tractament en aquells pacients amb tractament previst per a 48 setmanes.

En ambdós casos, si s'ha d'aturar el tractament amb PR per qualsevol motiu, cal suspendre també el tractament amb T i B.

## Criteris d'utilització dels nous antivirals

Com ja hem comentat, la incorporació dels AAD incrementa l'eficàcia del tractament i n'escurça la durada, en molts casos, però també augmenta no-

tablement el nombre i la intensitat dels efectes adversos així com el cost del tractament; per aquest motiu, cal protocol·litzar aquest tractament amb el coneixement de què disposem, a fi d'assolir la màxima eficiència i la major seguretat dels pacients.<sup>12</sup>

Així, abans de decidir un tractament antiviral, especialment en el cas d'un tractament amb AAD, cal:

1. Determinar el genotip del virus i la càrrega viral per poder establir l'estratègia terapèutica més convenient; cal tenir en compte que el tractament amb AAD només està autoritzat en pacients amb genotip 1.
2. Determinar el grau de fibrosi hepàtica del pacient, ja que els graus de fibrosi avançada (F3 o F4) són els principals candidats per rebre aquest tractament a causa de l'elevat grau de progressió de la malaltia.
3. Determinar el polimorfisme d'IL-28B per tal de saber si el pacient presenta un genotip favorable (CC), que s'associa amb una major resposta al tractament amb PR, o un genotip desfavorable (CT o TT).
4. Classificar els malalts amb HCC en alguna de les categories següents en funció de si han rebut un tractament previ amb PR o no l'han rebut i en cas afirmatiu quin va ser el resultat:
  - 4.1. Pacient no tractat prèviament.
  - 4.2. Pacient recidivant després de rebre un tractament previ amb PR.
  - 4.3. Pacient no responedor; dins d'aquest grup cal diferenciar:
    - 4.3.1. Pacient no responedor amb resposta parcial a un tractament previ amb PR (caiguda superior a 2 unitats logarítmiques de l'ARN viral a la setmana 12, però amb ARN detectable a la setmana 24).
    - 4.3.2. Pacient no responedor absolut a PR (caiguda superior a 2 unitats logarítmiques de l'ARN viral a la setmana 12).
    - 4.3.3. Pacient no responedor per tractament inadequat o pacient del qui s'ignora quina va ser la resposta en aquest tractament.

La taula 5 mostra, de manera resumida, els diferents tipus de tractaments recomanats en funció de les característiques i proves anteriorment mencionades.<sup>13</sup>

Com hem descrit anteriorment, la durada del tractament depèn de les circumstàncies clíniques de cada pacient.

La taula 6 resumeix les diferents pautes de tractament en funció de si la triple teràpia es realitza amb B o T.<sup>10, 13, 17</sup>

## Cost del tractament

En el cas de dur a terme el tractament amb B, el cost depèn de les setmanes de tractament:

- 18.144 € per als pacients que han de fer el tractament de 24 setmanes amb B

**Taula 5. Tractaments recomanats en pacients amb HCC<sup>13</sup>**

Genotip	Tractament previ	Resposta al tractament previ	IL-28B	Fibrosi	Tractament recomanat
1	no	---	CC	< F3	PR
	no	---	CC	≥ F3	PR+AAD
	no	---	CT/TT	< F2	no tractar
	no	---	CT/TT	≥ F2	PR+AAD
	sí	recidiva	---	---	PR+AAD
	sí	parcial	---	< F2	no tractar
	sí	parcial	---	≥ F2	PR+AAD
	sí	nul·la	---	< F2	no tractar
	sí	nul·la	---	≥ F2	PR+AAD
2-6	no	---	---	---	PR
	sí	recidiva	---	---	PR
	sí	nul·la a interferó no pegilat	---	---	PR
	sí	nul·la a PR	---	---	no tractar

**Taula 6. Pautes de tractament de triple teràpia en pacients amb HCC<sup>10, 13, 17</sup>**

Genotip	Tractament previ	Resposta al tractament previ	IL-28B	Fibrosi	Tractament amb B (setmanes)	Tractament amb T (setmanes)
1	NO	---	CC	≥ F3	28 (4 PR+24 triple) <sup>1</sup>	24 (12 triple+12 PR) <sup>4</sup>
	NO	---	CT/TT	≥ F2	48 (4 PR+32 triple+12 PR) <sup>2</sup>	48 (12 triple+36 PR) <sup>5</sup>
	SI	recidiva	---	---	48 (4 PR+32 triple+12 PR) 48 (4 PR+44 triple) <sup>3</sup>	
	SI	parcial	---	≥ F2	48 (4 PR+44 triple) <sup>3</sup>	48 (12 triple+36 PR)
	SI	nul·la	---	≥ F2	48 (4 PR+44 triple) <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> Si l'ARN viral no és detectable a la setmana 8 ni a la setmana 24.

<sup>2</sup> Si l'ARN viral és detectable a la setmana 8 i indetectable a la setmana 24 o bé el pacient presenta cirrosi.

<sup>3</sup> Si el pacient presenta cirrosi; no obstant això, si el pacient presenta intolerància es recomana tornar a l'altra pauta de 48 setmanes (4+32+12).

<sup>4</sup> Si l'ARN viral no és detectable a la setmana 4 ni a la setmana 12.

<sup>5</sup> Si l'ARN viral és detectable a la setmana 4 o 12, o bé si el pacient presenta cirrosi.

- 24.192 € per als pacients que han de fer el tractament de 32 setmanes amb B
- 33.264 € per als pacients que han de fer el tractament de 44 setmanes amb B

El cost del tractament durant 12 setmanes de T és de 25.593 €

En ambdós casos cal afegir el cost del tractament amb PR, que és variable en funció de si es necessita administrar PR durant 24 o 48 setmanes. En l'actualitat no hi ha estudis comparatius d'eficiència entre els dos fàrmacs i ha de ser la pràctica clínica la que acabi determinant el posicionament dels dos fàrmacs dins l'arsenal terapèutic.

## Conclusions

L'objectiu del tractament farmacològic de l'HCC és eliminar la càrrega viral, normalitzar els nivells de transaminases i reduir el grau d'inflamació i fibrosi hepàtiques, per aturar d'aquesta manera la progressió a estadis més greus de la malaltia; a més, l'eliminació del virus comporta una disminució del risc de transmetre la malaltia.

Actualment, el tractament farmacològic en pacients amb HCC que presenten el genotip tipus 1 del VHC

incorpora –a banda de la teràpia estàndard– una nova línia de fàrmacs anomenats AAD, com ara el boceprevir i el telaprevir, que poden augmentar les taxes de RVS en un 25% i escurçar la duració del tractament en molts casos.

No obstant això, aquests nous fàrmacs ocasionen més efectes secundaris i, a més, impliquen la necessitat d'una avaluació més exhaustiva dels malalts que s'hi han de tractar; així mateix, cal un seguiment més freqüent i multidisciplinari del pacient, tant pel que fa al compliment terapèutic per part del farmacèutic o del personal d'infermeria com pel maneig de reaccions adverses que puguin necessitar metges especialistes, com ara dermatòlegs en el cas d'aparició d'una erupció cutània.

Aquesta nova realitat implica destinar un esforç addicional en l'organització intrahospitalària i una formació específica dels professionals sanitaris que han de participar en el seguiment del pacient i que no estan familiaritzats amb aquests tipus de tractaments. Si tenim en compte, a més, que hi ha un nombre important de pacients que no responen al tractament amb PR i que resten a l'espera de l'aparició de nous tractaments, l'adequada selecció dels pacients que cal tractar és fonamental per optimitzar la utilització dels medicaments actuals i minimitzar els riscos que puguin produir-hi.

L'autor declara que no té cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

## Bibliografia

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, McHutchison 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. Fitxa tècnica de Victrelis (boceprevir). Agència Europea del Medicament: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human\\_med\\_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (consultada el 12 de juny de 2012)
11. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KS, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401
12. Boceprevir per al tractament de la infecció crònica pel virus de l'hepatitis C de genotip 1. Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA). Servei Català de la Salut. 2012. Disponible a: [http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/PHFMHDA/Informe-CAMDHA/informe\\_boceprevir.pdf](http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/PHFMHDA/Informe-CAMDHA/informe_boceprevir.pdf)
13. Instrucció 2/2012. Criteris d'indicació del tractament de les hepatitis víriques. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 2012. Disponible a: [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/documentos/arxius/instru22012.pdf](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/documentos/arxius/instru22012.pdf)
14. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-38
15. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1014-24. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011;365:1551
16. 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
17. Fitxa tècnica d'Incivo (telaprevir). Agència Europea del Medicament. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human\\_med\\_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (consultada el 12 de juny de 2012)
18. Telaprevir per al tractament de la infecció crònica pel virus de l'hepatitis C de genotip 1. Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA). Servei Català de la Salut. 2012. Disponible a: [http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/PHFMHDA/Informe-CAMDHA/informe\\_telaprevir.pdf](http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/PHFMHDA/Informe-CAMDHA/informe_telaprevir.pdf)



## CedimCat ■ Centre d'informació de medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

<http://www.cedimcat.info/html/ca/cedimcat/doc11017.html>

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

Data de redacció: **Juny 2012**

En el proper número: **Tractament del lupus eritematós sistèmic**

### 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

**Comitè científic:** Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M<sup>a</sup> José Gaspar, Rosa Madríguez, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud 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.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

El Butlletí d'Informació  
Terapèutica és  
membre de la  
**INTERNATIONAL  
SOCIETY OF DRUG  
BULLETINS**

