

AGENCIA DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
DE ANDALUCÍA (AETSA)

**Crterios y recomendaciones  
de uso de los inhibidores de la  
proteasa (boceprevir y  
telaprevir) para el  
tratamiento de la hepatitis C**

2012





CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

Agencia de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias de Andalucía (AETSA)

## **Criterios y recomendaciones de uso de los inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) para el tratamiento de la hepatitis C**



Avda. de la Innovación s/n. Planta baja

41020 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327

e-mail: [aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es)

Sevilla, junio 2012

2012



# **Criterios y recomendaciones de uso de los inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) para el tratamiento de la hepatitis C**

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

**CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL – Junta de Andalucía**

Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1.

41020 Sevilla

España – Spain

[www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)

[aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es)

**Fecha de finalización: junio de 2012**



## Índice

Autoría.....	5
Introducción y justificación .....	7
<b>PARTE 1. TRATAMIENTO DE PACIENTES MONOINFECTADOS POR VHC... 9</b>	
Resumen ejecutivo.....	11
Criterios de utilización.....	19
Seguridad de los inhibidores de la proteasa.....	27
Propuesta de registro del tratamiento de hepatitis C crónica en Andalucía.....	33
Anexos del registro .....	35
<b>PARTE 2. TRATAMIENTO DE PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH, PACIENTES TRASPLANTADOS DE HÍGADO Y POBLACIÓN PEDIÁTRICA 47</b>	
Criterios de utilización.....	49
Hojas de prescripción .....	63
Referencias.....	65
Anexos .....	67
Anexo 1. Hojas de información para los pacientes tratados con BOCEPREVIR o TELAPREVIR .....	69
Anexo 2. Declaración de intereses.....	77



## **Autoría**

### **Dirección**

Teresa Molina López. *Doctora en Farmacia. Directora de la AETSA.*

### **Coordinación**

Carmen Beltrán Calvo. *Farmacéutica. Jefa de Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

### **Grupo de trabajo (por orden alfabético)**

Javier Bautista Paloma. *Director del Plan de Farmacia del SSPA. Director UGC Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen del Rocío.*

Carmen Beltrán Calvo.

José Cabeza Barrera. *Director UGC Farmacia Hospitalaria. Hospital San Cecilio.*

María Auxiliadora Castillo Muñoz. *Farmacéutica. Técnico de AETSA.*

Manuel de la Mata García. *Director UGC de Aparato Digestivo. Hospital Reina Sofía.*

José Hernández Quero. *Director UGC de Medicina Interna y Alergología. Hospital San Cecilio.*

Teresa Molina López.

Ramón Morillo Verdugo. *UGC Farmacia. Hospital Virgen de Valme.*

José Antonio Navarro Caballero. *Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. AETSA.*

Juan Antonio Pineda Vergara. *UGC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital Virgen de Valme.*

Antonio Rivero Román. *Jefe de Sección. UGC de Enfermedades Infecciosas. Hospital Reina Sofía.*

Manuel Romero Gómez. *Director UGC Médico Quirúrgica de Enfermedades Digestivas. Hospital Virgen de Valme.*

Antonio Romero Tabares. *Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Documentación e Información. AETSA.*

Francisco Javier Salmerón Escobar. *Director UGC de Aparato Digestivo. Hospital San Cecilio.*

Jaime Torelló Iserte. *Centro Andaluz de Farmacovigilancia.*

Ruth Ubago Pérez. *Farmacéutica. Técnico de AETSA.*



## Introducción y justificación

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud grave en el mundo occidental, donde las tasas de infección crónica oscilan, en la mayoría de los países, entre el 1,5 y 3%. El tratamiento actual con la combinación de peginterferón (PEG) y ribavirina (RBV) consigue curar alrededor del 50% de los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC, que es la forma más frecuente (75% de los infectados por VHC) (Bacon *et al.* 2011).

La introducción de la terapia triple que incluye, además de peginterferón y ribavirina, un agente antiviral directo (AAD), como telaprevir o boceprevir, permite que se alcance una tasa de curación próxima al 75% en pacientes *naïve* y próxima al 50% en los pacientes que no han presentado respuesta a la biterapia estándar previa (Bacon *et al.* 2011, Jacobson *et al.* 2011, Zeuzem *et al.* y Poordad *et al.* 2011).

Actualmente, boceprevir y telaprevir no están indicados en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC causada por otros genotipos distintos al genotipo 1. Tampoco están autorizados en el tratamiento de pacientes coinfectados por el VIH, trasplantados hepáticos, ni en población pediátrica.

La terapia triple tiene una eficacia superior al tratamiento estándar, sin embargo, produce más efectos adversos y, además, implica la necesidad de una evaluación más minuciosa y un seguimiento más frecuente de los pacientes en tratamiento. Un evento adverso asociado a telaprevir es el exantema cutáneo que, hasta en un 5% de los casos, podría ser grave; los pacientes tratados con boceprevir pueden presentar disgeusia y ambos AAD producen anemia. Por otro lado, la ausencia de respuesta a la triple terapia se asocia al desarrollo de mutaciones que confieren resistencia al antiviral.

Estos avances en el tratamiento de la hepatitis C crónica deben valorarse considerando varias circunstancias. Por un lado, existen más de 30 medicamentos en diferentes fases de desarrollo que pueden estar disponibles en un futuro próximo y que pueden aumentar la tasa de curación, con una duración de tratamiento inferior y con menos efectos secundarios que la terapia actual. Cualquier tratamiento que se prescriba en la actualidad debe tener en cuenta esta perspectiva de futuro y por tanto, se debe adoptar una actitud prudente en cuanto a la incorporación a la práctica clínica de estas primeras pautas triples. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la incorporación de los nuevos antivirales para el tratamiento del VHC incrementará la eficacia y acortará en muchos pacientes la duración del tratamiento, pero también debe considerarse que aumentarán notablemente los efectos adversos y los costes del tratamiento. En relación a esto último, 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 los nuevos inhibidores de la proteasa (IP) en el tratamiento de pacientes con hepatitis C, parece aconsejable adoptar unos criterios que permitan maximizar la eficiencia y seguridad del tratamiento con estos fármacos.

En esta línea, este documento se elabora por la AETSA en respuesta a la solicitud de la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud (SAS), de coordinación institucional y apoyo metodológico a un grupo de trabajo multidisciplinar para la protocolización de las condiciones de uso de estos nuevos fármacos, en base a la mejor evidencia disponible y al mayor consenso profesional. El documento incluye dos partes: Parte 1 sobre el tratamiento de pacientes mono infectados por VHC y Parte 2 sobre el tratamiento de pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica.

El grupo de trabajo ha estado integrado por infectólogos, digestólogos, farmacólogos clínicos, farmacéuticos hospitalarios, metodólogos, documentalistas y economistas de la salud.

Durante el proceso de elaboración del documento, 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 han participado algunos miembros del grupo de trabajo de AETSA.

Tal como se indica en el índice, este documento completo consta de los siguientes apartados:

- Parte 1, que incluye el resumen ejecutivo del informe de eficacia, seguridad y eficiencia de los Inhibidores de la proteasa en el tratamiento de pacientes mono infectados por el VHC, los criterios de utilización de los inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes mono infectados, las consideraciones de seguridad (recomendaciones para el tratamiento de las reacciones adversas, contraindicaciones e interacciones), y la propuesta de registro del tratamiento de la hepatitis C crónica con los nuevos inhibidores de la proteasa.
- Parte 2, que incluye los criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica.

Además se incluye una propuesta general de hoja de prescripción interna a rellenar por el clínico para la dispensación desde los Servicios de Farmacia del SSPA. También se aportan tres anexos: el primero de ellos es el informe de eficacia, seguridad, efectividad e impacto de la introducción de estos nuevos medicamentos en el tratamiento de pacientes mono infectados por el VHC, en el segundo se presenta una propuesta de hojas de información al paciente de boceprevir y telaprevir y en el tercero se incluye la declaración de intereses.

## **PARTE 1. Tratamiento de pacientes mono infectados por VHC**



## Resumen ejecutivo

### Objetivos<sup>a</sup>

1. Evaluar la eficacia de cada inhibidor de las proteasas (IP) asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar y evaluar de forma comparada la eficacia de boceprevir vs. telaprevir en pacientes adultos *naïve* mono infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1.
2. Evaluar la eficacia de cada IP asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar y evaluar de forma comparada la eficacia de boceprevir vs. telaprevir en pacientes adultos mono infectados por el genotipo 1 del VHC previamente tratados.
3. Evaluar la seguridad de cada IP asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar y evaluar de forma comparada la seguridad de boceprevir vs. telaprevir en pacientes adultos, *naïve* y pretratados, mono infectados por el VHC genotipo 1.
4. Evaluar la eficiencia de cada IP asociado a biterapia estándar frente biterapia estándar, en pacientes adultos *naïve* y previamente tratados, mono infectados por el VHC genotipo 1.
5. Estimar el impacto presupuestario de las terapias con telaprevir o boceprevir para el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

### Metodología

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se consideraron los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) 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. Para la evaluación de la seguridad, además se revisó la base de datos de Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (FEDRA).

Los criterios de selección fueron estudios realizados en pacientes adultos con hepatitis C crónica (HCC) genotipo 1, *naïve* o previamente tratados, en tratamiento con un IP asociado a peginterferón  $\alpha$  (PEG) y ribavirina (RBV), en los que se evaluó la respuesta viral sostenida (RVS), respuesta viral al final de la terapia, tasa de recaída, tasa de rebrote viral, efectos adversos (EAs) y retiradas debidas a EAs. Los diseños a

---

<sup>a</sup> Éste es el Resumen Ejecutivo del informe de evaluación de medicamentos titulado ***Inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) en el tratamiento de pacientes mono infectados por el VHC: eficacia, seguridad y eficiencia comparada, que sustenta este documento.***

incluir en la evaluación de la eficacia fueron ECAs en fase III y, además en la evaluación de la seguridad, ECAs en fase II.

La lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios se realizó por dos autores, de manera independiente. La evaluación de la calidad de los ECAs se efectuó utilizando la escala específica de evaluación del *Critical Appraisal Skills Programme*, adaptado por CASP España (CASPe).

Para comparar la eficacia y seguridad relativa de los IP, lo idóneo sería disponer de ECAs de alta calidad que comparasen directamente las dos alternativas. En ausencia de estos ECAs, se realizó un análisis de comparaciones indirectas de boceprevir y telaprevir 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. Para ello, se utilizaron la calculadora del SIGN<sup>b</sup> y el *software* de comparaciones indirectas ajustadas de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) versión 1.0. Se han efectuado 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.

La metodología seguida para la evaluación de la eficiencia se basó en la revisión de la literatura económica y la evaluación crítica de la documentación aportada por la industria a solicitud de la AETSA. Por otra parte, a partir de los resultados de la evaluación de la eficacia de este informe, se han realizado estimaciones de las ratios de coste por NNT y coste por paciente curado de cada IP asociado a biterapia respecto a la biterapia. El punto de vista de los análisis fue el del sistema de salud. No se ha considerado el coste de la biterapia, sino únicamente el coste farmacológico de añadir un IP a la biterapia. Además, se ha calculado, para el SSPA, el impacto presupuestario anual de la incorporación de un IP al tratamiento de pacientes adultos mono infectados por el VHC genotipo 1.

## **Resultados de eficacia y seguridad**

### **Resultados de eficacia**

En la evaluación de la eficacia de boceprevir se han incluido tres ECAs, uno de ellos en pacientes *naïve* (SPRINT-2) y dos en pacientes previamente tratados (RESPOND-2 y P05685AM2). En la evaluación de la eficacia de telaprevir se han incluido dos ECAs, uno en pacientes *naïve* (ADVANCE) y otro en pacientes previamente tratados (REALIZE). Asimismo se han considerado las discusiones científicas de cada uno de los IP.

En pacientes *naïve* (ECA SPRINT-2), la RVS fue superior, de forma estadísticamente significativa, en cada grupo de pacientes tratados con terapia triple con boceprevir respecto a los pacientes que recibieron el tratamiento estándar [63% grupo con terapia guiada por la respuesta (TGR) y 66% grupo de tratamiento con boceprevir, PEG y RBV durante 44 semanas (BOC44) vs. 38% grupo control]. En los análisis de

---

<sup>b</sup> *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk calculator [Internet]. Edinburgh: SIGN. [citado 24 nov 2010] URL: <http://www.sign.ac.uk/methodology/risk.xls>*

subgrupos, la RVS aumentó, de forma estadísticamente significativa, a favor de ambos grupos experimentales en comparación con el grupo control para pacientes con fibrosis hepática con grados F0, F1 ó F2 (RVS<sub>F0/F1</sub>: 71% y 67% vs. 40% y RVS<sub>F2</sub>: 61% y 68% vs. 29% para los grupos TGR, BOC44 y control, respectivamente). En relación a los datos del análisis según polimorfismo IL28B, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre los grupos de tratamiento, en los pacientes con genotipo CC. Mientras que se observaron diferencias significativas entre los grupos en pacientes con genotipos CT y TT (RVS genotipo CT: 65% y 71% vs. 28% y RVS genotipo TT: 55% y 59% vs. 27%, para los grupos TGR, BOC44 y control, respectivamente). En los pacientes con carga viral plasmática indetectable en la semana 4, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento triple con boceprevir y el tratamiento estándar (RVS: 89%, 90% y 97% para los grupos TGR y BOC44 vs. control, respectivamente).

En pacientes *naïve* (ECA ADVANCE), la eficacia en términos de RVS fue superior, de forma estadísticamente significativa, a favor de los pacientes tratados con terapia triple con telaprevir respecto a los pacientes que recibieron el tratamiento estándar [75% grupo de tratamiento con telaprevir 12 semanas (T12PR), 69% grupo de tratamiento con telaprevir 8 semanas (T8PR) vs. 44% grupo control]. En los análisis de subgrupos, la RVS aumentó de forma estadísticamente significativa a favor de los grupos experimentales (T12PR y T8PR) en comparación con el grupo control para los pacientes con fibrosis mínima, fibrosis portal y fibrosis en puentes (RVS con fibrosis mínima: 81% vs. 46%, RVS con fibrosis portal: 75% vs. 48% y RVS con fibrosis en puentes: 62% vs. 33%, para los grupos T12PR y control, respectivamente). Asimismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre cada grupo experimental y el grupo control en todos los análisis según el polimorfismo genético de IL28B (RVS genotipo CC: 90% vs. 64%, RVS genotipo CT: 71% vs. 25% y RVS genotipo TT: 73% vs. 23%, para los grupos T12PR y control, respectivamente). En los pacientes con carga viral plasmática indetectable en la semana 4, el tratamiento estándar con PEG y RBV fue superior al tratamiento triple con telaprevir (RVS: 84% vs. 94% para los grupos T12PR y control, respectivamente).

En pacientes en los que había fracasado la terapia previa, (estudio RESPOND-2), tanto en pacientes con recaída, como en pacientes sin respuesta al tratamiento anterior se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS a favor de los pacientes tratados con boceprevir. La RVS para pacientes en recaída fue 59%, 66% vs. 21% y para pacientes sin respuesta previa fue 40%, 52% vs. 7%, para los grupos TGR, BOC44 y control, respectivamente. En los análisis de subgrupos según el grado de fibrosis se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre el grupo BOC44 y el grupo control para pacientes con fibrosis F0/F1, F2 y F3/F4. (RVS<sub>F0/F1</sub>: 70% vs. 25%, RVS<sub>F2</sub>: 64 vs. 15% y RVS<sub>F3/F4</sub>: 68 vs. 13% para los grupos BOC44 y control, respectivamente).

En pacientes en los que había fracasado la terapia previa, en el análisis por subgrupos del ECA REALIZE según respuesta al tratamiento previo, la RVS fue superior, de forma estadísticamente significativa, en el grupo de tratamiento con telaprevir T12PR48 (telaprevir 12 semanas y PEG + RBV 48 semanas) frente al grupo control, tanto en los pacientes con recaída previa (RVS 83% vs. 24%), como con respuesta parcial (RVS 59% vs. 15%) o sin respuesta a la terapia anterior (RVS 29% vs. 5%). En el subgrupo de pacientes con recaída previa se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre los grupos experimentales y el grupo control,

independientemente del polimorfismo genético IL28B y del grado de fibrosis (RVS fibrosis mínima: 85% vs. 35%, RVS fibrosis portal: 81% vs. 28% y RVS fibrosis en puentes y cirrosis: 84% vs. 13%, para los grupos T12PR48 y control, respectivamente). En los subgrupos de pacientes con respuesta parcial y respuesta nula al tratamiento previo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS entre los grupos según polimorfismo genético IL28B, ni según el grado de fibrosis. El número de pacientes incluido en estos subgrupos fue pequeño para permitir detectar diferencias entre los grupos de tratamiento.

### **Resultados de seguridad**

En la evaluación de la seguridad del tratamiento con boceprevir se analizaron 1.548 pacientes tratados con boceprevir y 547 pacientes tratados con terapia estándar (grupo control) incluidos en dos ECAs fase III (SPRINT-2 y RESPOND-2) y un ECA fase II (SPRINT-1). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con boceprevir 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%). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes eventos adversos hematológicos de grado 3 o superior: anemia (7% vs. 3%), neutropenia (30% vs. 17%) y trombocitopenia (3% vs. 1%).

El perfil de seguridad de telaprevir se basó en los datos agregados disponibles de tres ECAs en fase II y de dos ECAs en fase III (ADVANCE y REALIZE). Se analizaron 1.823 pacientes tratados con telaprevir y 764 tratados con biterapia estándar. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo con telaprevir a nivel de anemia (36% vs. 18%) y *rash* de cualquier grado (36% vs. 23%). Además se observaron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes eventos adversos de grado 3 o superior: anemia (5% vs. 1%), trombocitopenia (1% vs. 0,1%), *rash* (2% vs. 0,1%) y prurito (1% vs. 0,1%).

### **Evaluación comparada de los inhibidores de las proteasas**

En el análisis de comparaciones indirectas ajustadas no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre boceprevir y telaprevir, en relación a la RVS, en el tratamiento de pacientes adultos *naïve* mono infectados 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 sin fibrosis, fibrosis portal sin septos y con pocos septos (RR: 1,07, IC 95%: 0,86-1,32, comparación boceprevir TGR vs. telaprevir T12PR).

En el análisis de comparaciones indirectas ajustadas no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre boceprevir TGR y telaprevir 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 boceprevir TGR y telaprevir T12PR (RR: 0,86, IC 95%: 0,68-1,10 y RR: 0,65, IC 95%: 0,31-1,65, respectivamente), en base a los análisis de comparaciones indirectas ajustadas.

### **Resultados de eficiencia**

No se han localizado estudios que comparen ambos IP de forma directa. Los resultados del estudio de Liu *et al.* en términos de coste-utilidad indicaron que con el uso del IP con un coste inferior en pacientes con fibrosis avanzada, la terapia podría considerarse coste-efectiva.

El *Scottish Medicines Consortium* señaló en los informes de evaluación de boceprevir que es un medicamento coste efectivo. El *Canadian Drug Expert Committee* de la agencia canadiense CADTH indicó que el coste puede superar los 100.000 \$ por por año de vida ajustado por calidad (AVAC), especialmente en pacientes con un grado de fibrosis mínima.

En relación a telaprevir, con la excepción de un resumen presentado a un congreso, el resto de publicaciones indicó que es un medicamento coste efectivo.

La información aportada por la industria sólo permitió concluir que, en los casos comparados, la terapia con boceprevir presentaba un coste inferior que con telaprevir.

### **Coste por NNT, coste por paciente curado e impacto presupuestario**

El coste por NNT de añadir telaprevir o boceprevir a la biterapia en pacientes *naïve* fue de 100.940 € y 73.052 €, respectivamente. En pacientes recidivantes fue de 51.200 € y 60.225 € y en pacientes respondedores parciales fue de 75.705 € y 60.225 €, respectivamente. La eficacia en pacientes respondedores nulos solamente se evaluó con telaprevir y en este caso, el coste por NNT fue de 126.176 €.

Al añadir telaprevir o boceprevir a la biterapia, el coste por paciente curado en pacientes *naïve* fue de 33.647 € y 28.097 €, respectivamente. Para pacientes recidivantes, el coste por paciente curado fue de 30.843 € y 27.882 € y para pacientes respondedores parciales fue de 42.7715 € y 43.641 €, respectivamente. El coste por paciente curado con telaprevir, en pacientes respondedores nulos, fue de 87.017 €.

En Andalucía, la incorporación de un IP al tratamiento estándar supondría un incremento anual en el gasto en farmacia hospitalaria del 6,94% si todos los pacientes recibieran telaprevir y del 5,43% si recibieran boceprevir. La incorporación de un IP al tratamiento estándar, sólo en los pacientes con fibrosis F3 y F4 supondría un incremento anual en el gasto en farmacia hospitalaria del 2,53% con telaprevir y del 1,98% con boceprevir.

### **Conclusiones**

#### ***Eficacia de los inhibidores de las proteasas frente al tratamiento estándar en pacientes adultos mono infectados por el genotipo 1 del VHC***

##### *Pacientes naïve*

- Boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes *naïve*.
- Según subgrupos, boceprevir 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, con fibrosis portal sin septos y fibrosis portal con pocos septos.

- La terapia triple con boceprevir es igual de eficaz en términos de RVS que la terapia estándar en pacientes *naïve* con carga viral plasmática indetectable en la semana 4.
- Telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes *naïve*.
- Según subgrupos, telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes *naïve* independientemente del polimorfismo genético IL28B y aumenta la eficacia en pacientes sin fibrosis, con fibrosis mínima, fibrosis en puentes y fibrosis avanzada.
- El tratamiento estándar es más eficaz en términos de RVS que la triple terapia con telaprevir en pacientes *naïve* con carga viral plasmática indetectable en la semana 4.

#### *Pacientes pretratados*

- Boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes con recaída tras tratamiento previo.
- Boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo.
- En el ECA RESPOND-2 no se incluyeron pacientes con respuesta nula al tratamiento previo.
- Según subgrupos, boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes pretratados independientemente del grado de fibrosis y en pacientes con polimorfismo genético IL28B CT.
- Telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes adultos con recaída al tratamiento previo.
- Según subgrupos, en pacientes pretratados con recaída, telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS, independientemente del polimorfismo genético IL28B y del grado de fibrosis.
- Telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes adultos con respuesta parcial al tratamiento previo.
- Telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la eficacia en términos de RVS en pacientes adultos con respuesta nula al tratamiento previo.

#### **Seguridad de los inhibidores de las proteasas frente al tratamiento estándar**

- Tanto en pacientes *naïve* como en pacientes previamente tratados, boceprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la incidencia de disgeusia. Además, aumenta la incidencia de anemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o superior.
- Tanto en pacientes *naïve* como en pacientes previamente tratados, telaprevir asociado al tratamiento estándar aumenta la incidencia de anemia, trombocitopenia, *rash* y prurito de grado 3 o superior.

### ***Evaluación comparada de ambos inhibidores de las proteasas***

*Sobre la base de los análisis de comparaciones indirectas ajustadas:*

- No se observan diferencias en términos de RVS entre boceprevir y telaprevir en pacientes *naïve*. En el subgrupo de pacientes *naïve* sin fibrosis, fibrosis portal sin septos o con pocos septos, tampoco se observan diferencias en la RVS entre ambos IP.
- No se observan diferencias en términos de RVS entre boceprevir y telaprevir en pacientes con recaída tras tratamiento previo.
- No se observan diferencias en términos de RVS entre boceprevir y telaprevir en pacientes con respuesta parcial al tratamiento previo.
- En relación a la anemia de cualquier grado o a pacientes con Hb < 8,5g/dl, no se observan diferencias entre boceprevir y telaprevir, en el tratamiento de pacientes *naïve*, ni en pacientes previamente tratados.

### ***Eficiencia***

- En los estudios de evaluación económica analizados, ambos IP se consideran coste-efectivos. Los ratios coste efectividad incremental son más favorables a mayor gravedad basal del paciente y con terapia guiada por respuesta.
- Boceprevir presenta un coste por NNT más favorable para pacientes *naïve* y pacientes respondedores parciales, mientras que telaprevir presenta un coste por NNT más favorable en pacientes recidivantes. No se pueden calcular los costes por NNT para los pacientes respondedores nulos pues únicamente se incluyen en el ECA REALIZE (telaprevir).
- La estimación del impacto presupuestario para el SSPA muestra que, para el año 2012, 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 telaprevir y de 11.300.000 € con boceprevir (incremento del 2,53% y del 1,98% del gasto total en Farmacia estimado, respectivamente).



## Criterios de utilización

Las condiciones de uso de los inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes mono infectados se han establecido a partir del informe de eficacia, seguridad y eficiencia elaborado en el entorno del grupo de trabajo y recogen el consenso de los miembros del grupo. Asimismo se han considerando las recomendaciones generales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS) para el tratamiento con IP en pacientes mono infectados por el VHC (Informe de utilidad terapéutica UT/V1/28022012<sup>c</sup>).

## Evaluación clínica de los pacientes

En los enfermos con hepatitis crónica por el VHC en los que se prevé la aplicación de un tratamiento antiviral, debe aplicarse de la siguiente sistemática:

1. Determinación del genotipo del virus y de la carga viral para poder establecer la estrategia terapéutica más adecuada.
2. Estimación del grado de fibrosis hepática del paciente a través de cualquiera de los siguientes procedimientos:
  - a) Biopsia hepática, aplicando sistemas de puntuación de la fibrosis como Metavir, criterios de Scheuer u otros.
  - b) FibroScan, considerando que existe fibrosis significativa (equivalente a F3 o superior) a partir de un valor de 9,5 kPa<sup>d</sup> (Ogawa *et al.* 2007).
3. Determinar el polimorfismo genético IL28B.
4. Clasificar a los enfermos con hepatitis crónica por el VHC en alguna de las siguientes categorías, en función de si habían recibido o no tratamiento previo con PEG y RBV y, en caso afirmativo, resultado del mismo:
  - a) Enfermos *naïve*.
  - b) Recidivados después de un tratamiento con PEG y RBV.
  - c) No respondedores con respuesta parcial a PEG y RBV.
  - d) No respondedores por tratamiento inadecuado o pacientes de quienes se ignora la respuesta al tratamiento. Se considera tratamiento previo subóptimo

---

<sup>c</sup> El informe de utilidad terapéutica UT/V1/28022012 está disponible en [http://www.msc.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO\\_HEPATITIS\\_CRONICA\\_C.pdf](http://www.msc.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO_HEPATITIS_CRONICA_C.pdf).

<sup>d</sup> kPa: kilopascal. 1 Pa (pascal) = 0,000098692 atm (atmósferas) ó 0,00001 bar (bares).

la monoterapia con interferón, el abandono del tratamiento sin causa médica, la retirada por toxicidad y respuesta desconocida.

e) No respondedores absolutos o respondedores nulos.

## Priorización de pacientes

En una primera fase de disponibilidad de estos tratamientos, a fin de garantizar la máxima eficiencia y seguridad se considera que prioritariamente deben tratarse los pacientes con grado de fibrosis F3 y F4. En pacientes F3 y F4, el tratamiento con IP aumenta de forma significativa la tasa de respuesta viral sostenida en pacientes *naïve* (Poordad *et al.* 2011, Jacobson *et al.* 2011) y pretratados (Zeumen *et al.* 2011, Bacon *et al.* 2011). La respuesta viral sostenida se asocia a aumento de la supervivencia y reducción de las complicaciones asociadas a enfermedad hepática (Veldt *et al.* 2007). Los pacientes con F3-F4 no tratados son los que presentan mayor probabilidad de descompensación de la enfermedad hepática a corto plazo.

En el plazo de 10 años pocos pacientes con F2 presentarán cirrosis (Poynard *et al.* 1997) o enfermedad hepática descompensada, por lo que es razonable diferir la terapia en pacientes con fibrosis igual o menor a F2. Por otra parte, los procedimientos no invasivos (fundamentalmente FibroScan) permiten monitorizar la progresión de la fibrosis (Stasi *et al.* 2009), por lo que, si el paciente evoluciona a un estadio de fibrosis avanzada (F3-F4), se puede iniciar la terapia triple. Asimismo, se comercializarán diversas alternativas terapéuticas con tratamientos más cortos, más cómodos para el paciente y con menos efectos adversos.

Además, tratar a los pacientes con grado de fibrosis F2 supondría prácticamente duplicar el número de pacientes candidatos a un IP<sup>e</sup> (González García *et al.* 2005 en pacientes coinfectados, y Serra MA *et al.* 2003).

En todos los casos deberán tenerse en cuenta los siguientes criterios:

- Urgencia del tratamiento triple por las comorbilidades del paciente.
- Expectativas y calidad de vida.
- Garantía de adherencia: valoración de los factores personales que la condicionen.
- Posibilidad de tolerancia de los efectos adversos de los tres medicamentos.
- Posibilidad de prescripción considerando las múltiples interacciones.

Independientemente del grado de fibrosis se priorizará el tratamiento de pacientes de alto riesgo y elevada infectividad como cirujanos, sanitarios (debido a la situación social o profesional) y homosexuales, así como pacientes con manifestaciones extrahepáticas graves (de la infección por VHC) y mujeres jóvenes con intención de embarazo.

---

<sup>e</sup> Datos de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Enfermedades Infecciosas y Microbiología del Hospital Virgen de Valme y UGC de Enfermedades Infecciosas del Hospital Reina Sofía.

## Estrategia terapéutica en pacientes mono infectados

### 1. Pacientes *naïve*.

Se priorizará el tratamiento de enfermos con fibrosis F3 ó F4 en biopsia ó fibroscan  $\geq 9,5$  kPa.

Independientemente del genotipo ILB28 se iniciará tratamiento triple siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de los medicamentos.

Se recomienda, antes del inicio del tratamiento triple, la valoración de la respuesta tras cuatro semanas de biterapia con PEG y RBV a dosis estándar, para la identificación de pacientes con respuesta viral rápida (RVR). Estos pacientes con carga viral indetectable a la cuarta semana podrían continuar el tratamiento con biterapia.

### 2. Pacientes recidivantes al tratamiento con peginterferón y ribavirina

Se priorizará el tratamiento de enfermos con fibrosis F3 ó F4 en biopsia ó fibroscan  $\geq 9,5$  kPa.

Independientemente del genotipo de la ILB28, se iniciará tratamiento triple siguiendo las recomendaciones de ficha técnica de cada uno de los medicamentos.

No sería estrictamente necesario valorar la respuesta a la cuarta semana con biterapia.

### 3. Pacientes no respondedores con respuesta parcial al tratamiento previo con peginterferón y ribavirina

Se priorizará el tratamiento de enfermos con fibrosis F3 ó F4 en biopsia ó fibroscan  $\geq 9,5$  kPa.

Independientemente del genotipo de la ILB28, se iniciará tratamiento triple siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de los medicamentos.

No sería estrictamente necesario valorar la respuesta a la cuarta semana con biterapia.

### 4. Pacientes con respuesta nula al tratamiento previo con peginterferón y ribavirina o pacientes en los que se ignora la respuesta al tratamiento previo

Se priorizará el tratamiento de enfermos con fibrosis F3 ó F4 en biopsia ó fibroscan  $\geq 9,5$  kPa.

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 interferón 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 kilopascales), se recomienda tratar (independientemente del descenso conseguido en la carga viral en la cuarta semana de biterapia), ya que esta terapia es la única opción de evitar la descompensación, aunque sea con muy baja probabilidad de éxito terapéutico.

## **Evidencia para la optimización del tratamiento**

### **Valoración de la RVR tras cuatro semanas de tratamiento con biterapia**

En el estudio IDEAL (McHutchison *et al.* 2009) se observa que los pacientes *naïve* que consiguen RVR (aproximadamente un 10% de los pacientes tratados con biterapia estándar) alcanzan la RVS.

Así pues, en el ECA SPRINT-2 (Poordad *et al.* 2011) se observa que no había diferencias entre los grupos de tratamiento con boceprevir y el grupo control, en la RVS en aquellos pacientes con carga viral plasmática indetectable (CVPI) en la semana 4 (aproximadamente el 6% del total de los pacientes incluidos en el ECA).

En el ECA ADVANCE (Jacobson *et al.* 2011) se observan diferencias estadísticamente significativas, en términos de RVS, a favor del grupo control tratado con biterapia, comparado con los grupos de tratamiento con telaprevir, en aquellos pacientes del grupo control con CVPI en la semana 4 (aproximadamente un 9% de los pacientes del grupo control).

Por tanto, como se ha indicado anteriormente, en los pacientes en los que se consigue RVR con biterapia no es necesario añadir un IP.

En el caso de pacientes *naïve*, esta estrategia también permitiría identificar a aquellos pacientes que por falta de tolerancia no pueden continuar el tratamiento con PEG y RBV (aproximadamente un 5% de pacientes detectados en ECA SPRINT-2).

### **Valoración de la disminución de la carga viral tras cuatro semanas de tratamiento con biterapia**

En el subgrupo de pacientes respondedores nulos, la RVS fue del 15% para el grupo telaprevir con lead in, con descenso de menos de 1 log<sub>10</sub> en cuarta semana con biterapia (Foster *et al.* 2011), mientras que la RVS para el total de los pacientes respondedores nulos fue del 33%.

## **Dosis y pautas de administración de los IP en pacientes monoinfectados**

El tratamiento con ambos medicamentos debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis crónica por el VHC.

## Boceprevir

La dosis de boceprevir es de 800 mg (4 cápsulas) cada 8 horas (se recomienda intervalo de 7 a 9 horas), administrados con comida. Los pacientes deben tragar los comprimidos enteros (sin masticar ni triturar ni disolver).

Como norma general, la duración total del tratamiento es de 48 semanas. Boceprevir debe administrarse en combinación con PEG alfa (2a o 2b) y RBV, iniciándose después de un periodo de 4 semanas de lead-in sólo con PEG alfa (2a ó 2b) y RBV. La triple terapia debe mantenerse durante 32 semanas más, seguidos de 12 semanas de PEG alfa (2a ó 2b) y RBV hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento, según controles de carga viral y situación clínica del paciente recogidos en ficha técnica (ver criterios de suspensión del tratamiento).

En los pacientes cirróticos y respondedores nulos, la duración recomendada de la triple terapia es de 48 semanas, iniciándose después de un periodo de 4 semanas de lead-in sólo con PEG alfa (2a ó 2b) y RBV (siguiendo las reglas de parada especificadas). En todo caso, la duración de la triple terapia en estos casos no debe ser inferior a 32 semanas, pudiéndose seguir el esquema mencionado en el párrafo anterior (lead-in más 32 semanas de triple terapia, más 12 semanas de doble terapia) en el caso de intolerancia a boceprevir.

Sólo en el subgrupo de pacientes *naïve* sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 8 y 24 de tratamiento total, los tres medicamentos pueden ser suspendidos en la semana 28 de tratamiento total.

## Telaprevir

La dosis de telaprevir es de 750 mg (2 comprimidos) cada 8 horas, administrados con comida. Los pacientes deben tragar los comprimidos enteros (sin masticar, triturar ni disolver).

Como norma general, la duración total del tratamiento es de 48 semanas. Telaprevir debe administrarse en combinación con PEG alfa (2a o 2b) y RBV durante 12 semanas, seguidas de 36 semanas de tratamiento con PEG alfa (2a o 2b) y RBV hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento, según controles de carga viral y situación clínica del paciente recogidos en ficha técnica (ver criterios de suspensión del tratamiento).

En los subgrupos de pacientes *naïve* y recidivantes sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de tratamiento total, PEG alfa (2a o 2b) y RBV pueden ser suspendidos en la semana 24 de tratamiento.

En el subgrupo de pacientes con fibrosis  $\geq$  F3 con respuesta nula o en aquellos en los que se desconoce la respuesta al tratamiento previo se recomienda previo al inicio del tratamiento triple con telaprevir la valoración de la repuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar. Debe considerarse el riesgo de una biterapia estándar en pacientes que no presenten al menos una disminución de 1 log<sub>10</sub> en RNA VHC en la semana 4 de biterapia con PEG y RBV.

## Criterios de suspensión del tratamiento en pacientes mono infectados

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.

### Boceprevir

- Determinar ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento (semana 8 de la triple terapia), y si es superior a 100 UI/ml todos los tratamientos (boceprevir, PEG y RBV) deben ser suspendidos.
- Determinar el RNA-VHC en la semana 24 de tratamiento (semana 20 de la triple terapia), y si el RNA-VHC es detectable todos los tratamientos (boceprevir, PEG y RBV) deben ser suspendidos.
- Si por cualquier razón se tuviera que suspender el PEG y la RBV, también se tiene que suspender el boceprevir.

### Telaprevir

- Determinar RNA-VHC en la semana 4 de tratamiento, y si es superior a 1.000 UI/ml todos los tratamientos (telaprevir, PEG y RBV) deben ser suspendidos.
- Determinar RNA-VHC en la semana 12 de tratamiento, y si es superior a 1.000 UI/ml todos los tratamientos deben ser suspendidos.
- Determinar el RNA-VHC en la semana 24 de tratamiento, y si el RNA-VHC es detectable todos los tratamientos deben ser suspendidos.
- Si por cualquier razón se tuviera que suspender el PEG y la RBV, también se tiene que suspender el telaprevir.

## Características de los centros

La incorporación de los nuevos agentes antivirales directos, como telaprevir o boceprevir, al tratamiento convencional plantea problemas nuevos, como es el manejo de los efectos adversos inducidos por estos medicamentos, y el acceso rápido a los resultados de las pruebas diagnósticas necesarias para actuar con racionalidad y eficiencia. Prolongar indebidamente el tratamiento con el tratamiento, cuando no se produce respuesta, incrementa la aparición de mutaciones del virus que determina la formación de cepas resistentes, e incrementa innecesariamente el coste.

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. Es esencial que los pacientes sean tratados en el contexto de unidades que estén acostumbradas a la detección y manejo de las potenciales complicaciones. La posibilidad de consulta con especialistas que puedan abordar el manejo de problemas extrahepáticos, como depresión o manifestaciones cutáneas resulta imprescindible.

Estos tratamientos exigen unas reglas de suspensión muy estrictas que están

reguladas por la carga viral, que se debe realizar de manera muy frecuente. Cualquier centro o unidad que utilice estos fármacos debe disponer de los resultados de la carga viral en menos de una semana.

Igualmente, tienen que poder disponer de los resultados del examen de los polimorfismos de IL28B, hecho en el laboratorio del propio hospital o en un laboratorio externo que pueda hacer esta determinación de manera regular y rápida.

Las unidades hospitalarias que no puedan reunir estos condicionantes tendrían que poder remitir los enfermos que consideren potencialmente tributarios de este tratamiento a otro centro.



## Seguridad de los inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) son fármacos de muy reciente comercialización que además se utilizan junto a otros fármacos. Por ello, es especialmente necesario notificar cualquier tipo de EA al Centro Andaluz de Farmacovigilancia<sup>f</sup> para poder establecer su perfil de seguridad en la práctica clínica habitual.

Las recomendaciones para el tratamiento de las reacciones adversas de telaprevir y boceprevir se han elaborado a partir de las recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir del VHC en pacientes mono infectados de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Informe de utilidad terapéutica UT/V1/28022012)<sup>g</sup>.

## Recomendaciones para el tratamiento de las principales reacciones adversas

### 1.- Tratamiento del exantema asociado a telaprevir

El manejo y tratamiento de las lesiones y erupciones cutáneas debe llevarse a cabo en base a la práctica clínica habitual, adicionalmente se recomiendan los siguientes procedimientos para la evaluación y manejo de las mismas (Crespo *et al.* 2011):

#### Evaluación

Todos los eventos adversos cutáneos se evaluarán junto con otros síntomas sistémicos y anomalías analíticas.

El grado de la lesión debe ser evaluado utilizando los criterios descritos a continuación:

- Grado 1, leve: el exantema leve se define como una erupción cutánea localizada o una erupción cutánea con una distribución limitada (por ejemplo, en varias localizaciones aisladas del cuerpo), con o sin prurito acompañante. Un exantema leve no tendrá lesiones en escarapela, signos sistémicos ni afectación de las mucosas ni signos de desprendimiento epidérmico.
- Grado 2, moderado: el exantema moderado se define como una erupción cutánea difusa que afecta, como máximo, al 50% de la superficie corporal, con o sin separación de la piel superficial o prurito. Puede haber inflamación de las mucosas sin úlceras. Los trastornos de las mucosas que no estén

---

<sup>f</sup> <http://www.cafv.es>

<sup>g</sup> El informe de utilidad terapéutica UT/V1/28022012 está disponible en [http://www.msc.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO\\_HEPATITIS\\_CRONICA\\_C.pdf](http://www.msc.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO_HEPATITIS_CRONICA_C.pdf).

relacionados con episodios cutáneos, como úlceras aftosas, estomatitis o liquen plano bucal, deben quedar bien documentados y no se tienen en cuenta para graduar el exantema. Un exantema moderado no tendrá signos de lesiones en escarapela ni desprendimiento epidérmico. Puede haber signos y síntomas sistémicos moderados, como fiebre, artralgia o eosinofilia, con un exantema morbiliforme moderado. Por consiguiente, para la gradación del exantema se necesitan el tipo de éste y una evaluación minuciosa del grado de todo signo sistémico y su relación temporal con el inicio del exantema o su progresión.

- Grado 3, intenso: El exantema intenso se define como un exantema generalizado que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que presenta alguna de las características siguientes:
  - exantema con vesículas o ampollas;
  - úlceras superficiales en las mucosas;
  - desprendimiento epidérmico (necrosis de todo el espesor epidérmico y separación de la epidermis de la dermis subyacente);
  - lesiones en escarapela atípicas o típicas;
  - púrpura palpable o eritema que no blanquea a la presión;
  - diagnóstico de eosinofilia farmacológica con síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme (EM) o pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
  - Un exantema con presencia de signos o síntomas sistémicos importantes que sean nuevos y se consideren relacionados con el inicio o la progresión del mismo se considerará de grado 3.
- Grado 4, potencialmente mortal: Diagnóstico de erupción ampollosa generalizada, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET).

### **Recomendaciones profilácticas**

Se debe recomendar a los pacientes el uso diario de cremas hidratantes y emolientes.

### **Recomendaciones de tratamiento**

Los antihistamínicos y corticosteroides tópicos pueden proporcionar alivio sintomático a los pacientes que presenten exantema y síntomas acompañantes, como prurito.

El tratamiento del exantema durante el periodo de tratamiento debe ajustarse siempre a la práctica clínica habitual.

Deberá realizarse un seguimiento sintomático de los pacientes para detectar un posible aumento de la exposición y empeoramiento de acontecimientos adversos.

Dado que la inmunodepresión debida a los corticosteroides sistémicos puede causar elevaciones de las concentraciones del RNA del VHC y debido a la sospecha de interacciones farmacológicas, éstos sólo deberán utilizarse cuando sea clínicamente necesario y tras haber empleado otros tratamientos y medidas. Se permitirá el uso de corticosteroides tópicos, aunque deberá limitarse a periodos breves; un máximo de 2

semanas de uso continuo o regular y limitado al uso sobre el 50% de la superficie corporal como máximo. En esta situación se recomendará el uso de cremas o lociones, por su menor potencial de absorción. Se desaconseja el uso de geles o pomadas de corticosteroides tópicos, pues su potencial de absorción es relativamente mayor.

Los pacientes que presenten un exantema (de cualquier grado) que requiera tratamiento con corticosteroides sistémicos deberán interrumpir el tratamiento de manera inmediata y definitiva.

### *Recomendaciones de tratamiento en los pacientes que presenten un exantema de grado 1 ó 2*

El seguimiento se llevará a cabo bajo criterio del médico responsable de la prescripción. Podrán emplearse medicamentos para aliviar los síntomas según lo descrito anteriormente. Además, a los pacientes que manifiesten exantema o prurito cutáneo se les recomendarán otras estrategias para reducir al mínimo la intensidad o progresión de sus signos y síntomas (limitar la exposición al sol y el calor, baños con bicarbonato sódico o avena o prendas de vestir poco ajustadas). En todos los casos se vigilará a los pacientes para detectar la progresión del exantema o el empeoramiento de los signos y síntomas de afectación sistémica y se realizará un seguimiento hasta la resolución completa del exantema.

En general, no será necesario interrumpir el tratamiento en los pacientes que presenten un exantema grado 1, mientras que en los que presenten un exantema de grado 2 que progrese o no mejore, se considerará la conveniencia de esa interrupción. Si es preciso interrumpir el tratamiento por un exantema, se interrumpirá en primer lugar el inhibidor de la proteasa, si el exantema no mejora sintomática, ni objetivamente en el plazo de 7 días después de la interrupción, se suspenderá la administración de ribavirina.

La administración de peginterferón alfa podrá mantenerse, a menos que también esté médicamente indicada su interrupción.

La administración de los inhibidores de la proteasa no podrá reanudarse después de haberla suspendido a consecuencia de un acontecimiento adverso. Si se suspende peginterferón alfa o ribavirina por un exantema, podrá reanudarse si éste mejora en los 14 días siguientes a la interrupción del medicamento respectivo.

### *Recomendaciones de tratamiento en los pacientes que presenten un exantema de grado 3*

En los pacientes que presenten un exantema de grado 3 se aplicarán las mismas recomendaciones generales dadas para el exantema de grado 1 y 2.

Deberá interrumpirse el uso de los inhibidores de la proteasa inmediata y definitivamente. Si a los 7 días no mejora, suspender ribavirina y secuencialmente peginterferón.

Se podrán interrumpir los tres fármacos simultáneamente si está clínicamente indicado. En todo caso, los pacientes con diagnóstico o sospecha de DRESS, EM o PEGA interrumpirán todo el tratamiento de manera inmediata y definitiva.

Se recomienda la derivación a un dermatólogo en caso de exantema de grado 3.

Se recomienda la realización de controles analíticos que incluyan: hemograma (con fórmula), alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) y creatinina. Se realizarán otros estudios analíticos según proceda.

Se instaurará un seguimiento clínico estrecho y la intervención médica oportuna. Es posible que se requiera un seguimiento diario, para vigilar la progresión del acontecimiento desde su aparición hasta que se observe mejoría. Se vigilará a todos los pacientes hasta la resolución completa del exantema.

### *Recomendaciones de tratamiento en los pacientes que presenten un exantema de grado 4*

En los pacientes que presenten un exantema de grado 4 se aplicarán las mismas recomendaciones generales dadas para un exantema de grado 1, 2 y 3.

Los pacientes con diagnóstico o sospecha de un exantema que se considere potencialmente mortal (exantema de grado 4), incluidos SSJ y NET, interrumpirán todo el tratamiento de manera inmediata y definitiva.

Se recomienda la derivación a un dermatólogo en caso de exantema de grado 4.

Se recomienda la realización de controles analíticos anteriormente indicados.

Se instaurará un seguimiento clínico estrecho y la intervención médica oportuna. Es posible que se requiera un seguimiento diario, para vigilar la progresión del acontecimiento desde su aparición hasta que se observe mejoría. Se vigilará a todos los pacientes hasta la resolución completa del exantema.

## **2.- Recomendaciones para el manejo de la anemia secundaria al tratamiento**

El tratamiento de la anemia debe llevarse a cabo según la práctica clínica habitual (Crespo *et al.* 2011):

Los cambios en la dosis de ribavirina deben hacerse basándose en las recomendaciones de la ficha técnica del producto. Debe tenerse en cuenta que si para el tratamiento de la anemia se decide la suspensión permanente de ribavirina, los inhibidores de la proteasa deben suspenderse de forma permanente.

El uso de AEEs (agentes estimulantes de la eritropoyesis), se llevará a cabo en base a la práctica clínica habitual; no obstante deben tenerse en cuenta las advertencias específicas sobre el riesgo de aplasia eritrocítica pura mediada por los anticuerpos antieritropoyetina, eventos trombóticos y la proliferación tumoral, de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

## **Contraindicaciones e Interacciones**

Las contraindicaciones e interacciones de boceprevir y telaprevir se han obtenido a partir de la información recogida en las fichas técnicas de ambos fármacos.

### **Boceprevir, contraindicaciones**

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con hepatitis autoinmune.
- Embarazo.
- En combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está contraindicado cuando se administra simultáneamente con medicamentos cuya eliminación es altamente dependiente del CYP3A4/5 y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos graves o que plantean un riesgo vital, como midazolam y triazolam administrado por vía oral, bepridilo, pimozida, inhibidores de la tirosina quinasa y derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina).

### **Boceprevir, Interacciones**

Boceprevir es un potente inhibidor del CYP3A4/5. La exposición a los medicamentos metabolizados fundamentalmente por el CYP3A4/5 puede aumentar cuando se administra con boceprevir, lo que podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y reacciones adversas. Boceprevir no inhibe ni induce el resto de enzimas del CYP450. Se ha observado que boceprevir es un sustrato *in vitro* de la glicoproteína-P y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Existe la posibilidad de que los inhibidores de estos transportadores aumenten las concentraciones de boceprevir; se desconocen las implicaciones clínicas de estas interacciones.

Boceprevir es parcialmente metabolizado por el CYP3A4/5. La administración simultánea con medicamentos que inducen o inhiben la actividad del CYP3A4/5 podría aumentar o disminuir la exposición a boceprevir.

El uso simultáneo con rifampicina o anticonvulsivantes (como fenitoína, fenobarbital o carbamazepina) puede reducir significativamente la exposición plasmática de boceprevir. No hay datos disponibles, por tanto, no se recomienda la combinación de boceprevir con estos medicamentos. Deben tomarse precauciones con aquellos medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT, tales como amiodarona, quinidina, metadona, pentamidina y algunos neurolépticos.

### **Telaprevir, Contraindicaciones**

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo.

En combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está contraindicado cuando se administra simultáneamente con medicamentos cuya eliminación es altamente dependiente del CYP3A y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos graves o que plantean un riesgo vital. Estos principios activos son alfuzosina, amiodarona, bepridilo, quinidina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), lovastatina, simvastatina, atorvastatina, sildenafil o tadalafilo (sólo cuando se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar) y midazolam o

triazolam por vía oral. Está contraindicada la administración concomitante con cualquier antiarrítmico de Clase Ia o III, salvo lidocaína intravenosa. Está contraindicada la administración concomitante con principios activos que sean inductores potentes del CYP3A, como rifampicina, Hipérico (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, fenitoína y fenobarbital y que, por tanto, puedan reducir la exposición y la eficacia de telaprevir.

### **Telaprevir, *Interacciones***

Telaprevir es un inhibidor de CYP3A. La administración concomitante de fármacos que son metabolizados principalmente por CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, lo que podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas. También es un inhibidor de la glicoproteína-P. La administración concomitante con medicamentos que son sustratos de la glicoproteína-P puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, lo que podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas.

No obstante telaprevir es un sustrato de CYP3A y de la glicoproteína-P, por lo tanto, los fármacos inductores de CYP3A y / o glicoproteína-P pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de telaprevir y reducir su efecto terapéutico. La administración concomitante con fármacos que inhiben CYP3A y / o glicoproteína-P pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de telaprevir.

## Propuesta de registro del tratamiento de hepatitis C crónica en Andalucía

El grupo de trabajo considera que el establecimiento de un registro sistemático de los tratamientos con nuevos inhibidores de la proteasa 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, de la adecuación del uso de los fármacos a los criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir 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.

A estos efectos, el grupo de trabajo propone las siguientes variables a registrar y sus definiciones, que incluyen las características de los pacientes, los detalles clínicos y el tratamiento.

### **1. ÁMBITO GEOGRÁFICO Y POBLACIÓN**

La población objeto de estudio es la residente en la Comunidad Autónoma de Andalucía.

### **2.- DESCRIPCIÓN DE LOS CAMPOS DEL REGISTRO**

El registro constará de cuatro áreas de cumplimentación:

#### **Datos de filiación:**

- Nombre y apellidos del paciente.
- NHUSA (Número de Historia Única de Salud de Andalucía)
- Fecha de nacimiento.
- Lugar de nacimiento.
- Sexo.

#### **Inicio tratamientos:**

- Procedimientos.
- Tratamientos prescritos.
- Evaluaciones analíticas.
- Pruebas de imagen y otras pruebas.
- Medidas de seguimiento farmacoterapéutico.

#### **Seguimiento paciente:**

- Tratamientos prescritos.

- Evaluaciones analíticas.
- Pruebas de imagen y otras pruebas.
- Medidas de seguimiento farmacoterapéutico.
- Evaluación de la seguridad.
- Intervención multidisciplinar.
- Evaluación de la respuesta.

**Fin de tratamiento:**

- Anticipado.
- Previsto según ficha técnica.
- Evaluación de la respuesta final.

La definición de las variables a incluir y las fechas previstas de cumplimentación se incluyen, a continuación, en los anexos A y B.

Los campos marcados con X serán de obligado cumplimiento en la semana especificada en el cronograma de seguimiento multidisciplinar. Mientras que para el resto se permitirá su cumplimentación con posterioridad a la semana de seguimiento establecida.

## **Anexos del registro**

## Anexo A. Campos del registro y semanas en las que deben ser cumplimentados

Evaluación	Semanas														
	Inicio Biterapia (Visita 0)	Inicio triple terapia (V1)	2 (V2)	4 (V3)	8 (V4)	12 (V5)	16 (V6)	20 (V7)	24 (V8)	28 (V9)	32 (V10)	44 (V11)	48 (V12)	60 (V13)	72 (V14)
<b>Datos demográficos</b>															
Fecha nacimiento, lugar de nacimiento, sexo, NHUSA	x														
<b>Procedimientos</b>															
Historia médica previa y examen físico Incluir genotipo, biopsia: inflamación y fibrosis, fibroscan, Child-Pugh, tratamientos previos: categorización a tratamientos previos (si procede) y descompensaciones previas (si procede)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
<b>Tratamientos (según protocolo)</b>															
IP+PEG+RBV (según proceda)		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
PEG+RBV (según proceda)	x														
<b>Evaluaciones analíticas</b>															
Test de embarazo	x												x		x
Hematología (hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, plaquetas)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bioquímica sérica (glucemia, AST, ALT,GGT, Bilirrubina)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Perfil lipídico	x	x	x	x		x			x		x		x		x
Test de función tiroidea	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
HOMA			x										x		x
Polimorfismos de IL28B	x														
ARN de VHC plasmático	x	x	x	x	x	x			x		x		x	x	x
<b>Pruebas de imagen y otras</b>															
Fibrosis hepática por medio de elastometría transitoria	x	x											x		x
ECG	x					x			x				x		x
<b>Medidas de seguridad</b>															
Efectos adversos		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Medidas de seguimiento farmacoterapéutico</b>															
Dispensación (según protocolos Farmacia)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Medicación concomitante (evaluación de la complejidad farmacoterapéutica)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Evaluación adherencia tratamiento		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		

**Criterios y recomendaciones de uso de los inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la hepatitis C / AETSA 2012**

Evaluación	Semanas														
	Inicio Biterapia (Visita 0)	Inicio triple terapia (V1)	2 (V2)	4 (V3)	8 (V4)	12 (V5)	16 (V6)	20 (V7)	24 (V8)	28 (V9)	32 (V10)	44 (V11)	48 (V12)	60 (V13)	72 (V14)
<b>Intervención Multidisciplinar (si procede, según protocolos)</b>															
Necesidad de Intervención Multidisciplinar (dermatología, psiquiatría etc)		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Evaluación de la respuesta</b>															
Biterapia	x		x										x	x	x
Boceprevir+PEG+RBV					x	x					x		x	x	x
Telaprevir+PEG+RBV				x		x							x	x	x
Discontinuación anticipada (si procede)	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

## Anexo B. Definición de variables del registro

### DATOS DE PROCEDIMIENTOS A REALIZAR

**Genotipo virus hepatitis C:** Existen seis genotipos cuya prevalencia varía geográficamente, siendo el mayoritario el genotipo 1. Solo se incluirán en el registro pacientes con genotipo 1 (subtipo 1a/1b).

**Biopsia:** Se realizará en el momento del diagnóstico (indicar fecha). Indica grado de inflamación y fibrosis.

Se emplearán sistemas de puntuación de la fibrosis como la escala Metavir o los criterios de Scheuer.

La puntuación de fibrosis según la escala Metavir es la siguiente:

- F0 indica ausencia de fibrosis,**
- F1 fibrosis portal sin septos,**
- F2 fibrosis portal con pocos septos,**
- F3 numerosos septos sin cirrosis y**
- F4 cirrosis.**

La puntuación de fibrosis según criterios de Scheuer es la siguiente:

- F0 indica ausencia de fibrosis,**
- F1 tractos fibrosos portales,**
- F2 septos periportales ó porto-portales pero con arquitectura intacta,**
- F3 fibrosis con distorsión arquitectural pero no clara cirrosis y**
- F4 cirrosis probable o definida.**

Solo se tratarán con inhibidores de la proteasa pacientes F3 y F4.

**Elastometría hepática transitoria. Fibroscan®:** Indicador de grado de fibrosis. Valor numérico (kPa). El punto de corte utilizado para el diagnóstico de fibrosis avanzada (F3) es de 9,5 kPa.

**Clasificación Child-Pugh:** Sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica. Se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía.

Grado A (puntuación 5-6). Enfermedad bien compensada.

Grado B (puntuación 7-9). Compromiso funcional significativo.

Grado C (puntuación 10-15). Enfermedad descompensada.

Puntuación	1	2	3
Ascitis	Ausente <input checked="" type="radio"/>	Leve <input type="radio"/>	Moderada <input type="radio"/>
Encefalopatía	No <input checked="" type="radio"/>	Grado 1 a 2 <input type="radio"/>	Grado 3 a 4 <input type="radio"/>
Albúmina (g/L)	>3.5 <input checked="" type="radio"/>	2.8 - 3.5 <input type="radio"/>	<2.8 <input type="radio"/>
Bilirrubina (mg/dL)	<2 <input checked="" type="radio"/>	2 - 3 <input type="radio"/>	>3 <input type="radio"/>
(En enf. colestásicas)	(<4) <input checked="" type="radio"/>	(4-10) <input type="radio"/>	(>10) <input type="radio"/>
Tasa de protrombina (%) ó INR	>50 <1.7 <input checked="" type="radio"/>	30 - 50 1.8-2.3 <input type="radio"/>	<30 >2.3 <input type="radio"/>
ó tiempo de protrombina (seg)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Categorización de tratamientos previos (si procede):**

- a) Enfermos *naïve* al tratamiento para hepatitis C.
- b) Recidivados después de un tratamiento con PEG + RBV.

**Pacientes con recaída:** aquellos en los que el nivel de ARN-VHC es indetectable al final del tratamiento, pero sin el logro posterior de la respuesta viral sostenida, es decir, con un nivel detectable de ARN-VHC durante el período de seguimiento.

- c) No respondedores con respuesta parcial a PEG + RBV (respondedores parciales)

**Pacientes con disminución en el nivel de ARN-VHC** de al menos 2 log<sub>10</sub> UI/ml en la semana 12 pero con un nivel detectable de ARN-VHC en la semana 24.

- c) No respondedores por tratamiento inadecuado o pacientes de quienes se ignora cómo se comportó el enfermo durante el tratamiento. Tratamiento previo fue subóptimo por monoterapia con interferón, abandono del tratamiento sin causa médica, retirada por toxicidad y respuesta desconocida.
- d) No respondedores absolutos (respondedores nulos).

Pacientes en los que no se logra reducir la carga viral en 2 log<sub>10</sub> tras 12 semanas de tratamiento.

**Descompensaciones previas (si procede).**

## **EVALUACIONES ANALÍTICAS**

**Test de embarazo:** positivo o negativo

**Hemoglobina:** (g/dL). Valores de referencia: Hombre: de 13,8 a 17,2 g/dL. Mujer: de 12,1 a 15,1 g/dL

**Leucocitos:** ( $10^3$ cel/ $\mu$ L). Valor de referencia: 4,8 a 10,8  $10^3$ cel/ $\mu$ L

**Neutrofilos:** %

**Plaquetas:** ( $10^3$ cel/ $\mu$ L). Valor de referencia :125-400  $10^3$ cel/ $\mu$ L

**Glucemia:** (mg/dL). Valor de referencia :70 a 105 mg/dL

**AST (GOT):** (U/L). Valor de referencia: 5 a 32 mU/ml

**ALT (GPT):** (U/L). Valor de referencia: 5 a 40 mU/ml

**GGT:** (U/L). Valores de referencia. Hombre: 8 a 39 U/L. Mujeres: 5 a 27 U/L

**Bilirrubina total:** (mg/dL). Valor de referencia: 0,1 a 1,0 mg/dL

**Colesterol total:** (mg/dL). Valor de referencia: 115 a 220 mg/dL

**Triglicéridos:** (mg/dL). Valor de referencia: 30 a 200 mg/dL

**LDL:** (mg/dL). Valor de referencia: 230 a 460 mg/dL

**Test de función tiroidea:** realización y resultado obtenido.

Evaluación de TSH (tirotopina), T4 (tiroxina) libre o total, T3 (triyodotironina) libre o total, y auto-anticuerpos (TPO) en la sangre (suero).

HOMA: Índice de resistencia a la insulina ( $HOMA_{IR}$ ) ( $HOMA = \text{glucosa en mg/dl} \times \text{insulina en } \mu\text{U/L} / 22,5$ )

**Polimorfismo IL28B:** el polimorfismo puede ser CC, CT o TT.

**ARN de VHC plasmático:** (cop/mL)

## **OTRAS PRUEBAS**

**ECG:** realización y resultado obtenido.

## **EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD**

Registro y comunicación de efectos adversos: Se realizará de acuerdo con la normativa actual vigente en materia de farmacovigilancia.

El procedimiento de recogida de datos utilizado por nuestro sistema de farmacovigilancia se denomina de notificación espontánea, a través de la "tarjeta amarilla" (ver apartado de Seguridad).

La clasificación de eventos adversos CTCE v3.0 muestra las 28 categorías de efectos adversos basándose en aspectos fisiopatológicos y anatómicos.

Dependiendo de la gravedad de la toxicidad los efectos adversos se clasifican en distintos grados:

- Grado 1: síntomas menores que no requieren tratamiento.**
- Grado 2: síntomas moderados que precisan tratamiento conservador.**
- Grado 3: síntomas graves que tienen un impacto significativo negativo en la actividad diaria y que requieren tratamiento agresivo.**
- Grado 4: daño funcional irreversible que precisa una intervención mayor terapéutica.**
- Grado 5: muerte del paciente relacionada con la toxicidad.**

## **MEDIDAS DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEÚTICO**

**Tratamientos dispensados:** principio activo, dosis y pauta de administración, así como la cantidad en dosis unitarias dispensadas en cada visita mensual al Servicio de Farmacia Hospitalario.

**Medicación concomitantemente prescrita** (con indicación no para infección por VHC): principio activo, dosis y pauta de administración.

**Evaluación adherencia al tratamiento:** % Adherencia=  $(n^{\circ}\text{unidades dispensadas}/n^{\circ}\text{unidades previstas para un periodo de tiempo}) \times 100$  + Cuestionario específico de valoración. El paciente será considerado buen adherente si y solo si cumple resultados positivos para los dos métodos de valoración.

**Necesidad de intervención multidisciplinar** (dermatología, psiquiatría etc): Se registrará las solicitudes de interconsultas realizadas para estos pacientes así como el resultado de las mismas.

## **EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

### **Fin de tratamiento (según proceda)**

- Anticipado (indicar causas):
  - Ausencia de respuesta viral rápida (RVR), definida como negativización del ARN-VHC en la semana 4.
  - Descenso de la carga viral al menos de 1 log<sub>10</sub> en la semana 4 de biterapia.
  - Ausencia de respuesta viral temprana (RVT), definida como RVT Completa si la carga viral alcanza niveles indetectables a la semana 12 de tratamiento. La RVT Parcial se define como ARN-VHC detectable en la semana 12 del tratamiento, pero con una reducción  $\geq 2$  log<sub>10</sub> y con negativización de la viremia en la semana 24.
  - Debido a Efectos adversos (especificar cuales).
  - Debido a decisión clínica.
  - Debido a decisión del paciente.
  - Debido a otros motivos.

- Previsto según Ficha Técnica: Finalización del tratamiento acorde a lo establecido en función de sus características clínicas y la ficha técnica de los fármacos prescritos (reglas de parada descritas para ambos fármacos).

**Evaluación de la respuesta**

Obtención o no de RVS, definida como ausencia de ARN-VHC en plasma (< 50 UI/ml) 24 semanas después de completar el tratamiento.

## Anexo C. Compromiso de confidencialidad y veracidad de los datos

Dr/Dra. \_\_\_\_\_

Servicio: \_\_\_\_\_

Centro: \_\_\_\_\_

Hago constar:

Que acepto participar en el registro de tratamientos para la hepatitis C en Andalucía, siguiendo los privilegios de usuario que formalmente se establezcan en base a mi cargo profesional.

Que cuento con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el registro, sin que ello interfiera en la realización de otras tareas que tengo habitualmente encomendadas.

Que me comprometo a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en las recomendaciones establecidas a nivel de Andalucía, sin que ello contravenga las normas éticas y legales aplicables a este tipo de procesos y siguiendo las normas de buena práctica clínica en su realización.

Asimismo me comprometo a verificar la autenticidad de los datos incluidos en el registro, dando mi expresa conformidad a la realización de auditorias por parte de terceros en caso de que así fuera necesario.

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**Firmado:**

Don/Dña \_\_\_\_\_

## Anexo D. Modelo de seguimiento en formato impreso

MODELO DE SEGUIMIENTO TRATAMIENTO HEPATITIS C MONOINFECTADOS											
<b>HOSPITAL</b> _____  <b>Prescriptor:</b> _____  <b>Fecha inicio:</b> _____				<b>DATOS DEMOGRAFICOS</b> <b>Paciente:</b> _____ <b>NHUSA:</b> _____ <b>Fecha de nacimiento:</b> _____ <b>Peso(kg):</b> _____ <b>Talla(cm):</b> _____ <b>Sexo:</b> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <b>Lugar de nacimiento:</b> _____							
<b>CLASIFICACIÓN</b>  <b>NAIVE:</b> <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <b>RECIDIVANTES:</b> <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <b>RESPONDEDOR PARCIAL :</b> <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <b>RESPUESTA PREVIA DESCONOCIDA:</b> <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <b>NO RESPONDEDOR ABSOLUTO:</b> <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N				<b>OTRAS DETERMINACIONES</b> <b>GENOTIPO:</b> Subtipos (1a/1b) <b>BIOPSIA HEPÁTICA RECIENTE:</b> _____ <b>FIBROSCAN:</b> _____ <b>GRADO DE FIBROSIS:</b> _____ <b>CHILD-PUGH:</b> _____ <b>IL28B:</b> <input type="checkbox"/> CC <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> TT <b>Lugar de nacimiento:</b> _____							
	<b>Basal</b>	<b>W4</b>	<b>W8</b>	<b>W12</b>	<b>W16</b>	<b>W20</b>	<b>W24</b>	<b>W28</b>	<b>W32</b>	<b>W44</b>	<b>W48</b>
	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
HEMOGRAMA											
Leucocitos (103/mcL) 4,8-10,8											
Neutrófilos (%) 1.4-5.6											
Plaquetas (103/mcL) 125-400											
Hb (g/dL) 12.2-18.1											
BIOQUIMICA											
ALT (U/L) 5-39											
AST (U/L) 5-40											
GGT (U/L) 5-39											
Glucemia (mg/dL) 70-110											
Bb total (mg/dL) 0.1-1											
Colesterol total (mg/dL) 115-220											
Triglicéridos (mg/dL) 30-200											
LDL (mg/dL) 230-460											
SEROLOGÍA											
Carga Viral (U/ml)											
OTROS											
TEST DE EMBARAZO											
ECG											
HOMA											
DISPENSACIONES											

TRATAMIENTO PRESCRITO		
PEGINF+RBV:	<input type="checkbox"/>	<b>S</b> <input type="checkbox"/>
BOCEPREVIR+PEGINF+RBV:	<input type="checkbox"/>	<b>S</b> <input type="checkbox"/>
TELAPREVIR+PEGINF+RBV:	<input type="checkbox"/>	<b>S</b> <input type="checkbox"/>

MEDICACIÓN CONCOMITANTE		
Fármaco	Dosis	Posología

EFECTOS SECUNDARIOS		
Fármacos	Efecto secundario	Intervención

<b>OBSERVACIONES</b>
<p><b>EXCEPCIONES A LA PRIORIZACIÓN DE PACIENTES SEGÚN GRADO DE FIBROSIS</b></p> <p>Independientemente del grado de fibrosis se priorizará el tratamiento de pacientes de alto riesgo y elevada infectividad como cirujanos, sanitarios (debido a la situación social o profesional), homosexuales, así como pacientes con manifestaciones extrahepáticas graves de la infección por VHC y mujeres jóvenes con intención de embarazo.</p> <p>Justificar en este espacio.</p>



## **PARTE 2. Tratamiento de pacientes infectados por el VIH, pacientes trasplantados de hgado y poblaci3n pedi3trica**



## Criterios de utilización

Las condiciones de uso de los inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la hepatitis C crónica en condiciones diferentes a las autorizadas (uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada) han sido establecidas recientemente por la AEMPS, conforme a lo previsto en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Según esta norma, la utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente. Además, las recomendaciones que emita la AEMPS han de ser tenidas en cuenta en la elaboración de protocolos terapéuticos asistenciales.

En el marco descrito, el grupo de trabajo de la AETSA asume los criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica que se establecen en el Informe U/V2/20072012.2 de la AEMPS<sup>h</sup> y en cuya elaboración ha participado.

A continuación se incluye el Informe en el que se detallan los criterios y recomendaciones de uso, las características que han de tener los centros para el tratamiento de estos pacientes, la necesidad de notificación de reacciones adversas y las recomendaciones para el manejo del exantema y de la anemia secundaria al tratamiento.

---

<sup>h</sup>El Informe U/V2/20072012.2 de la AEMP está disponible en <http://www.aemps.gob.es/ca/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criterios-VHC-off-label.pdf>.

## RECOMENDACIONES DE USO DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DISTINTAS A LAS AUTORIZADAS

# CrITERIOS y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica

Juan Berenguer Berenguer<sup>a</sup>, José Luis Calleja Panero<sup>b</sup>, Rafael Esteban Mur<sup>c</sup>, M<sup>a</sup> Jesús Fernández Cortizo<sup>d</sup>, Xavier Forn Bernhardt<sup>e</sup>, Juan González García<sup>f</sup>, Antonio López Navas<sup>d</sup>, M. Antònia Mangues<sup>g</sup>, Luis Margusino Framiñán<sup>h</sup>, Ramón Morillo Verdugo<sup>i</sup>, Óscar Pinar López<sup>j</sup>, Alba Prat i Casanovas<sup>k</sup>, Manuel Romero Gómez<sup>l</sup>, Belén Ruiz Antorán<sup>m</sup>, Arantxa Sancho López<sup>n</sup>, María Jesús Téllez Molina<sup>o</sup>, Miguel Angel von Wichmann de Miguel<sup>p</sup>.

Fecha de publicación: 26 de julio de 2012

Referencia: RU/V2/20072012.2

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud grave en el mundo occidental donde la prevalencia de infección crónica por VHC varía entre el 1,5 y el 3 % de la población. El tratamiento actual de la hepatitis crónica C, con la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina, consigue una respuesta viral sostenida (RVS) en aproximadamente el 50 % de pacientes infectados por el genotipo 1, del VHC que es el más común (75% de los infectados).

La comercialización de boceprevir y telaprevir, los dos primeros inhibidores de la proteasa del VHC, supone un cambio esperanzador en el tratamiento de la hepatitis crónica C. Con triple terapia basada en interferón pegilado, ribavirina y un agente antiviral directo como boceprevir o telaprevir se puede lograr RVS hasta en el 75 % de los pacientes infectados por el genotipo 1 sin tratamiento previo para el VHC (enfermos naïve) y hasta en el 50 % de los que han fracasado a un tratamiento previo para la hepatitis crónica C. Sin embargo, la triple terapia puede asociarse a ciertos efectos indeseables. Por ejemplo, a la presencia de exantema cutáneo (telaprevir) que hasta en un 5% de los casos podría ser grave, de anemia (telaprevir y boceprevir) o de disgeusia (boceprevir). Por otro lado, la ausencia de respuesta a la triple terapia se asocia de manera casi universal al desarrollo de mutaciones que confieren resistencia al antiviral. Estas resistencias, aunque parece que desaparecen de manera progresiva, tienen, a día de hoy, un significado incierto. No hay ningún estudio que haya valorado la sensibilidad a la exposición posterior de estos pacientes a otros antivirales de la misma familia.

En definitiva, la triple terapia tiene una eficacia superior a la del tratamiento clásico, pero ocasiona más efectos secundarios y, además, implica la necesidad de una evaluación más minuciosa y un seguimiento más frecuente de los enfermos en tratamiento. Ambos hechos pueden tener un impacto asistencial importante en los centros que atienden enfermos con hepatitis crónica C.

Estos avances en el tratamiento de la hepatitis crónica C hay que interpretarlos, además, desde varios puntos de vista que merecen una reflexión. Por un lado, existen más de 30 medicamentos

diferentes, en fases II y III, que pueden estar disponibles en un futuro próximo y que pueden significar un aumento aun mayor de la tasa de curación, con menor tiempo de tratamiento y un menor número de efectos secundarios. Cualquier tratamiento que se prescriba en la actualidad debe tener en cuenta esta perspectiva de futuro y se debe adoptar una actitud prudente en cuanto a la incorporación a la práctica de estas primeras pautas triples.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la incorporación de los nuevos antivirales directos del VHC incrementará la eficacia del tratamiento de la hepatitis crónica C y acortará en muchos enfermos la duración del mismo, pero también que aumentará notablemente el coste y el número y la intensidad de sus efectos adversos.

Por último, que aunque se realizan estudios para conseguir la autorización de nuevas indicaciones, boceprevir y telaprevir no están indicados actualmente en el tratamiento de la hepatitis crónica C causada por otros genotipos distintos del genotipo 1 del VHC ni en el tratamiento de pacientes co-infectados por el VIH/VHC, pacientes trasplantados de hígado o niños.

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE BOCEPREVIR Y TELAPREVIR

Boceprevir y telaprevir han demostrado un perfil beneficio/riesgo favorable para el tratamiento de la hepatitis crónica C causada por el genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis).

No hay estudios que hayan comparado directamente boceprevir y telaprevir por lo que la comparación entre ambos sólo puede ser indirecta. Con los datos actuales, el perfil de beneficio/riesgo de ambos es similar ateniéndose a las recomendaciones de uso que se establecen en este documento.

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH. Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. <sup>b</sup> Servicio de Gastroenterología (Unidad de Hepatología). Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. <sup>c</sup> Servicio de Hepatología. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>d</sup> División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <sup>e</sup> Servicio de Hepatología. Hospital Clinic de Barcelona, Ciberehd, IDIBAPS. <sup>f</sup> Servicio de Medicina Interna (Unidad de VIH). Hospital Universitario La Paz de Madrid. <sup>g</sup> Servei de Farmàcia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. <sup>h</sup> Servicio de Farmacia. Hospital de La Coruña. <sup>i</sup> Servicio de Farmacia. Hospital de Valme, Sevilla. <sup>j</sup> Subdirección de C. De Farmacia y Productos Sanitarios. Servicio Madrileño de Salud. <sup>k</sup> Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries. CatSalut. <sup>l</sup> Unidad de Gestión Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas y Ciberehd. Hospital Universitario de Valme. Universidad de Sevilla. <sup>m</sup> Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. <sup>n</sup> Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <sup>o</sup> Servicio de Medicina Interna (Unidad de VIH). Hospital Clínico San Carlos de Madrid. <sup>p</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Donostia .

## **BOCEPREVIR Y TELAPREVIR EN PACIENTES CO-INFECTADOS POR EL VIH, TRASPLANTADOS DE HÍGADO Y NIÑOS/ADOLESCENTES**

Boceprevir y telaprevir han sido autorizados por la Comisión Europea mediante un procedimiento centralizado dados sus resultados en pacientes mono infectados. Sin embargo, los datos disponibles hasta este momento no han permitido que hayan sido evaluados sus resultados finales en otras poblaciones como pacientes co-infectados por el VIH, trasplantados de hígado y niños. Los datos preliminares apuntan a que estos dos medicamentos serán también muy útiles en estas subpoblaciones de pacientes, pero todavía hay aspectos relacionados con la seguridad y eficacia que deben ser estudiados.

Para los usos fuera de indicación sigue habiendo ensayos clínicos en marcha y éstos son el mejor modo de incrementar el conocimiento sobre la enfermedad y su tratamiento. El uso de estos fármacos en estos grupos de pacientes debería estar restringido al grado de conocimiento que hoy existe, y que hay que recordar que aun no es suficiente para garantizar una autorización de comercialización. La propia dinámica de los ensayos clínicos hace que el contexto sea muy cambiante en periodos cortos de tiempo y que cualquier recomendación deba ser revisada conforme se incrementa el conocimiento de los efectos de los medicamentos en estas subpoblaciones y las interacciones con otros medicamentos habituales en ellas (como los antirretrovirales y los inmunosupresores, por ejemplo).

Sin embargo, existe una justa expectativa entre los pacientes infectados por el VIH o trasplantados de hígado de acceso a los medicamentos que hay que satisfacer, pero garantizando su seguridad y la eficiencia de los recursos empleados en su tratamiento.

### **EL ACCESO EN ESPAÑA A LOS MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS**

El acceso a los medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas está regulado en España por el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (artículos 13 a 16). Esta regulación, establece que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) *«podrá elaborar recomendaciones de uso cuando pueda preverse razonablemente un riesgo para los pacientes derivado de la utilización de un medicamento en condiciones no contempladas en la ficha técnica, cuando se trate de medicamentos sometidos a prescripción médica restringida, conforme al Real decreto 1345/2007, de 11 de octubre, o cuando el uso del medicamento en estas condiciones suponga un impacto asistencial relevante»*.

El uso de medicamentos autorizados en condiciones distintas a las establecidas en ficha técnica cae dentro de la esfera de la práctica clínica, y por tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor en su interacción con el paciente. Por ello, como norma general, no se requiere ninguna autorización previa de carácter administrativo.

No obstante, como se ha comentado previamente, la legislación posibilita que en determinadas circunstancias en las que pueda

preverse razonablemente un riesgo derivado del uso fuera de indicación, en medicamentos sometidos a prescripción médica restringida o cuando el uso del medicamento suponga un impacto asistencial relevante, la AEMPS pueda elaborar recomendaciones de uso. En el caso del uso fuera de indicación de boceprevir y telaprevir, la AEMPS ha considerado que existe un riesgo derivado del uso ampliado de estos medicamentos así como que el uso fuera de indicación no debe limitar el desarrollo de otros programas de investigación clínica dirigidos a estos grupos de pacientes que están en marcha.

Por ello, la AEMPS ha decidido dictar las recomendaciones de uso fuera de las condiciones autorizadas en ficha técnica que se especifican más abajo y habilitar el registro obligatorio de estos casos a través de la aplicación utilizada para la gestión de medicamentos en condiciones especiales con el objetivo de señalar el marco en el que los pacientes pueden ser tratados con la máxima eficiencia y la mayor seguridad en condiciones diferentes a las autorizadas en las fichas técnicas de boceprevir y telaprevir.

Este registro no se concibe como un sistema de autorización previa paciente a paciente sino como un sistema de vigilancia y recopilación de información. Tanto la AEMPS como las Comunidades Autónomas (CCAA) en sus respectivos ámbitos de competencia supervisarán de forma constante los datos del registro y adoptarán las medidas que consideren apropiadas en sus ámbitos de competencia.

La AEMPS mantendrá también una información actualizada en su página web de los ensayos clínicos autorizados en España para estas subpoblaciones de pacientes con hepatitis crónica C.

Los criterios se han elaborado partiendo de los utilizados para el programa de acceso precoz de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que fueron elaborados por un grupo de expertos entre los que estaban los implicados en la evaluación de estos medicamentos para su autorización por parte de la AEMPS y clínicos expertos en el manejo de la hepatitis crónica por el VHC, incluyendo pacientes mono infectados, co-infectados por VIH/VHC y trasplantados hepáticos. A ellos se han sumado expertos designados por las Comunidades Autónomas de Cataluña, Madrid, Andalucía y Galicia (ver anexo el listado de autores al final del documento).

### **1. CRITERIOS DE USO PARA PACIENTES CO-INFECTADOS POR EL VIH Y VHC**

En la actualidad existen ensayos clínicos en marcha en España en la subpoblación de pacientes co-infectados. **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.

Sin embargo, se considera que existen pacientes que no pueden ser incluidos en estos ensayos clínicos y que podrían beneficiarse del tratamiento con estos medicamentos sin esperar a su autorización. Los pacientes co-infectados candidatos a triple terapia con interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de la proteasa del VHC (boceprevir o telaprevir) han de cumplir todos los criterios siguientes (1 a 7)

#### Criterios dependientes del VHC

- (1) Infección por VHC genotipo 1, independientemente de que el paciente haya recibido o no tratamiento previo para el VHC.
- (2) Fibrosis F3 y F4 confirmada por biopsia hepática o rigidez hepática medida por Fibroscan >9.5 Kilopascals.
- (3) Hepatopatía compensada (Child-Pugh grado A).
- (4) Concentración de hemoglobina >11 g/dl en mujeres y >12 g/dl en hombres.

#### Criterios dependientes del VIH<sup>1</sup>

- (5) Pacientes con tratamiento antirretroviral:
  - Linfocitos CD4+ totales en sangre periférica >100 /ml o porcentaje de linfocitos CD4+ >12%.
  - Carga viral plasmática de VIH <1000 copias/ml.

#### Tratamiento antirretroviral<sup>2</sup>

##### (6) Antirretrovirales permitidos con boceprevir

- Análogos nucleós(t)idos: **Abacavir; Emtricitabina; Lamivudina; Tenofovir**
- Análogos no nucleósidos: No está permitido ninguno por el momento
- Inhibidores de la proteasa: No está permitido ninguno por el momento
- Inhibidores de la integrasa: **Raltegravir**
- Inhibidores de la entrada (Maraviroc): No están permitidos por el momento
- Inhibidores de la fusión (Enfuvirtida): No están permitidos por el momento

##### (7) Antirretrovirales permitidos con telaprevir

- Análogos nucleós(t)idos: **Abacavir; Emtricitabina; Lamivudina; Tenofovir**
- Análogos no nucleósidos: **Efavirenz** (incrementando la dosis de telaprevir a 1.125 mg/8h)  
**Etravirina** (200 mg cada 12 horas)<sup>3</sup> junto con telaprevir a la dosis habitual (750 mg/8h)
- Inhibidores de la proteasa: **Atazanavir/ritonavir**
- Inhibidores de la integrasa: **Raltegravir**
- Inhibidores de la entrada (Maraviroc): No están permitidos por el momento
- Inhibidores de la fusión (Enfuvirtide): No están permitidos por el momento

<sup>1</sup>No se aplican criterios de CD4+ ni de carga viral plasmática del VIH en aquellos pacientes que no requieran tratamiento antirretroviral según las recomendaciones actuales de tratamiento del VIH  
<sup>2</sup>La información al respecto de los antirretrovirales permitidos se mantendrá actualizada en base a los datos procedentes de los diferentes ensayos clínicos actualmente en marcha.  
<sup>3</sup>Ver sección Recomendaciones para el manejo del exantema.

Independientemente del estadio de fibrosis, serán candidatas a iniciar terapia triple aquellos pacientes co-infectados con manifestaciones extrahepáticas graves de la infección por VHC como por ejemplo aquellas derivadas de la crioglobulinemia mixta.

### **Dosis y pautas de administración en pacientes co-infectados por VIH y VHC**

El tratamiento con ambos medicamentos debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH y de la hepatitis crónica por el VHC.

#### **a. Boceprevir**

La dosis de boceprevir es de 800 mg (4 cápsulas) cada 8 horas (se recomienda intervalo de 7 a 9 horas), administrados con comida. Los pacientes deben tragar los comprimidos enteros (sin masticar o triturar o disolver).

La duración total del tratamiento es de 48 semanas. Boceprevir debe administrarse en combinación con P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV, iniciándose después de un periodo de 4 semanas de «lead-in» sólo con P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV. La triple terapia (boceprevir, P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV) debe mantenerse durante 44 semanas más hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento.

A diferencia de lo que ocurre con telaprevir, la mayoría de los estudios de boceprevir se han realizado en combinación con interferón pegilado alfa 2b.



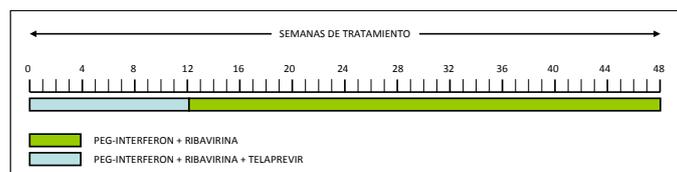
PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE BOCEPREVIR EN PACIENTES COINFECTADOS

#### **b. Telaprevir**

La dosis de telaprevir es de 750 mg (2 comprimidos) cada 8 horas, administrados con comida. Los pacientes deben tragar los comprimidos enteros (sin masticar o triturar o disolver). Cuando se utilice con efavirenz, la dosis recomendada es de 1.125 mg (3 comprimidos) cada 8 horas mientras que no es necesario el ajuste de dosis de telaprevir cuando se use con etravirina.

La duración total del tratamiento es de 48 semanas. Telaprevir debe administrarse en combinación con P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV durante 12 semanas, seguidas de 36 semanas de tratamiento con P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento.

A diferencia de lo que ocurre con boceprevir, la mayor parte del desarrollo clínico de telaprevir se ha realizado utilizando interferón pegilado alfa 2a.



PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE TELAPREVIR EN PACIENTES COINFECTADOS

## **Criterios de suspensión del tratamiento en pacientes coinfectados por VIH y VHC**

### **a. Para boceprevir**

(1) Determinar ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento (semana 8 de la triple terapia), y si es mayor o igual a 100 UI/ml todos los tratamientos (boceprevir, P-IFN y RBV) deben ser suspendidos.

(2) Determinar ARN-VHC en la semana 24 y 36 de tratamiento (semana 20 y 32, respectivamente, de la triple terapia), y si es detectable todos los tratamientos (boceprevir, P-IFN y RBV) deben ser suspendidos (esta decisión debe basarse en una determinación con límite de detección en 10-15UI).

(3) Si por cualquier razón se tuviera que suspender el P-IFN y la RBV, también se tiene que suspender el boceprevir.

### **b. Para telaprevir**

(1) Determinar ARN-VHC en la semana 4 de tratamiento, y si es superior a 1.000 UI/ml todos los tratamientos (telaprevir, P-IFN y RBV) deben ser suspendidos.

(2) Determinar ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento, y si es superior a 1000 UI/ml todos los tratamientos (P-IFN y RBV) deben ser suspendidos.

(3) Determinar el ARN-VHC en la semana 24 y 36 de tratamiento, y si el ARN-VHC es detectable todos los tratamientos (P-IFN y RBV) deben ser suspendidos.

(4) Si por cualquier razón se tuviera que suspender el P-IFN y la RBV, también se tiene que suspender el telaprevir.

## **Ensayos clínicos autorizados en España con boceprevir, telaprevir u otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados por VIH**

Puede consultarse un listado completo y actualizado de los ensayos clínicos autorizados en España para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados por VIH en la dirección <http://www.aemps.gob.es>.

## **Procedimiento de registro de pacientes coinfectados por VIH y VHC tratados con boceprevir o telaprevir**

Como se ha comentado anteriormente, el uso de un medicamento autorizado fuera de su indicación aprobada no debe constituir un freno a la realización de los ensayos clínicos que permitan alcanzar la nueva indicación y generar conocimiento de calidad.

Sin embargo, no siempre los pacientes tratados en los ensayos clínicos tienen las mismas características que los que se tratan en la práctica clínica habitual. Por ello, el uso fuera de indicación de boceprevir o telaprevir en pacientes coinfectados puede constituir una fuente de información valiosa, sobre todo, pero no solo, en los aspectos relacionados con la seguridad de estos medicamentos.

Con estas dos premisas, se ha considerado necesario generar un procedimiento de registro de pacientes que permita evaluar de forma

continuada el número y características de los pacientes que reciben el tratamiento.

(1) El médico prescriptor verificará que el paciente cumple los criterios de inclusión y cursará la orden de dispensación al Servicio de Farmacia de su hospital.

(2) Cada hospital incluirá los datos de los pacientes que vayan a recibir el tratamiento en la base de datos de Usos Especiales de Medicamentos de la AEMPS y remitirá a la AEMPS la hoja de inclusión cumplimentada por el médico responsable.

(3) La gestión del registro será realizada por la AEMPS, que remitirá un informe trimestral de los pacientes incluidos al grupo de expertos ponente de este documento y a las CCAA.

(4) Las CCAA podrán acceder a los datos de los pacientes incluidos en el registro tal y como vienen accediendo a estos mismos datos de pacientes incluidos en programas de uso compasivo.

## **2. CRITERIOS DE USO EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO Y VHC**

En la actualidad existen ensayos clínicos en marcha en España 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.

Los pacientes trasplantados de hígado con recurrencia de la hepatitis por el VHC candidatos a triple terapia con interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de la proteasa del VHC (boceprevir o telaprevir) han de cumplir todos los criterios siguientes:

### Criterios de inclusión

(1) Infección por VHC genotipo 1.

(2) Fibrosis significativa o cirrosis (F2-F4) o hepatitis colestásica fibrosante (HCF) diagnosticada durante el primer año post-trasplante y confirmada por biopsia hepática, hemodinámica hepática (gradiente igual o superior a 6 mmHg). A pesar de la fiabilidad de la elasticidad hepática para identificar el estadio de la fibrosis en pacientes trasplantados con recurrencia de la hepatitis C, la presencia de una biopsia hepática es un requisito indispensable antes de iniciar el tratamiento.

(3) Concentración de hemoglobina >10,5 g/dl en mujeres y >11 g/dl en hombres.

(4) Ausencia de descompensación en el momento de indicar el tratamiento (ascitis, encefalopatía, hemorragia).

(5) Filtrado glomerular estimado superior a 50 ml/min.

(6) Inmunosupresión con ciclosporina o tacrolimus (y prednisona a dosis inferiores o iguales a 10 mg/día). Es preferible la inmunosupresión con ciclosporina por su manejo más fácil (dada la menor interacción farmacológica).

### Criterios de exclusión

- (1) Cualquier contraindicación al tratamiento con interferón.
- (2) Presencia de rechazo o de hepatitis autoinmune en la biopsia hepática realizada antes de iniciar en tratamiento antiviral.
- (3) Descompensación (ascitis, encefalopatía, hemorragia).
- (4) Infección activa (ya sea bacteriana, por citomegalovirus o fúngica).
- (5) Insuficiencia renal (filtrado glomerular estimado inferior a 50 ml/min).
- (6) Historia de complicaciones neurológicas relacionadas con el tratamiento inmunosupresor (convulsiones, encefalopatía, etc.).

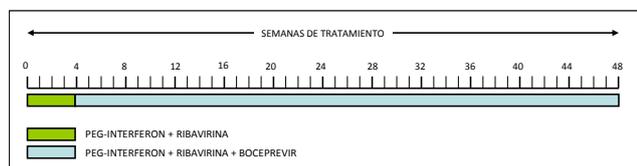
### Dosis y pautas de administración en pacientes VHC trasplantados

El tratamiento con ambos medicamentos debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes trasplantados de hígado y de la hepatitis crónica por el VHC.

#### a. Boceprevir

La dosis de boceprevir es de 800 mg (4 cápsulas) cada 8 horas (se recomienda intervalo de 7 a 9 horas), administrados con comida. Los pacientes deben tragar los comprimidos enteros (sin masticar o triturar o disolver).

La duración total del tratamiento es de 48 semanas. Boceprevir debe administrarse en combinación con P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV, iniciándose después de un periodo de 4 semanas de «lead-in» sólo con P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV. La triple terapia (boceprevir, P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV) debe mantenerse durante 44 semanas más hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento.

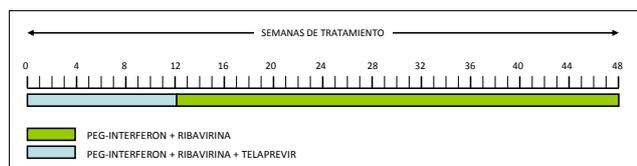


PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE BOCEPREVIR EN PACIENTES TRASPLANTADOS

#### b. Telaprevir

La dosis de telaprevir es de 750 mg (2 comprimidos) cada 8 horas, administrados con comida. Los pacientes deben tragar los comprimidos enteros (sin masticar o triturar o disolver). Cuando se utilice EFV, la dosis recomendada es de 1.125 mg (3 comprimidos) cada 8 horas.

La duración total del tratamiento es de 48 semanas. Telaprevir debe administrarse en combinación con P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV durante 12 semanas, seguidas de 36 semanas de tratamiento con P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento.



PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE TELAPREVIR EN PACIENTES TRASPLANTADOS

### Criterios de suspensión del tratamiento en pacientes VHC trasplantados

#### a. Para boceprevir

(1) Determinar ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento (semana 8 de la triple terapia), y si es mayor o igual a 100 UI/ml todos los tratamientos (boceprevir, P-IFN y RBV) deben ser suspendidos.

(2) Determinar ARN-VHC en la semana 24 y 36 de tratamiento (semana 20 y 32, respectivamente, de la triple terapia), y si es detectable todos los tratamientos (boceprevir, P-IFN y RBV) deben ser suspendidos.

(3) Si por cualquier razón se tuviera que suspender el P-IFN y la RBV, también se tiene que suspender el boceprevir.

#### b. Para telaprevir

(1) Determinar ARN-VHC en la semana 4 de tratamiento, y si es superior a 1.000 UI/ml todos los tratamientos (telaprevir, P-IFN y RBV) deben ser suspendidos.

(2) Determinar ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento, y si es superior a 1000 UI/ml todos los tratamientos (telaprevir, P-IFN y RBV) deben ser suspendidos.

(3) Determinar el ARN-VHC en la semana 24 y 36 de tratamiento, y si el ARN-VHC es detectable todos los tratamientos (telaprevir, P-IFN y RBV) deben ser suspendidos.

(4) Si por cualquier razón se tuviera que suspender el P-IFN y la RBV, también se tiene que suspender el telaprevir.

### Manejo de la ciclosporina (CsA) y tacrolimus (TAC)

Dadas las interacciones farmacológicas entre los inhibidores de la proteasa y los inmunosupresores, se recomienda:

(1) En el caso de tratamiento con boceprevir: reducir la dosis de CsA a la mitad el día del inicio del tratamiento antiviral y espaciar la administración de CsA cada 24 horas (por ejemplo, un paciente con una dosis de CsA de 100 mg/12 horas –en total 200 mg/día- debe reducir la dosis a 50 mg/24 horas). En cuanto a TAC, reducir la dosis 1/10 el día del inicio del tratamiento con boceprevir y espaciar la administración de TAC cada 24 horas (por ejemplo, un paciente con una dosis de 2 mg/12 horas –en total 4 mg/día- debe reducir la dosis a 0,2 mg/24 horas). La dosis de 0,2 mg está comercializada (forma pediátrica).

(2) En el caso de tratamiento con telaprevir, reducir la dosis de CsA a la mitad el día del inicio del tratamiento con telaprevir y espaciar la administración de CsA a cada 48 horas (por ejemplo, un paciente con una dosis de CsA de 100 mg/12 horas –en total 200 mg/día- debe reducir la dosis a 50 mg/48 horas). En cuanto a TAC, reducir la dosis 1/10 el día del inicio del tratamiento con telaprevir y espaciar la administración de TAC cada 48-72 horas (por ejemplo, un paciente con una dosis de 2 mg/12 horas –en total 4 mg/día- debe reducir la dosis a 0,2 mg/48-72 horas).

(3) Tras la primera administración de telaprevir o boceprevir se procederá a la determinación de C2 (concentración de ciclosporina o tacrolimus a las 2 horas) para disponer de una determinación pico. Es preferible que, hasta que no haya una mayor experiencia en el manejo de las interacciones entre IP y CsA, los pacientes

permanezcan en hospital de día o consultas externas unas 6 horas tras la primera administración.

(4) Monitorizar los niveles de CsA o TAC a días alternos durante la primera semana del inicio del tratamiento con boceprevir o telaprevir y en la semana siguiente a la suspensión de boceprevir o telaprevir.

(5) En el caso de pacientes con recidiva grave e inmunosupresión no estable, el manejo de la CsA en el contexto de inhibidores de proteasa es menos complejo que el del TAC y por tanto, sería recomendable cambiar a CsA.

(6) Los cambios en las dosis e intervalos de ciclosporina o tacrolimus recomendados en los apartados anteriores son aproximaciones y, por tanto, deberán ajustarse individualmente en función de los niveles valle determinados a días alternos durante la primera semana de seguimiento.

(7) Una vez interrumpido el tratamiento con telaprevir o boceprevir se reiniciará el tratamiento inmunosupresor a las dosis previas al inicio de los inhibidores de proteasa (y se procederá a monitorizar los niveles a días alternos durante la primera semana).

### **Ensayos clínicos autorizados en España con boceprevir, telaprevir u otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes trasplantados de hígado**

Puede consultarse un listado completo y actualizado de los ensayos clínicos autorizados en España para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes trasplantados en la dirección <http://www.aemps.gob.es>.

### **Procedimiento de registro de pacientes VHC trasplantados de hígado**

Como se ha comentado anteriormente, el uso de un medicamento autorizado fuera de su indicación aprobada no debe constituir un freno a la realización de los ensayos clínicos que permitan alcanzar la nueva indicación y generar conocimiento de calidad.

Sin embargo, no siempre los pacientes tratados en los ensayos clínicos tienen las mismas características que los que se tratan en la práctica clínica habitual. Por ello, el uso fuera de indicación de boceprevir o telaprevir en pacientes trasplantados puede constituir una fuente de información valiosa, sobre todo, pero no solo, en los aspectos relacionados con la seguridad de estos medicamentos.

Con estas dos premisas, se ha considerado necesario generar un procedimiento de registro de pacientes que permita evaluar de forma continuada el número y características de los pacientes que reciben el tratamiento.

(1) El médico prescriptor verificará que el paciente cumple los criterios de inclusión y cursará la orden de dispensación al Servicio de Farmacia de su hospital.

(2) Cada hospital incluirá los datos de los pacientes que vayan a recibir el tratamiento en la base de datos de Usos Especiales de Medicamentos de la AEMPS y remitirá a la AEMPS la hoja de inclusión cumplimentada por el médico responsable.

(3) La gestión del registro será realizada por la AEMPS, que remitirá un informe trimestral de los pacientes incluidos al grupo de expertos ponente de este documento y a las CCAA.

(4) Las CCAA podrán acceder a los datos de los pacientes incluidos en el registro tal y como vienen accediendo a estos mismos datos de pacientes incluidos en programas de uso compasivo.

## **3. NIÑOS Y ADOLESCENTES**

Actualmente no existen datos de eficacia y seguridad de los nuevos inhibidores de la proteasa (boceprevir o telaprevir) en la población pediátrica, motivo por el cual no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

## **CARACTERÍSTICAS DE LOS CENTROS**

La incorporación de los nuevos agentes antivirales directos, como telaprevir o boceprevir, al tratamiento convencional plantea problemas nuevos, como es el manejo de los efectos adversos inducidos por estos medicamentos, y el acceso rápido a los resultados de las pruebas de laboratorio necesarias para actuar con racionalidad y eficiencia. Prolongar indebidamente el tratamiento cuando no se produce respuesta, incrementa la aparición de mutaciones del virus que determina la formación de troncos resistentes, e incrementa innecesariamente el coste.

El tratamiento de pacientes con triple terapia debe realizarse en unidades que cumplan una serie de requisitos mínimos para la óptima vigilancia de la seguridad de los pacientes. Es esencial que los pacientes sean tratados en el contexto de unidades que estén acostumbradas a la detección y manejo de las potenciales complicaciones. La posibilidad de consulta con especialistas que puedan abordar el manejo de problemas extrahepáticos, como depresión o manifestaciones cutáneas resulta imprescindible.

Estos tratamientos exigen unas reglas de suspensión muy estrictas que están reguladas por la carga viral, que se debe realizar de manera muy frecuente. Cualquier centro o unidad que utilice estos fármacos debe disponer de los resultados de la carga viral en menos de una semana (máximo 7 días).

Igualmente, tienen que poder disponer de los resultados del examen de los polimorfismos de IL28B, hecho en el laboratorio del propio hospital o en un laboratorio externo que pueda hacer esta determinación de manera regular y rápida.

Los médicos que no puedan reunir estos condicionantes tendrían que poder remitir los enfermos que consideren potencialmente tributarios de este tratamiento a otro centro.

## **NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS**

Se recuerda a los médicos prescriptores la necesidad de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al tratarse de fármacos de reciente comercialización.

Todas las sospechas de reacciones adversas atribuidas al medicamento serán notificadas a través de la tarjeta amarilla a los Centros de Farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma.

## RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL EXANTEMA

El manejo y tratamiento de las lesiones/ erupciones cutáneas debe llevarse a cabo en base a la práctica clínica habitual (que incluye, entre otras medidas, el no iniciar tratamiento simultáneo con dos fármacos con potencial toxicidad cutánea). Adicionalmente se recomiendan los siguientes procedimientos para la evaluación y manejo de las mismas:

### Evaluación del grado de severidad

Todos los acontecimientos cutáneos se evaluarán junto con otros síntomas sistémicos y anomalías analíticas.

El grado y la severidad de la lesión deben ser evaluados utilizando los criterios descritos a continuación:

(1) Grado 1, leve: el exantema leve se define como una erupción cutánea localizada o una erupción cutánea con una distribución limitada (por ejemplo, en varias localizaciones aisladas del cuerpo), con o sin prurito acompañante. Un exantema leve no tendrá lesiones en escarapela, signos sistémicos ni afectación de las mucosas ni signos de desprendimiento epidérmico.

(2) Grado 2, moderado: el exantema moderado se define como una erupción cutánea difusa que afecta, como máximo, al 50% de la superficie corporal, con o sin separación de la piel superficial o prurito. Puede haber inflamación de las mucosas sin úlceras. Obsérvese que los trastornos de las mucosas que no estén relacionados con episodios cutáneos, como úlceras aftosas, estomatitis o liquen plano bucal, deben quedar bien documentados y no se tienen en cuenta para graduar el exantema. Un exantema moderado no tendrá signos de lesiones en escarapela ni desprendimiento epidérmico. Puede haber signos y síntomas sistémicos moderados, como fiebre, artralgia o eosinofilia, con un exantema morbiliforme moderado. Por consiguiente, para la gradación del exantema se necesitan el tipo de éste y una evaluación minuciosa del grado de todo signo sistémico y su relación temporal con el inicio del exantema o su progresión.

(3) Grado 3, intenso: el exantema intenso se define como un exantema generalizado que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que presenta alguna de las características siguientes:

- exantema con vesículas o ampollas;
- úlceras superficiales en las mucosas;
- desprendimiento epidérmico (necrosis de todo el espesor epidérmico y separación de la epidermis de la dermis subyacente);
- lesiones en escarapela atípicas o típicas;
- púrpura palpable o eritema que no blanquea a la presión;
- diagnóstico de eosinofilia farmacológica con síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme (EM) o pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
- Un exantema con presencia de signos o síntomas sistémicos importantes que sean nuevos y se consideren relacionados con el inicio o la progresión del mismo se considerará de grado 3.

(4) Grado 4, potencialmente mortal: Diagnóstico de erupción ampollosa generalizada, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Se recomienda la derivación a un dermatólogo en caso de exantema de grado 3 o 4.

### Recomendaciones profilácticas

Se debe recomendar a los pacientes el uso diario de cremas hidratantes y emolientes.

### Recomendaciones de tratamiento

Los antihistamínicos y corticosteroides tópicos pueden proporcionar alivio sintomático a los pacientes que presenten exantema y síntomas acompañantes, como prurito.

El tratamiento del exantema durante el periodo de tratamiento debe ajustarse siempre a la práctica clínica habitual.

Entre los antihistamínicos tópicos y sistémicos recomendados en todos los grados de exantema figuran difenhidramina, hidroxizina, levocetirizina y desloratadina. Deberá realizarse un seguimiento sintomático de los pacientes para detectar un posible aumento de la exposición y empeoramiento de acontecimientos adversos.

Dado que la inmunodepresión debida a los corticosteroides sistémicos puede causar elevaciones de las concentraciones del ARN del VHC y debido a la sospecha de interacciones farmacológicas, éstos sólo deberán utilizarse cuando sea clínicamente necesario y tras haber empleado otros tratamientos y medidas. Se permitirá el uso de corticosteroides tópicos, aunque deberá limitarse a períodos breves, p. ej., un máximo de 2 semanas de uso continuo o regular y limitado al uso sobre el 50% de la superficie corporal como máximo. En esta situación se recomendará encarecidamente el uso de cremas o lociones, por su menor potencial de absorción. Se desaconseja el uso de geles o pomadas de corticosteroides tópicos, pues su potencial de absorción es relativamente mayor.

Los pacientes que presenten un exantema (de cualquier grado) que requiera tratamiento con corticosteroides sistémicos deberán interrumpir el tratamiento de manera inmediata y definitiva.

### Recomendaciones de tratamiento en los pacientes que presenten un exantema de grado 1 ó 2

El seguimiento se llevará a cabo bajo criterio del médico responsable de la prescripción. Podrán emplearse medicamentos para aliviar los síntomas según lo descrito anteriormente. Además, a los pacientes que manifiesten exantema o prurito cutáneo se les recomendarán otras estrategias para reducir al mínimo la intensidad o progresión de sus signos y síntomas (p. ej., limitar la exposición al sol y el calor, baños con bicarbonato sódico o avena o prendas de vestir poco ajustadas). En todos los casos se vigilará de cerca a los pacientes para detectar la progresión del exantema o el empeoramiento de los signos y síntomas de afectación sistémica y se realizará un seguimiento hasta la resolución completa del exantema.

En general, no será necesario interrumpir el tratamiento en los pacientes que presenten un exantema grado 1, mientras que en los que presenten un exantema de grado 2 que progrese o no mejore, se considerará la conveniencia de esa interrupción. Si es preciso interrumpir el tratamiento por un exantema, se interrumpirá en primer lugar el inhibidor de la proteasa, si el exantema no mejora sintomática ni objetivamente en el plazo de 7 días después de interrupción, se interrumpirá el uso de RBV.

La administración de peg-IFN alfa podrá mantenerse, a menos que también esté médicamente indicada su interrupción.

La administración de los inhibidores de la proteasa no podrá reanudarse después de haberla suspendido a consecuencia de un acontecimiento adverso. Si se suspende peg-IFN alfa o RBV por un



exantema, podrá reanudarse si éste mejora en los 14 días siguientes a la interrupción del medicamento respectivo.

#### Recomendaciones de tratamiento en los pacientes que presenten un exantema de grado 3

En los pacientes que presenten un exantema de grado 3 se aplicarán las mismas recomendaciones generales dadas para el exantema de grado 1 y 2.

En los pacientes que presenten un exantema de grado 3, deberá interrumpirse el uso de los inhibidores de la proteasa inmediata y definitivamente. Si el exantema no mejora sintomática ni objetivamente en el plazo de 7 días después de su interrupción, se interrumpirá también el uso de RBV. La interrupción de la administración de RBV podrá realizarse antes si el exantema empeora. La administración de peg-IFN alfa podrá mantenerse, a menos que también esté médicamente indicada su interrupción.

Se podrán interrumpir los tres fármacos simultáneamente si está clínicamente indicado. En todo caso, los pacientes con diagnóstico o sospecha de DRESS, EM o PEGA interrumpirán todo el tratamiento de manera inmediata y definitiva.

La administración de los inhibidores de la proteasa no podrá reanudarse después de haberla suspendido a consecuencia de un acontecimiento adverso. Si se suspende peg-IFN alfa o RBV por un exantema, podrá reanudarse si éste mejora en los 14 días siguientes a la interrupción del medicamento respectivo. Los pacientes que suspendan el tratamiento por DRESS, EM o PEGA no deberán reanudar la toma de ninguno de los tres fármacos.

Se recomienda la derivación a un dermatólogo en caso de exantema de grado 3.

Se recomienda la realización de controles analíticos que incluyan: hemograma (con fórmula), ALT, AST y creatinina. Se realizarán otros estudios analíticos según proceda.

Se instaurará un seguimiento clínico estrecho y la intervención médica oportuna. Es posible que se requiera un seguimiento diario, para vigilar la progresión del acontecimiento desde su aparición hasta que se observe mejoría. Se vigilará a todos los pacientes hasta la resolución completa del exantema.

#### Recomendaciones de tratamiento en los pacientes que presenten un exantema de grado 4

En los pacientes que presenten un exantema de grado 4 se aplicarán las mismas recomendaciones generales dadas para un exantema de grado 1, 2 y 3.

Los pacientes con diagnóstico o sospecha de un exantema que se considere potencialmente mortal (exantema de grado 4), incluidos SSJ y NET, interrumpirán todo el tratamiento de manera inmediata y definitiva.

Se recomienda la derivación a un dermatólogo en caso de exantema de grado 4.

Se recomienda la realización de controles analíticos que incluyan: hemograma (con fórmula), ALT, AST y creatinina. Se realizarán otros estudios analíticos según proceda.

Se instaurará un seguimiento clínico estrecho y la intervención médica oportuna. Es posible que se requiera un seguimiento diario,

para vigilar la progresión del acontecimiento desde su aparición hasta que se observe mejoría. Se vigilará a todos los pacientes hasta la resolución completa del exantema.

#### **RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO**

El tratamiento de la anemia debe llevarse a cabo según la práctica clínica protocolizada en cada centro.

Los cambios en la dosis de ribavirina deben hacerse basándose en las recomendaciones de la ficha técnica del producto. Debe tenerse en cuenta que si para el tratamiento de la anemia se decide la suspensión permanente de ribavirina, los inhibidores de la proteasa deben suspenderse de forma permanente.

El uso de AES (agentes estimulantes de la eritropoyesis), se llevará a cabo en base a la práctica clínica habitual de cada Unidad; no obstante deben tenerse en cuenta las advertencias específicas sobre el riesgo de aplasia eritrocítica pura mediada por los anticuerpos anti-eritropoyetina, eventos trombóticos y la proliferación tumoral, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.



## Hojas de prescripción

Este apartado contiene una propuesta de hoja de prescripción interna a rellenar por el clínico para la dispensación desde los servicios de farmacia. La propuesta se modifica ligeramente en función del tipo de paciente.

### Hoja de prescripción del tratamiento del VHC en pacientes monoinfectados

#### *Datos de filiación del paciente*

#### *Tratamiento previo del paciente*

- Naïve.
- Recidivado después de un tratamiento con PEG + RBV.
- No respondedor con respuesta parcial a PEG + RBV.
- No respondedor por tratamiento inadecuado o paciente del que se ignora cómo se comportó durante el tratamiento.
- No respondedor absoluto (respondedor nulo).

#### *Indicaciones de uso aprobadas actualmente*

- Genotipo 1 (subtipo 1a o 1b).
- Grado fibrosis F3 o F4 en biopsia o Fibroscan > 9,5 kPa.

#### *Pueden considerarse excepciones*

- Pacientes con alta carga viral y con alto nivel de contagio, en función de su situación social / profesional.
- Pacientes con manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad.
- Mujeres jóvenes con deseos de procrear.

#### *Prescripciones*

- Peginterferon alfa: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Posología: \_\_\_\_\_
- Ribavirina: \_\_\_\_\_ mg cada \_\_\_\_ horas
- Boceprevir 4 cápsulas cada 8 h
- Telaprevir 2 comprimidos cada 8 h
- Medicación concomitante \_\_\_\_\_

Fecha:

Firma:

## Hoja de prescripción del tratamiento del VHC en pacientes coinfectados con el VIH<sup>i</sup>

### Datos de filiación del paciente

### Indicaciones de uso recomendadas actualmente (debe cumplir los 6 requisitos)

- 1. Grado fibrosis F3 o F4 en biopsia o Fibroscan > 9.5 kPa.
- 2. Hepatopatía compensada (Child-Pugh grado A).
- 3. Concentración de hemoglobina > 11g/dl ♀ o 12 g/dl ♂.
- 4. En tratamiento antirretroviral:
  - Linfocitos CD4+ totales en sangre periférica >100/ml o porcentaje de linfocitos CD4+ >12%
  - Carga viral plasmática de VIH < 1000 copias/ml.
- 5. Antirretrovirales permitidos con boceprevir:
  - Análogos de nucleósidos: abacavir, emtricitabina, lamivudina y tenofovir
  - Análogos no nucleósidos e Inhibidores de la proteasa: NO PERMITIDOS
  - Inhibidores de la integrasa: raltegravir
  - Inhibidores de la proteasa, Inhibidores de la entrada (maraviroc), inhibidores de la fusión (enfuvirtida): NO PERMITIDOS
- 6. Antirretrovirales permitidos con telaprevir:
  - Análogos de nucleósidos: abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir
  - Análogos no nucleósidos: efavirenz, etravirina
  - Inhibidores de la proteasa: atazanavir/ritonavir
  - Inhibidores de la integrasa: raltegravir
  - Inhibidores de la entrada (maraviroc) e inhibidores de la fusión (enfuvirtida): NO PERMITIDOS

### Prescripciones

Peginterferon alfa: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Posología: \_\_\_\_\_

Ribavirina: \_\_\_\_\_ mg cada \_\_\_\_ horas

- Boceprevir 4 cápsulas cada 8 h
- Telaprevir 2 comprimidos cada 8 h
- Antiretrovirales para VIH \_\_\_\_\_

Fecha:

Firma:

<sup>i</sup> Indicación no autorizada en ficha técnica.

## Referencias

Bacon B, Gordon S, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeumen S, *et al.* Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1207-17.

Crespo C, Lens S. Uso de boceprevir y telaprevir en pacientes con VHC (aspectos prácticos). *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:337-43.

Berenguer Berenguer J, Calleja Panero JL, Esteban Mur R, Fernández Cortizo MJ, Forns Bernhardt X, González García J, *et al.* Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 26/07/2012 [consultado 9 mar 2012]. UT/V1/28022012. URL: [http://www.msc.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO\\_HEPATITIS\\_CRONICA\\_C.pdf](http://www.msc.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO_HEPATITIS_CRONICA_C.pdf). Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6C7MGrgTI>.

Berenguer Berenguer J, Calleja Panero JL, Esteban Mur R, Fernández Cortizo MJ, Forns Bernhardt X, González García J, *et al.* Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 26/07/2012 [consultado 9 mar 2012]. RU/V2/20072012.2. URL: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados\\_28-02-12.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados_28-02-12.pdf). Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/66247qYsa>

European Medicines Agency (EMA). Incivo telaprevir. ANEXO I. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. London: EMA. 19/03/2012 [Consultado 20.06.2012]. Incivo -EMA/H/C/002313 -II/0002 URL [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf). Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/65IMtazqw>

European Medicines Agency (EMA). Victrelis boceprevir. ANEXO I. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. London: EMA. 21/03/2012 [Consultado 20.06.2012]. Victrelis -EMA/H/C/002332 -II/0004. URL [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf). Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/65IHzq8m>.

Foster GR, Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz EJ, Diago M, *et al.* Subanalyses of the Telaprevir lead-in arm in the realize study: response at week 4 is not a substitute for prior null response categorization. *J Hepatol.* 2011;54:S3-S4.

González García J, Mahillo B, Herández S, Pacheco R, Diz S, García P, *et al.* Estudio multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España. Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01. *Enferm Infecc Microb Clin.* 2005;23:340-8.

Jacobson I, McHutchison J, 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.

McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, *et al.* Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N Engl J Med.* 2009;361:580-93.

Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Otaguro S, Hamada M, *et al.* Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis. *Hepatology Res.* 2007;37:1002–10.

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.

Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet.* 1997;349:825–32.

Serra M A, Rodríguez F, Del Olmo J A. Influence of age and date of infection on distribution of hepatitis C virus genotypes and fibrosis stage. *J Viral Hepat.* 2003;10:183-8.

Stasi C, Arena U, Vizzutti F, Zignego AL, Monti M, Laffi G, *et al.* Transient elastography for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis: the missing tool? *Dig Liver Dis.* 2009;41:863-6.

Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reiche J, Hofmann WP, Zeuzem S, *et al.* Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 677-84.

Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawtitz E, Diago M, Robers S, *et al.* Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2417-28.

**Anexos**



## **Anexo 1. Hojas de información para los pacientes tratados con BOCEPREVIR o TELAPREVIR**



## ¿QUÉ ES BOCEPREVIR Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Boceprevir se utiliza para el tratamiento de los adultos con hepatitis C crónica (de larga duración) en combinación con otros dos medicamentos, peginterferón alfa y ribavirina.

Debe utilizarse en pacientes con enfermedad hepática compensada que no hayan recibido tratamiento con anterioridad o cuyo tratamiento previo haya fracasado.

## ¿CÓMO DEBE TOMARSE EL MEDICAMENTO?

Se toman 4 cápsulas por vía oral 3 veces al día CON ALIMENTOS O UN TENTEMPÍE (por ej. Unas patatas, una tapa....)



Lávese las manos antes y después de tomarse el medicamento.

Este medicamento contiene LACTOSA.

## ¿QUÉ HACER SI .....

- Si se ha olvidado de tomar una dosis y faltan menos de 2 horas para la siguiente dosis, se saltará la dosis olvidada.

- En caso de duda, coméntelo con su médico o farmacéutico.

## ¿CÓMO DEBE CONSERVARSE EL MEDICAMENTO?

- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Proteger de la luz y humedad.

- Consulte en caso de mantenimiento fuera de la nevera.

## MEDICAMENTOS Y COMIDAS A EVITAR

Pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier otro medicamento, incluidos los que no necesiten receta (así como productos de herboristerías o plantas medicinales) y especialmente si toma:

- Ketoconazol.
- Tenofovir, Efavirenz, Ritonavir, Raltegravir.
- Drospirenona/etilnestradiol.
- Midazolam, Triazolam.

- Inhibidores de la tirosina kinasa.
- Ergotamina y derivados.
- Metadona, simva/ atorvastatina.

## ANTIRRETROVIRALES PERMITIDOS

En caso de que usted este en tratamiento para la infección por VIH, recuerde que los antirretrovirales permitidos para ser administrados junto con boceprevir son: abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, y raltegravir. Pregunte a su médico o farmacéutico en caso de que su tratamiento no se corresponda con alguno de estos fármacos.

## POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Este medicamento tiene efectos adversos frecuentes, pero no significa que aparezcan en todos los pacientes.

Los más frecuentes son:

- Diarreas, náuseas y vómitos.
- Infecciones, síndrome pseudogripal.
- Anemia, neutropenia.
- Bocio, hipotiroidismo.
- Disminución del apetito.
- Ansiedad, depresión, insomnio.
- Mareos, cefaleas.
- Sequedad ocular, visión borrosa.
- Palpitaciones, hipotensión.

Comente con su médico o farmacéutico si presenta alguno de estos efectos adversos o cualquier otro que crea que puede estar relacionado con la medicación.

## Avisé rápidamente a su médico si tiene:

- Una reacción alérgica grave (enrojecimiento de la piel, dificultad para respirar...)
- Signos de infección como tos, escalofríos, fiebre > 38° C, dificultad al orinar,
- Signos de sangrado como heces negras, sangre en la orina o hematomas importantes.
- Signos cardíacos como palpitaciones, dolor en el pecho, dificultad al respirar
- En caso de sobredosis.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

Utilice **dos métodos anticonceptivos** seguros para evitar el embarazo cuando tome este medicamento, tanto si es hombre como si es mujer.

Consulte a su médico si usted está dando el pecho.

## RECUERDE QUE

Debe devolver los comprimidos que no use al farmacéutico.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

### SU FARMACEUTICO LE ACONSEJA:

- Antes de iniciar cualquier tratamiento debe leer el prospecto de los medicamentos. La información contenida en este folleto, es complementaria. Solicite al médico o farmacéutico toda la información que precise.
- Sólo debe tomar el medicamento si se lo ha prescrito su médico. Su tratamiento es para uso personal. No comparta la medicación con otros pacientes.
- Revise la fecha de caducidad. No tome medicamentos caducados y devuelva a la farmacia cualquier medicamento sobrante o caducado.
- No cambie los medicamentos de envase. Consérvelos siguiendo las instrucciones que se indican. Como norma general: proteger de la luz, del calor, de la humedad y fuera del alcance de los niños. Guarde en frigorífico sólo aquellos medicamentos que lo necesiten.
- Es muy importante tomar la medicación, a la hora que se le indique, y no olvidar ninguna toma.
- Los medicamentos a veces pueden producir efectos no deseados. Informe a su médico sobre cualquier cambio observado durante su tratamiento.
- Si visita a otro médico infórmele siempre de toda la medicación que está tomando.
- Presente siempre la receta, para la dispensación de medicamentos.
- Devuelva a la unidad de farmacia la medicación que no esté tomando en su tratamiento actual.



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

## INFORMACIÓN AL PACIENTE

**BOCEPREVIR cápsulas duras de 200 mg**

**VICTRELIS®**

## ¿QUÉ ES TELAPREVIR Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Telaprevir se utiliza para el tratamiento de los adultos con hepatitis C crónica (de larga duración) en combinación con otros dos medicamentos, peginterferón alfa y ribavirina.

Debe utilizarse en pacientes con enfermedad hepática compensada, incluida cirrosis, que no hayan recibido tratamiento con anterioridad o cuyo tratamiento previo haya fracasado.

## ¿CÓMO DEBE TOMARSE EL MEDICAMENTO?

Se toman 2 comprimidos por vía oral 3 veces al día 30 MIN. DESPUES DE UNA COMIDA QUE CONTENGA GRASAS.



Lávese las manos antes y después de tomarse el medicamento.

## ¿QUÉ HACER SI .....

- Si se ha olvidado tomar una dosis y han pasado más de 4 horas desde que la debía haber tomado, sátese la dosis hasta la siguiente.

- En caso de duda, coméntelo con su médico o farmacéutico.

## ¿CÓMO DEBE CONSERVARSE EL MEDICAMENTO?

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. **No retirar el desecante.**

## MEDICAMENTOS Y COMIDAS A EVITAR

Pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier otro medicamento, incluidos los que no necesiten receta (así como productos de herboristerías o plantas medicinales) y especialmente si toma:

- Amiodarona, Astemizol, Cisaprida, Pimozida, Quinidina, Terfenazina.
- Ergotamina y derivados,
- Simvastatina, Lovastatina o Atorvastatina.
- Midazolam y triazolam oral.

- Alfuzosina, Sildenafil.
- Antiarrítmicos, Rifampicina.
- Hierba de San Juan o Hipérico.
- Carbamazepina, Fenitoína o Fenobarbital.
- Ketoconazol, Itraconazol...

## ANTIRRETROVIRALES PERMITIDOS

En caso de que usted este en tratamiento para la infección por VIH, recuerde que los antirretrovirales permitidos para ser administrados junto con telaprevir son: abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, efavirenz, etravirina, rilpivirina, atazanavir/ritonavir y raltegravir. Pregunte a su médico o farmacéutico en caso de que su tratamiento no se corresponda con alguno de estos fármacos.

## POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Este medicamento tiene efectos adversos frecuentes, pero no significa que aparezcan en todos los pacientes.

Los más frecuentes son:

- Anemia.
- Náuseas, diarreas, vómitos.
- Prurito, exantema.
- Hemorroides.
- Alteraciones del gusto.

Comente con su médico o farmacéutico si presenta alguno de estos efectos adversos o cualquier otro que crea que puede estar relacionado con la medicación.

## Avisé rápidamente a su médico si tiene:

- Una reacción alérgica grave (enrojecimiento de la piel, dificultad para respirar...)
- Signos de infección como tos, escalofríos, fiebre > 38° C, dificultad al orinar,
- Signos de sangrado como heces negras, sangre en la orina o hematomas importantes.
- Signos cardíacos como palpitaciones, dolor en el pecho, dificultad al respirar
- En caso de sobredosis.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

Utilice **dos métodos anticonceptivos** seguros para evitar el embarazo cuando tome este medicamento, tanto si es hombre como si es mujer.

Se debe interrumpir la lactancia materna antes de comenzar este tratamiento.

## RECUERDE QUE

Debe devolver los comprimidos que no use al farmacéutico.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

### SU FARMACEUTICO LE ACONSEJA:

- Antes de iniciar cualquier tratamiento debe leer el prospecto de los medicamentos. La información contenida en este folleto, es complementaria. Solicite al médico o farmacéutico toda la información que precise.
- Sólo debe tomar el medicamento si se lo ha prescrito su médico. Su tratamiento es para uso personal. No comparta la medicación con otros pacientes.
- Revise la fecha de caducidad. No tome medicamentos caducados y devuelva a la farmacia cualquier medicamento sobrante o caducado.
- No cambie los medicamentos de envase. Consérvelos siguiendo las instrucciones que se indican. Como norma general: proteger de la luz, del calor, de la humedad y fuera del alcance de los niños. Guarde en frigorífico sólo aquellos medicamentos que lo necesiten.
- Es muy importante tomar la medicación, a la hora que se le indique, y no olvidar ninguna toma.
- Los medicamentos a veces pueden producir efectos no deseados. Informe a su médico sobre cualquier cambio observado durante su tratamiento.
- Si visita a otro médico infórmele siempre de toda la medicación que está tomando.
- Presente siempre la receta, para la dispensación de medicamentos.
- Devuelva a la unidad de farmacia la medicación que no esté tomando en su tratamiento actual.



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

## INFORMACIÓN AL PACIENTE

**TELAPREVIR comprimidos recubiertos de 375 mg**

**INCIVO®**

## **Anexo 2. Declaración de intereses**

Han declarado ausencia de conflictos de interés los siguientes componentes del grupo de trabajo (en orden alfabético):

Javier Bautista Paloma, Carmen Beltrán Calvo, José Cabeza Barrera, María Auxiliadora Castillo Muñoz, Manuel de la Mata García, Teresa Molina López, José Antonio Navarro Caballero, Antonio Rivero Román, Manuel Romero Gómez, Antonio Romero Tabares, Jaime Torelló Iserte y Ruth Ubago Pérez.



