



ORIGINALES

Estudio de utilización de boceprevir y telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica

P. Marrero-Álvarez, I. Gil-Gómez, E. Monte-Boquet, L. Lorente-Fernández y J. L. Poveda-Andrés

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

Resumen

Introducción: Los inhibidores de la proteasa, boceprevir y telaprevir, han modificado el paradigma del tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC). El objetivo es analizar el grado de cumplimiento de las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la utilización de boceprevir y telaprevir en pacientes con HCC en un hospital de tercer nivel.

Método: Se incluyeron todos los pacientes que iniciaron tratamiento con triple terapia entre marzo y septiembre de 2012. Se analizó si se cumplieron los criterios de inicio de tratamiento establecidos por la AEMPS y se determinó si se efectuaban las reglas de suspensión del tratamiento por ineffectividad.

Resultados: Se incluyeron 76 pacientes, 24 tratados con boceprevir y 52 con telaprevir. En 11 pacientes (14,5%) se inició triple terapia sin cumplir los criterios de la AEMPS, 6 mono infectados y 4 trasplantados de hígado. En el grupo de boceprevir en la semana 12 de tratamiento se cuantificó la carga viral (CV) en 19 pacientes (79,2%) y en la 24 en 13 pacientes (61,9%). En el de telaprevir en la semana 4 la CV se determinó en 48 pacientes (92,3%), en la semana 12 a 45 (91,8%) y en la 24 a 42 (93,3%). En todos los que se determinó la CV su resultado vinculó la continuación o no del tratamiento.

Conclusiones: En la mayoría de los pacientes (80,3%) se cumplen tanto los requisitos de inicio de triple terapia como los de suspensión. Existe un margen de mejora que necesita la implicación de todos los agentes actuantes.

PALABRAS CLAVE

Hepatitis C crónica; Boceprevir; Telaprevir; Triple terapia

Boceprevir and telaprevir utilization evaluation for the treatment of chronic hepatitis C

Abstract

Introduction: Protease inhibitors, boceprevir and telaprevir, have changed the treatment paradigm of chronic hepatitis C (CHC). The objective is analyzing the degree of compliance with the recommendations for boceprevir and telaprevir use that have been issued for the Spanish Agency for Medicines and Health Products in patients with CHC on a tertiary hospital.

Method: All patients who started treatment with triple therapy between March and September 2012 were included. Compliance the initiation criteria were assessed and whether the rules of discontinuation due to ineffectiveness were made.

Results: 76 patients, 24 treated with boceprevir and 52 with telaprevir were included. In 11 patients (14.5%) triple therapy was initiated without keeping the Spanish Agency criteria, 6 were mono infected patients and 4 with liver transplantation. In the group of boceprevir viral load (VL) at 12th week of treatment in 19 patients was measured (79.2%) and in 13 patients at 24th week (61.9 %). For telaprevir VL at week 4 the in 48 patients was determined (92.3%), at week 12 in 45 (91.8%) and at week 24 in 42 patients (93.3%). In all patients that the VL was determined its outcome was linked with the treatment continuation or not.

Conclusions: In most patients (80.3%) start and suspension requirements for triple therapy were kept. There is leeway for action and improvement that requires the involvement of all the acting agents.

KEYWORDS

Chronic hepatitis C; Boceprevir; Telaprevir; Triple therapy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patytf@gmail.com (Patricia Marrero Álvarez).

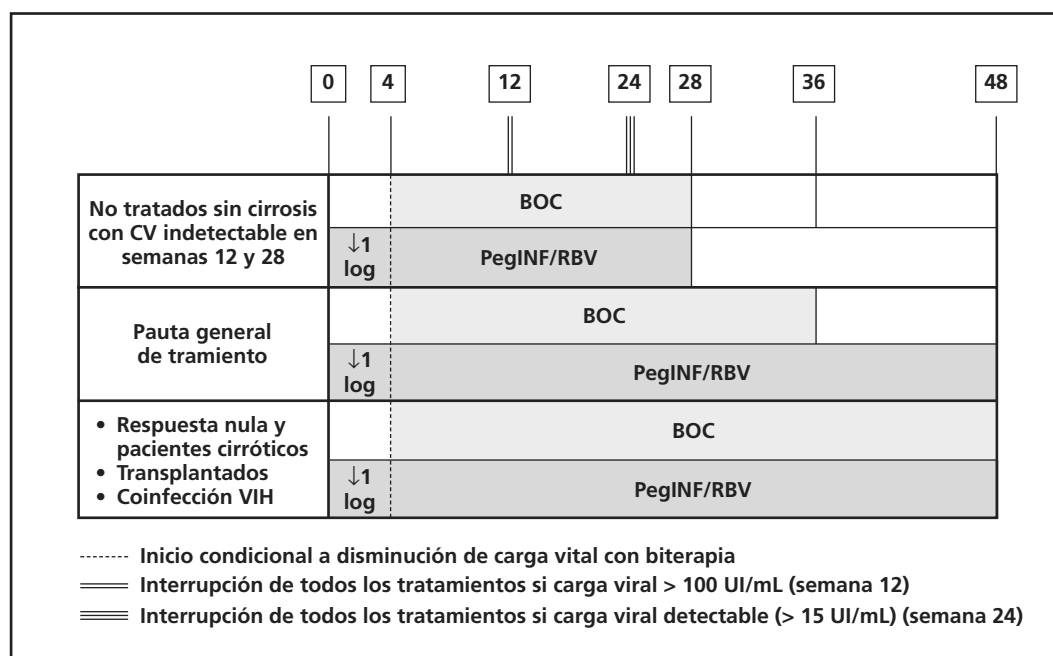


Figura 1. Esquema de tratamiento con boceprevir.

Introducción

Los inhibidores de la proteasa, boceprevir y telaprevir, comercializados en España en julio y septiembre de 2011 respectivamente, han modificado el paradigma del tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC). La hepatitis C es una infección vírica que en su forma aguda suele pasar desapercibida. Del 10 al 15% de los infectados eliminan el virus, en el 85% restante se establece una infección crónica y a largo plazo un 25% de ellos desarrollan una hepatopatía, destacando la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma^{1,2}. Antes de la aparición de los inhibidores de la proteasa el tratamiento estándar de la HCC se basaba en la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina durante 24 ó 48 semanas. Este tratamiento presenta una efectividad global del 50 % cuando la infección es producida por el virus de genotipo 1 y del 80 % cuando se trata de los genotipos 2 y 3³⁻⁵.

Boceprevir y telaprevir, a diferencia de los tratamientos anteriormente disponibles, se han diseñado con una acción antiviral directa actuando como inhibidores de la proteasa NS3/4A del virus impidiendo su replicación. Han sido autorizados para el tratamiento de la HCC por virus de genotipo 1 en combinación con interferón alfa pegilado y ribavirina. Los ensayos clínicos mostraron una eficacia de la triple terapia de hasta un 75% en pacientes que no habían sido tratados y casi un 50% en los que no se había producido respuesta a tratamientos previos. Los esquemas de tratamiento son distintos para boceprevir y telaprevir, además difieren en función de si se ha tratado la infección anteriormente y la respuesta al tratamiento^{6,7}. En las figuras 1 y 2 se detallan los esquemas de tratamiento recomendados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que contemplan situaciones no descritas en ficha técnica.

La AEMPS publicó, en febrero y posterior actualización en julio de 2012, un documento con criterios y recomendaciones de utilización que pretende maximizar la efectividad del tratamiento, la prevención de la aparición de resistencias, un mayor conocimiento de las reacciones adversas y un control del impacto económico de los tratamientos con boceprevir y telaprevir^{8,9}. Estos criterios se detallan en las tablas 1-3.

Conjuntamente con los criterios de inicio de tratamiento establecidos por la AEMPS, se deben seguir unas reglas de suspensión del mismo por inefectividad (Figuras 1 y 2).

En la Comunidad Valenciana, la Agencia Valenciana de Salud ha establecido unas directrices y criterios clínicos de utilización basadas en las recomendaciones de la AEMPS que implican a los Servicios de Farmacia y/o a las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) en la verificación de la adecuación a las directrices clínicas, la dispensación y el seguimiento de estos tratamientos¹⁰.

La justificación del seguimiento de los criterios de inicio y suspensión de tratamiento adoptados por estas instituciones se basa en tratar de evitar a los pacientes reacciones adversas y disminuir los costes (cuando el tratamiento no sea efectivo). Por ello, el objetivo de este estudio es analizar el grado de cumplimiento de las recomendaciones de la AEMPS para la utilización de boceprevir y telaprevir (inicio y suspensión de tratamiento) en los pacientes con HCC en un hospital de tercer nivel.

Método

Se diseñó un estudio observacional y retrospectivo, siendo los criterios de inclusión haber iniciado trata-

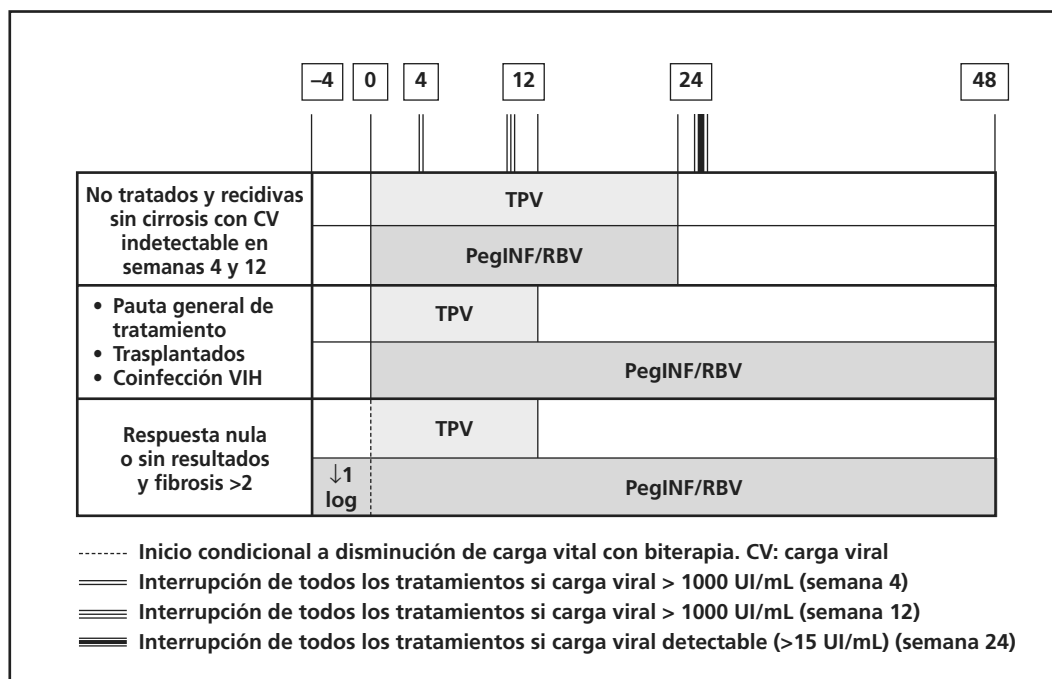


Tabla 1. Criterios para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes mono infectados

No tratado	- Fibrosis 2 con genotipo de IL28B CT o TT - Fibrosis 3-4
Recidivas	Independiente del grado de fibrosis y de IL28B
Respuesta parcial	Fibrosis mayor grado 2
No respuesta/Se ignora respuesta a tratamientos previos	Fibrosis mayor grado 2 si biterapia de 4 semanas disminuye 1 logaritmo la carga viral

Tabla 2. Criterios para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados por VIH

Criterios VHC	Criterios VIH
Genotipo 1	CD4+ >100/mL o >12%
Fibrosis grado 3 y 4	Carga viral VIH < 1000 copias/mL
Hepatopatía compensada (Child-Pugh A)	TAR permitido boceprevir: abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, raltegravir
Hemoglobina >11g/dL mujeres y >12g/dl hombres	TAR permitido telaprevir: abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, efavirenz, raltegravir, etravirina ¹

¹ Incluido en actualización de julio 2012. TAR: tratamiento antirretroviral.

miento con triple terapia de hepatitis C entre marzo y septiembre de 2012 y tener un seguimiento mínimo de 3 meses siempre y cuando no se hubiese suspendido el tratamiento antes. No se interfirió en la práctica clínica habitual quedando a criterio del equipo médico la elección de tratamiento. Para cada paciente se registraron datos demográficos (sexo y edad), de la enfermedad (genotipo del virus, polimorfismo de la IL28B, grado de fibrosis hepática y prueba con la que se determinó y respuesta obtenida con los tratamientos previos) y relativos

Tabla 3. Criterios para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes trasplantados hepáticos

Criterios Inclusión	Criterios Exclusión
Genotipo 1	Contraindicaciones al tratamiento con interferón
Fibrosis grado 2 a 4 o hepatitis colestásica fibrosante en el primer año post-trasplante. Determinación por biopsia	Presencia de rechazo o hepatitis autoinmune en la biopsia hepática
Hemoglobina >10,5 g/dL mujeres y >11 g/dl hombres	Descompensación
Ausencia de descompensaciones	Infección activa (bacteriana, citomegalovirus o fúngica)
Filtrado glomerular > 50 mL/min	Insuficiencia renal
Inmunosupresión: ciclosporina o tacrolimus y prednisona ≤ 10 mg/día	Historia de complicaciones neurológicas por el tratamiento inmunosupresor

al tratamiento (inhibidor de la proteasa prescrito, carga viral a las 4, 12 y 24 semanas). Otros datos recogidos fueron la existencia de coinfección por VIH o trasplante hepático y la medicación antirretroviral e inmunosupresora, respectivamente. Los datos fueron obtenidos de la historia clínica electrónica, el formulario de solicitud de inicio de tratamiento y los registros de dispensaciones de la UFPE.

Se analizó individualmente, en primer lugar, si se cumplieron los criterios de inicio de tratamiento con triple terapia establecidos por la AEMPS (Tablas 1-3). En segundo lugar, se determinó si se efectuaron las reglas de suspensión del tratamiento por ineffectividad (Figuras 1 y 2). Para ello se comprobó si se había realizado la cuantificación de la carga viral (CV) en las fechas correspondientes y si la continuación o no de tratamiento se ajustaba al resultado de las mismas. En el caso de no haberse realizado la determinación de la CV, se investigaron los posibles motivos y se clasificaron como: 1) finalización del tratamiento antes de la fecha programada para la determinación de la CV debido a reacciones adversas, exitus o cumplimiento con una regla de suspensión por ineffectividad en el punto de decisión anterior; 2) pérdida de seguimiento del paciente; 3) finalización del período de observación del estudio anterior a la determinación de la CV. No se analizó el cumplimiento de reducción del período de tratamiento por criterios de efectividad, dado que estos representan una posibilidad de tratamiento para un subgrupo de pacientes pero no se establece su obligatoriedad.

Las variables categóricas se describen con frecuencias absolutas y relativas y las variables continuas con mediana (rango intercuartílico). La aplicación utilizada para el análisis fue SPSS 18.0.

Resultados

Se incluyeron 76 pacientes, 24 (31,6%) tratados con boceprevir y 52 (68,4%) con telaprevir. El 71,1% eran hombres y la mediana (IQR) de edad de los pacientes era de 54,1 años (11,8). La mediana (IQR) de seguimiento fue 5,6 meses (2,5). Los datos demográficos y de la enfermedad, agrupados por inhibidor de proteasa se incluyen en la tabla 4.

Criterios de inicio de tratamiento

En cuanto a la utilización de la triple terapia, en 11 pacientes (14,5%) se inició sin cumplir los criterios de la AEMPS.

Dentro del grupo de mono infectados, 6 (9,7%) de 62 pacientes no cumplieron los requisitos de inicio de tratamiento. Cinco pacientes eran respondedores nulos o en los que se ignoraba la respuesta a tratamientos previos que no completaron 4 semanas de lead-in con biterapia para comprobar que se había producido una disminución de al menos 1 log la CV basal antes de iniciar tratamiento

Tabla 4. Características demográficas y de la enfermedad agrupados por inhibidor de la proteasa

	Boceprevir (n = 24)	Telaprevir (n = 52)
Sexo: n (%)		
Hombre	17 (70,8)	37 (71,2)
Mujer	7 (29,2)	15 (28,8)
Edad: mediana IQR	57,7 (9,2)	52,5 (10,2)
Genotipo: n (%)		
1	1 (4,2)	2 (3,8)
1 a	6 (25,0)	11 (21,2)
1 b	17 (70,8)	36 (69,2)
4	–	1 (1,9)
Desconocido	–	2 (3,8)
IL28B: n (%)	n = 23	n = 50
CC	3 (13,0)	14 (28,0)
CT	18 (78,3)	26 (52,0)
TT	2 (8,7)	10 (20,0)
Técnica fibrosis: n (%)		
Biopsia	6 (25,0)	27 (51,9)
Fibroscan	18 (75,0)	25 (48,1)
Grado fibrosis: n (%)		
F0-1	1 (4,2)	2 (3,8)
F2	3 (12,5)	15 (28,8)
F3-4	20 (83,3)	35 (67,3)
Respuesta tratamiento previo: n (%)		
No tratado	5 (20,8)	15 (28,8)
Recidiva	7 (29,2)	16 (30,8)
Respuesta parcial	5 (20,8)	4 (7,7)
Tratamiento mal realizado	3 (12,5)	4 (7,7)
No respondedor	4 (16,7)	13 (25,0)
VIH: n (%)	(0,0)	4 (7,7)
Trasplante hepático: n (%)	2 (8,3)	9 (17,3)

con telaprevir. En el otro paciente se desconocía el genotipo del virus.

En cuanto a los pacientes coinfectados por VIH, todos los pacientes (n = 4) cumplieron los criterios de inicio de tratamiento. El tratamiento antirretroviral de estos pacientes incluía abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, atazanavir, raltegravir y etravirina.

Finalmente, cuatro de los diez pacientes trasplantados de hígado no cumplieron los criterios de inclusión o exclusión. Las causas de incumplimiento fueron: un paciente en el que el genotipo del virus era desconocido, otro con infección por virus de genotipo 4, ascitis e inmunosupresión con sirolimus y prednisona, otro paciente que inició tratamiento con hemoglobina menor a 11 g/dL y un último que padecía ascitis. El tratamiento inmunosupresor utilizado fue tacrolimus (n = 5), ciclosporina (n = 2), ciclosporina y prednisona (n = 3) sirolimus y prednisona (n = 1). En la Figura 3 se muestran los pacientes que no cumplieron los criterios de inicio de tratamiento agrupados por inhibidor de la proteasa.

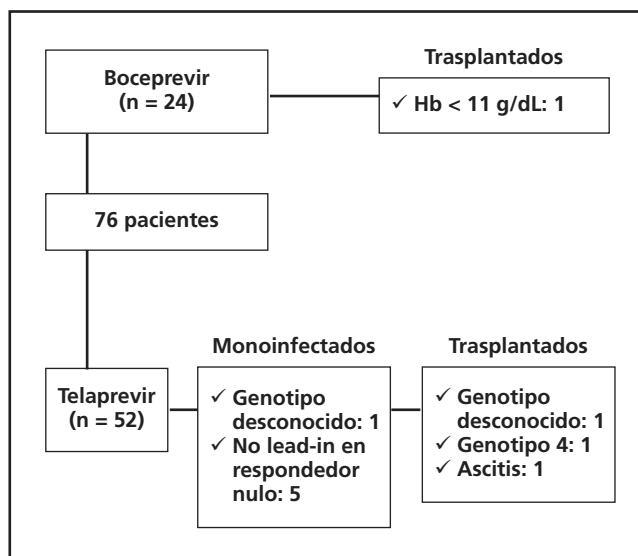


Figura 3. Pacientes que no cumplen criterios de inicio agrupados por inhibidor de la proteasa y subgrupo de pacientes.

Criterios de suspensión de tratamiento

En la figura 4 se muestra la distribución de los pacientes en cada punto de decisión (semanas 12 y 24 para boceprevir y 4, 12 y 24 para telaprevir) y se especifican los motivos en los casos en los que no se determinó la CV.

En el caso de boceprevir ($n = 24$), en la semana 12 de tratamiento se cuantificó la CV en 19 pacientes (79,2%), 3 pacientes habían finalizado el tratamiento previamente a la semana 12 y en 2 pacientes se desajustaron las fechas realizándose en ambos casos la determinación de la CV la semana 16. En la semana 24, se determinó la CV en 13 pacientes (61,9%), mientras que en 2 pacientes se realizó la determinación en la semana 28. Dos pacientes discontinuaron el tratamiento siguiendo los criterios de

suspensión de la semana 12 por presentar CV > 100 UI/mL. A un tercero se le retiró en la semana 24 por el mismo motivo.

En cuanto al grupo de telaprevir ($n = 52$), en la semana 4 la CV se determinó en 48 pacientes (92,3%). De los 4 pacientes en los que no se realizó, un caso fue injustificado y los otros 3 pacientes finalizaron el tratamiento antes de las 4 primeras semanas (uno falleció, otro decidió abandonar el tratamiento y otro tomó el tratamiento una vez al día por error y se le retiró). En la semana 12 fueron 45 (91,8%) los pacientes a los que se determinó la CV, 2 ya no estaban en tratamiento pues se había suspendido al presentar en la semana 4 CV > 1.000 UI/mL y 2 finalizaron el tratamiento a causa de reacciones adversas. En la semana 24 de tratamiento se determinó la CV en 42 pacientes (93,3%), 1 paciente llevaba menos de 24 semanas de tratamiento y 2 habían fallecido. A otros 3 pacientes se les retiró el tratamiento en la semana 24 siguiendo la regla de suspensión por ineffectividad. En todos los que se determinó la CV su resultado vinculó la continuación o no del tratamiento.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran distribución por sexo y edad que se corresponde con los datos de prevalencia de HCC en España¹¹.

Respecto al objetivo principal del análisis del cumplimiento de los criterios de inicio y suspensión de tratamiento en la AEMPS, los de inicio se siguieron en un 86,8%, mientras que los de suspensión en el 100% siempre y cuando se hubiera determinado la CV en el momento correspondiente. Hubo un 5,3% de pacientes en los que no se dispuso del resultado de CV de forma justificada.

Respecto a los criterios de inicio en los pacientes mono infectados, destaca que en ninguno de los respondedores nulos o en los que se ignoraba la respuesta a tra-

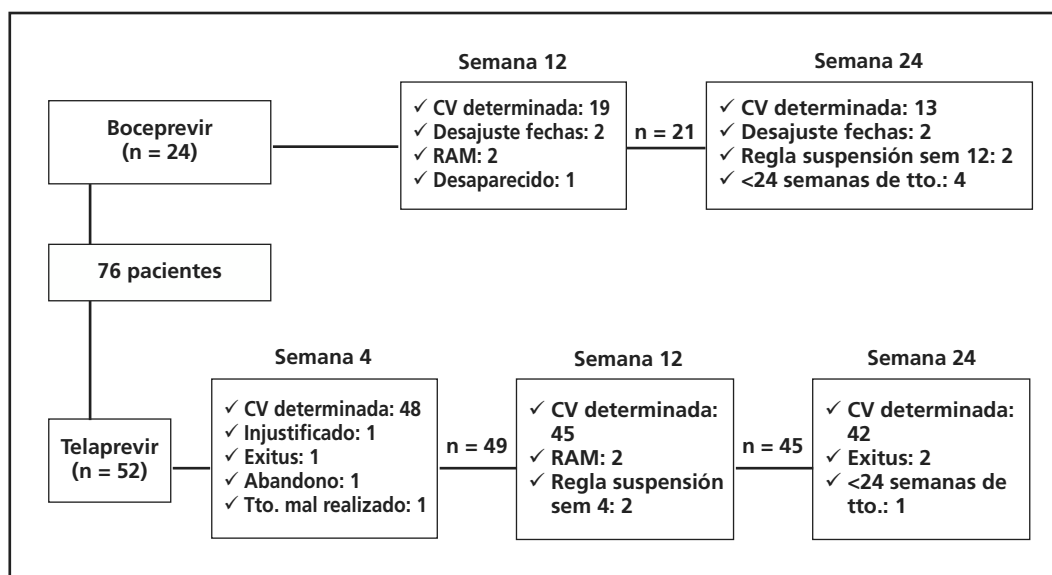


Figura 4. Distribución de los pacientes en las fechas de determinación de carga viral y motivos en los que no se determinó. CV: carga viral; RAM: reacción adversa a medicamento; tto.: tratamiento; sem: semana.

tamientos previos que no completaron cuatro semanas de lead-in con biterapia antes de iniciar tratamiento con telaprevir se encontró ninguna justificación.

En cuanto a los pacientes coinfectados por VIH, dos pacientes recibieron etravirina posteriormente a su inclusión como tratamiento antirretroviral permitido en la segunda versión de los criterios de la AEMPS. Esta ampliación se debió a la publicación de estudios en los que se concluía que no existían interacciones clínicamente relevantes entre etravirina y telaprevir¹². Posteriormente se ha aceptado en la ficha técnica de boceprevir y telaprevir el uso con rilpivirina ampliando el tratamiento antirretroviral permitido con triple terapia.

Dentro de los trasplantados de hígado, el tratamiento del paciente de genotipo desconocido, así como el paciente de genotipo 4 con ascitis e inmunosupresión con sirolimus y prednisona fueron aprobados por la Dirección del Hospital en el marco del uso en condiciones distintas a las autorizadas de acuerdo a la normativa vigente sobre medicamentos en situaciones especiales (RD 1015/2009)¹³. El primero no estaba sujeto a la normativa autonómica por iniciarse con anterioridad a su publicación y el segundo fue autorizado como procedimiento especial por un comité de la Agencia Valenciana de Salud.

En cuanto a los criterios de suspensión, destaca el desajuste en las fechas de analítica de la CV en el caso de boceprevir, el cual podría asociarse a mayor dificultad de interpretación del esquema de tratamiento debido a la fase previa o lead-in sólo con ribavirina e interferón alfa pegilado. Estos corresponden a los primeros casos que se gestionaron poniendo de manifiesto las deficiencias del sistema, que se han ido subsanando, en cuanto a familiarización con el esquema de tratamiento, obtención de la CV en el momento requerido o gestión de citas.

La triple terapia en el tratamiento de la HCC ha supuesto un salto cuantitativo en la curación de los pacientes pero paralelamente ha aumentado la complejidad y el coste del tratamiento. El aumento de la complejidad del tratamiento afecta tanto a los profesionales sanitarios que atienden al paciente (médico, farmacéutico, enfermero) como a los propios pacientes. Los profesionales sanitarios deben clasificar al paciente en base a su enfermedad para determinar el esquema de tratamiento apropiado, realizar controles periódicos para llevar a cabo lo que se ha llamado "terapia guiada por respuesta", manejar los efectos adversos e interacciones, procurar recomendaciones dietéticas y realizar una planificación de los horarios para la administración de la medicación. El paciente, por su parte, debe tomar la medicación en estricto horario y con una determinada dieta. Hay que añadir que el paciente debe adquirir el compromiso de acudir a controles periódicos y de adherencia al tratamiento. Todos estos factores configuran una terapia que claramente modifica el estilo de vida del paciente.

En nuestra población de estudio, a un paciente se le retiró el tratamiento tras confundirlo con otro medica-

mento prescrito (ácido fólico) y tomarlo una vez al día durante un mes, a pesar de haber sido instruido sobre su tratamiento por parte del médico y del farmacéutico. Esta situación refuerza la necesidad de realizar un seguimiento exhaustivo en estos pacientes.

Uno de los propósitos de los criterios de la AEMPS es conocer mejor el perfil de seguridad de estos fármacos. En nuestro estudio cuatro pacientes, dos en el grupo boceprevir y dos en el de telaprevir, sufrieron reacciones adversas graves (pioderma gangrenoso, reacción alérgica a interferón pegilado, toxicidad cutánea y deterioro del estado general). Además, tres pacientes en tratamiento con telaprevir fallecieron, los tres eran trasplantados de hígado, uno de ellos también coinfectado por VIH.

Respecto a los fallecimientos, se han publicado los datos de la cohorte del programa francés de acceso temprano a la triple terapia¹⁴ en el que las muertes y las complicaciones graves se relacionaban con un recuento de plaquetas $\leq 100.000/\mu\text{L}$ y una concentración de albúmina $< 3,5 \text{ g/dL}$. Los tres pacientes de nuestro estudio presentaban alguno o los dos factores de riesgo establecidos la cohorte francesa.

Otro propósito de estos criterios es evitar costes cuando la terapia no sea efectiva. Los estudios realizados determinan que el tratamiento con triple terapia es coste-efectivo tanto en pacientes tratados previamente como en los que no, calculándose para la opción más desfavorable 20.000 £/AVAC ganado^{15,16}. Otro estudio de la AEMPS con datos de ensayos clínicos establece que la terapia guiada por IL28B presenta un ratio coste-efectividad incremental más favorable que la triple terapia universal, manteniendo el tratamiento dentro de los rangos de coste-efectividad¹⁷.

La triple terapia contra la HCC ha demostrado mejorar los resultados a nivel de curación de la enfermedad y también ha demostrado ser coste-efectiva, a pesar de lo cual, determinadas autoridades y sociedades científicas han intentado posicionar a la triple terapia dentro del tratamiento de la HCC causada por virus de genotipo 1. Entre las guías disponibles podemos destacar la guía de la Asociación Europea de estudios del Hígado¹⁸ el consenso británico¹⁹, la de la Asociación Americana para el estudio de Enfermedades Hepáticas²⁰, las recomendaciones del departamento de veteranos estadounidense²¹ y la guía de la Asociación Canadiense de estudio del Hígado²². Presentan algunas diferencias entre ellas y con las recomendaciones de la AEMPS. Todas las guías, excepto las recomendaciones de veteranos del departamento estadounidense, establecen la triple terapia en pacientes con HCC mono infectados por virus de genotipo 1.

Del mismo modo, en todas ellas se recomienda una extensa evaluación preliminar de los pacientes en la que se incluye la determinación del polimorfismo de la IL28B, aunque no se establece ningún esquema de tratamiento en función del mismo, como ocurre en el caso de los criterios de la AEMPS. En cuanto a las recomendaciones de

tratamiento en el caso de pacientes trasplantados de hígado o coinfectados con VIH es con biterapia. Sólo la Asociación Americana y la Canadiense junto al consenso británico (pacientes VIH) consideran en algunos casos la triple terapia, en centros con experiencia y preferentemente incluyéndolos en ensayos clínicos.

En definitiva, ha existido un rápido posicionamiento de expertos y autoridades para promover un uso adecuado de esta efectiva terapia pero con gran incidencia de efectos adversos, manejo complicado y elevado impacto económico. Sin embargo, la falta de experiencia en el manejo del tratamiento y de resultados en pacientes en la práctica clínica habitual provoca diferencias en las guías clínicas y que en ellas queden temas sin profundizar como es el caso de los pacientes VIH y trasplantados hepáticos, así como el papel de la IL28B a la hora de establecer un tratamiento. En este sentido, los criterios establecidos por la AEMPS han posicionado de forma equivalente a boceprevir y telaprevir, aunque en el ensayo clínico pivotal de boceprevir en pacientes sin tratamiento previo con fibrosis grado 3 y 4²³ estaban menos representados que en el de telaprevir²⁴. Tampoco se reclutaron pacientes respondedores nulos en el ensayo de bocoprevir²⁵ y sí en el grupo de telaprevir²⁶. Con todo esto, los nuevos datos que provienen de la práctica clínica como los de la cohorte C020-CUPIC¹⁴ comentada anteriormente y otros como el de Coilly y colaboradores realizado en pacientes trasplantados en el que un 8% de los pacientes fallecieron debido a procesos infecciosos²⁷, deben ser tenidos en cuenta y analizados en profundidad para establecer el perfil de pacientes que más se beneficiarían de la triple terapia en términos de efectividad y seguridad.

Finalmente, independientemente de la revisión del cumplimiento de los criterios de tratamiento, los servicios de Farmacia Hospitalaria tienen una excelente oportunidad de integración en un equipo interdisciplinar y consolidando con el paciente toda la información sobre la posología del tratamiento, aconsejando pautas dietéticas y de manejo de efectos adversos. Así mismo, el farmacéutico puede representar un punto de control de la adherencia al tratamiento. Una adecuada atención farmacéutica a los pacientes con HCC tratados con triple terapia puede mejorar tanto los resultados en el paciente, como el impacto en el sistema.

Bibliografía

- Donald J, Reau N, editors. Hepatitis C Oxford American Infectious Disease Library. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2013.
- Xunta de Galicia; Consellería de Sanidad; División de Asistencia Sanitaria; Servicio Gallego de Salud. Guía de Práctica Clínica: Hepatitis C. Santiago de Compostela; 2009.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004; 39:1147-71.
- Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158:114-23.
- Fabris P, Carlotto A, Bianco TD, Malfatti F, Tramarin A, Miotti MA, et al. Therapy of chronic hepatitis C with PEG-IFN -2b plus ribavirin in patients with genotype 2 or 3: 16 versus 24 weeks, clinical outcome and direct cost analyses. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun [Epub ahead of print]
- Ficha técnica de Victrelis®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf
- Ficha técnica de Incivo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
- Informe de criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados. Informe de utilidad terapéutica UT/V1/28022012 de la AEMPS. Disponible en: http://aemps.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados_28-02-12.pdf
- Informe de criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica. Recomendaciones de uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas RU/V1/20032012. de la AEMPS. Disponible en: <http://aemps.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criterios-VHC-off-label.pdf>
- Resolución de la Secretaría Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud de declaración como MAISE de telaprevir y boceprevir y establecimiento de directrices y criterios clínicos de utilización en pacientes con hepatitis crónica C. Disponible en: http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/farmacia/pdf/maise_Telaprevir-RESOL_Maise_TELAPREVIR_Y_BOCEPREVIR.pdf
- Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127:113-7.
- Kakuda T, Leopold L, Nijs S, et al. Pharmacokinetic interaction between etravirine or rilpivirine and telaprevir in healthy volunteers: a randomised, two-way crossover trial. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 16-18, 2012, Barcelona. Abstract O_18.
- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, publicado el 20 de junio de 2009. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
- Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al; CUPIC Study Group. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS C020-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013; 59:434-41.
- Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance 253. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13718/58913/58913.pdf>
- Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance 252. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf>
- Blázquez-Pérez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of tripletherapy with protease inhibitors in treatment-naive hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics*. 2013; 31:919-31.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245-64.
- Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, Foster GR, et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012, Mar; 35:647-62.
- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guide-

- line by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54:1433-44.
21. Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, et al; Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program; National Hepatitis C Program Office. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol*. 2012 May; 107:669-89.
22. Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol*. 2012;26:359-75.
23. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 36:1195-206.
24. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:2405-16.
25. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364: 1207-17.
26. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417.
27. Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S, et al. Safety and Efficacy of Protease Inhibitors to Treat Hepatitis C After Liver Transplantation, a Multicenter Experience. *J Hepatol*. 2013 Aug 29. [Epub ahead of print].