



## **TESIS DOCTORAL**

Resultados de los inhibidores de la proteasa para la hepatitis C (telaprevir y boceprevir) en la práctica clínica.

**Pedro Gemio Zumalave**

Departamento de Terapéutica Médico-Quirúrgica

### **CONFORMIDAD DE LOS DIRECTORES**

Dr. Julio Benítez Rodríguez

Dr. Juan Francisco Rangel Mayoral





D. Julio Benítez Rodríguez, Catedrático Profesor Titular de la Universidad de Extremadura, y D. Juan Francisco Rangel Mayoral, Jefe de Servicio de la Unidad de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral presentada por D. Pedro Gemio Zumalave, titulada “RESULTADOS DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA PARA LA HEPATITIS C (TELAPREVIR Y BOCEPREVIR) EN LA PRÁCTICA CLÍNICA” ha sido realizada bajo nuestra dirección y consideramos que tiene el contenido y rigor científico para ser sometida al superior juicio del Tribunal que designe la Universidad de Extremadura para optar al grado de doctor.

Dr. Julio Benítez Rodríguez

Dr. Juan Francisco Rangel Mayoral



**A mis padres a quienes debo lo que soy.  
A Javier, quien me ayuda a seguir creciendo.**



## ABREVIATURAS:

AAD: Antivirales de acción directa

ADVP: Adictos a drogas por vía parenteral

AEMPS: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ARN: Acido ribonucleico

BOC: Boceprevir

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

IH: Insuficiencia Hepática

IMC: Índice de masa corporal

INR: Índice normalized ratio.

IP: Inhibidor de la proteasa

IPT: Informe de posicionamiento terapéutico

OMS: Organización Mundial de la Salud

RAH: Reacciones adversas hematológicas

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

RVR: Respuesta viral rápida

RVS: Respuesta viral sostenida

RVS 24: Respuesta viral sostenida a las 24 semanas

SES: Servicio Extremeño de Salud

TLP: Telaprevir

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana





## **RESUMEN:**

### **INTRODUCCIÓN:**

Los estudios observacionales pueden ayudar a conocer la efectividad de los medicamentos en la práctica clínica.

### **OBJETIVO:**

Analizar la eficacia y seguridad de los inhibidores de la proteasa (telaprevir y boceprevir) en los pacientes con hepatitis C tratados en el SES.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Estudio observacional descriptivo de los pacientes tratados en el SES entre Agosto de 2012 y Junio de 2014, finalizando el seguimiento en Noviembre de 2015.

Revisión de las historias clínicas, registros de dispensación de medicamentos y los resultados de laboratorios.

Análisis por intención de tratar mediante seguimiento a las 4,8,12, 24 semanas, finalización terapéutica y a las 24 semanas postratamiento.

### **RESULTADOS:**

Se incluyeron 103 pacientes 64% hombres. La edad media fue de  $52,8 \pm 8,5$  años. El 54,4% eran genotipo 1b, 36,9% genotipo 1a y 8,7% de genotipo 1 subtipo desconocido. El 72,8% de los pacientes tenían grado de fibrosis hepática > F2.

Un 63,2% de los pacientes tratados con telaprevir consiguieron respuestas virales sostenidas y 54,3% de los de boceprevir.

Se registraron leucopenias en el 18,4%, neutropenia en el 15,5% de los casos y anemia en el 6,8% todas de grado III/IV. Los abandonos registrados fueron del 9,7%, como motivos destacados la toxicodermia y retinitis severa.

### **CONCLUSIONES:**

La eficacia de telaprevir y boceprevir encontrada en condiciones reales es mayor a la de la biterapia, aunque inferior a los ensayos clínicos de ambos. Las reacciones adversas fueron más frecuentes y severas que en dichos ensayos clínicos.

**PALABRAS CLAVES:** Hepatitis C, inhibidores de la proteasa, eficacia, seguridad, telaprevir, boceprevir.

## **SUMMARY:**

### **INTRODUCTION:**

Observational studies might be useful to acknowledge the effectiveness of medications in clinical practice.

### **OBJECTIVE:**

Analyze the effectiveness and safety of protease inhibitors (telaprevir and boceprevir) in patients with hepatitis C treated at the SES.

### **MATERIAL AND METHODS:**

Observational descriptive study of patients treated in the SES between August 2012 and June 2014, ending the follow-up in November 2015.

Review of medical records, medicine dispensing records and laboratory results.

Intention-to-treat analysis by follow-up at 4, 8, 12, 24 weeks, therapeutic end and post-treatment after 24 weeks.

### **RESULTS:**

103 patients were included (64% male). The average age was  $52.8 \pm 8.5$  years. 54.4% were genotype 1b, 36.9% genotype 1a and 8.7% genotype 1 unknown subtype. 72.8% of the patients had grade of liver fibrosis > F2.

63.2% of patients treated with telaprevir and 54.3% treated with boceprevir patients achieved sustained viral responses.

Leukopenia appeared in 18.4% of cases, neutropenia in 15.5% and anemia in 6.8% of them, all grade III / IV. 9.7% dropouts were recorded, being toxicoderma and severe retinitis the main causes.

### **CONCLUSIONS:**

The effectiveness of telaprevir and boceprevir in actual conditions is greater than that proved by bitherapy; nevertheless, effectiveness of both protease inhibitors was lower in real conditions than in trial conditions. Adverse reactions were more frequent and severe in actual conditions.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS:

1.	INTRODUCCIÓN.....	17
1.1	El virus de la hepatitis C.....	17
1.2	Origen y epidemiología de la enfermedad.....	19
1.3	Fisiopatología de la enfermedad. ....	22
1.3.1	La infección aguda.....	22
1.3.2	Cronificación de la enfermedad.....	23
1.3.3	La cirrosis hepática.....	27
1.4	Farmacoterapia de la hepatitis C.....	32
1.4.1	Nuevos agentes directos contra la hepatitis C: telaprevir, boceprevir y la triple terapia. ...	36
1.4.2	Boceprevir (BOC) .....	37
1.4.3	Telaprevir (TLP).....	39
1.4.4	Seguridad de los nuevos antivirales de acción directa frente a la hepatitis C. ....	43
1.5	Estudios pragmáticos vs ensayos clínicos. ....	45
2	OBJETIVOS.....	49
3	MATERIAL Y MÉTODOS. ....	53
3.1	Variables recogidas.....	55
3.2	Criterios de selección de los pacientes. ....	57
3.3	Evaluación de la efectividad.....	60
3.4	Evaluación de la seguridad. ....	61
3.5	Tratamiento estadístico.....	63
4	RESULTADOS. ....	67
4.1	Datos basales. ....	67
4.2	Antecedentes clínicos y comorbilidades.....	71
4.3	Hábitos tóxicos.....	72
4.4	Experiencia previa a otros tratamientos para la hepatitis c. ....	73
4.5	Datos analíticos de seguimiento del tratamiento.....	74
4.5.1	Semana 4 de tratamiento. ....	74
4.5.2	Semana 8 de tratamiento. ....	75
4.5.3	Semana 12 de tratamiento. ....	76
4.5.4	Semana 24 de tratamiento. ....	77
4.6	Evolución en global de los datos analíticos.....	78
4.6.1	Hemoglobinemias y recuento de hematíes.....	78
4.6.2	Recuento de leucocitos y neutrófilos. ....	79

4.6.3	Recuento de plaquetas .....	80
4.6.4	Transaminasas séricas .....	80
<b>4.7</b>	<b>Resultados de efectividad. ....</b>	<b>82</b>
4.7.1	Efectividad según experiencia previa a otros tratamientos y RVR.....	83
4.7.2	Efectividad según polimorfismo ILB28B: .....	83
4.7.3	Efectividad según grado de fibrosis hepática. ....	84
<b>4.8</b>	<b>Reacciones adversas y severidad de las mismas.....</b>	<b>85</b>
4.8.1	Reacciones adversas y severidad de las mismas según fibrosis hepática.....	87
<b>5</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>91</b>
<b>5.1</b>	<b>Análisis de los datos basales. ....</b>	<b>91</b>
5.1.1	Comorbilidades.....	93
5.1.2	Hábitos tóxicos. ....	94
5.1.3	Experiencia previa a otros tratamientos.....	95
<b>5.2</b>	<b>Efectividad de la triple terapia. ....</b>	<b>96</b>
<b>5.3</b>	<b>Evaluación de la seguridad de la triple terapia.....</b>	<b>98</b>
<b>5.4</b>	<b>Limitaciones del estudio.....</b>	<b>101</b>
<b>5.5</b>	<b>Telaprevir y boceprevir como los pioneros en el cambio de la terapéutica de la hepatitis C. Coste efectividad de los tratamientos para la hepatitis C y el reto para la administración sanitaria.....</b>	<b>102</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES GENERALES.....</b>	<b>107</b>
<b>7</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>111</b>

## ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1. 1 Fibroscan, grado de fibrosis y estado del hígado. ....	27
Tabla 1. 2 Clasificación Child-Pugh de la insuficiencia hepática. ....	27
Tabla 1. 3 Probabilidad de supervivencia según puntuación Child- Pugh. ....	28
Tabla 1. 4 Pautas posológicas de la biterapia para la hepatitis C. ....	33
Tabla 1. 5 Definiciones de respuesta virológica. ....	35
Tabla 1. 6 Pauta posológica y reglas de parada de boceprevir. ....	39
Tabla 1. 7 Pauta posológica y reglas de parada de telaprevir. ....	43
Tabla 3. 1 Resultados de Fibroscan® y clasificación del grado de fibrosis. ....	55
Tabla 3. 2 Reglas de suspensión del tratamiento con inhibidores de la proteasa. ....	60
Tabla 3. 3 Grado de toxicidad hematológica según la OMS. ....	61
Tabla 4. 1 Datos basales. ....	68
Tabla 4. 2 Resultado del polimorfismo IL28B. ....	69
Tabla 4. 3 Datos basales analíticos. ....	70
Tabla 4. 4 Comorbilidades. ....	72
Tabla 4. 5 Hábitos tóxicos. ....	73
Tabla 4. 6 Experiencia previa a otros tratamientos. ....	73
Tabla 4. 7 Datos analíticos de seguimiento a las 4 semanas. ....	74
Tabla 4. 8 Datos analíticos de seguimiento a las 8 semanas. ....	75
Tabla 4. 9 Datos analíticos de seguimiento a las 12 semanas. ....	76
Tabla 4. 10 Datos analíticos de seguimiento a las 24 semanas. ....	77
Tabla 4. 11 Efectividad global de los tratamientos. ....	82
Tabla 4. 12 Efectividad según experiencia a biterapia y obtención de RVR. ...	83
Tabla 4. 13 Efectividad según polimorfismo IL28B. ....	84
Tabla 4. 14 Efectividad según fibrosis hepática basal. ....	84
Tabla 4. 15 Reacciones adversas registradas. ....	86
Tabla 4. 16 Reacciones adversas y severidad según fibrosis hepática. ....	87

## ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1. 1 Estructura genómica del virus de la hepatitis C. ....	18
Figura 1. 2 Prevalencia de Hepatitis C según OMS en 2005. ....	20
Figura 1. 3 Histología en coloración tricrómica de Masson tejido hepático normal vs cirrótico. ....	25
Figura 1. 4 Diseño del estudio ADVANCE. ....	40
Figura 1. 5 Diseño del estudio ILLUMINATE.....	41
Figura 1. 6 Diseño del ensayo clínico REALICE. ....	42
Figura 4. 1 Hemoglobinemias durante el seguimiento (g/dl) .....	78
Figura 4. 2 Recuento de hematíes durante el seguimiento ( $10^6/\text{mm}^3$ ) .....	78
Figura 4. 3 Recuento de leucocitos durante el seguimiento ( $10^3/\text{mm}^3$ ) .....	79
Figura 4. 4 Recuento de neutrófilos durante el seguimiento ( $10^3/\text{mm}^3$ ) .....	79
Figura 4. 5 Recuento de plaquetas durante el seguimiento ( $10^3/\text{mm}^3$ ) .....	80
Figura 4. 6 Niveles séricos de GPT durante el seguimiento (UI/ml) .....	80
Figura 4. 7 Niveles séricos de GOT durante el seguimiento (UI/ml).....	81
Figura 4. 8 Niveles séricos de GGT durante el seguimiento (UI/ml).....	81
Figura 5. 1 Evolución de los resultados en la farmacoterapéutica de la hepatitis C. .	102

# INTRODUCCIÓN





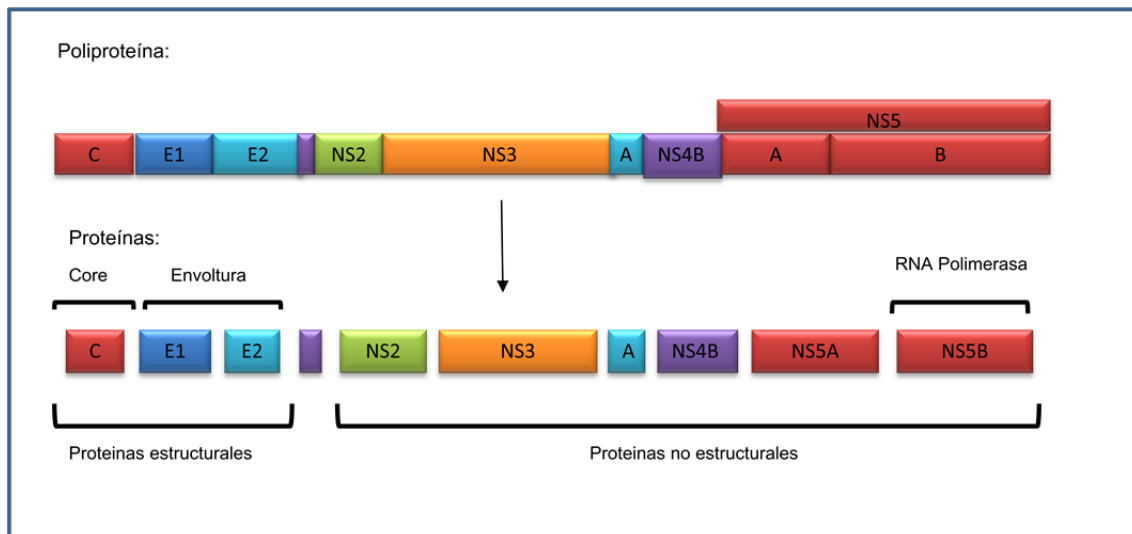
# 1.INTRODUCCIÓN.

## 1.1 El virus de la hepatitis C.

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa producida por el virus C (VHC) que afecta principalmente al hígado. Este virus es pequeño (30 a 38nm), con envoltura y una sola cadena de ARN (+). Taxonómicamente pertenece a la familia Flaviviridae. El VHC tiene como células dianas hospedadoras los hepatocitos, los linfocitos B y las células reticuloendoteliales.

Estructuralmente su genoma consta de las siguientes partes:

- Región 5'UTR, que es la región más estable de todos los aislados virales conocidos.
- Región de lectura abierta, que comprende casi todo el genoma y podría codificar una poliproteína de 3010 aminoácidos a partir de la cual se escinden las proteínas individuales por medio de proteasas codificadas por el huésped y por el propio virus. Las proteínas estructurales y no estructurales son procesadas a partir de esta poliproteína.
- Core o proteína básica de la nucleocápside vírica que dará lugar al core del VHC.
- Región estructural E"/NS1, con un dominio hipervariable con alto grado de heterogeneidad en la secuencia.
- Región no estructural NS2, NS3, NS4, NS4B, NS5A y NS5B.
- Región 3'UTR no codificante.

**Figura 1. 1 Estructura genómica del virus de la hepatitis C.**

Se trata de un virus con una marcada variabilidad genética. El grado de variabilidad no es homogéneo a lo largo de todo su genoma, no todas las regiones tienen la misma capacidad de mutar. Las regiones más conservadas del genoma son las no codificantes. Dentro de la región de lectura abierta los genes más conservados son los que codifican para proteínas del core, NS3 y NS4, mientras que las zonas más heterogéneas son las que codifican para la envoltura (E1 y E2/NS1) y para las proteínas no estructurales (NS2, NS5).

La heterogeneidad genética es una de las características biológicas más relevantes del VHC. Dicha heterogeneidad genética que presenta puede ser intragenoma, dando lugar a las cuasiespecies víricas, e intergenómica, que da lugar a los genotipos y subtipos<sup>(1)</sup>. Se identifican 6 genotipos principales denominados del 1-6 y los subtipos que son más de 100 determinados con las letras de la “a” a la “k”.

Durante su ciclo replicativo, el VHC no tiene una fase nuclear y no se integra en el genoma de la célula hospedadora. La replicación viral, ocurre en el citoplasma, es extremadamente activa y se estima que se producen de  $10,6 \log_{10}$  a  $13,0 \log_{10}$  de partículas virales cada día.

Esta replicación activa sobre todo en los hepatocitos es la responsable de un proceso inflamatorio crónico que puede desembocar en la total disfuncionalidad del hígado.

El ARN del VHC se ha detectado en la mayoría de los líquidos corporales, pero es en la sangre donde se encuentra con mayor regularidad y en más altos niveles, siendo el único fluido con alta capacidad infecciosa.

## 1.2 Origen y epidemiología de la enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha llegado a estimar que aproximadamente el 3% de la población se podían encontrar infectada por el VHC y cada año se informaban de más de un millón de casos nuevos<sup>(2)</sup>. Sin embargo más recientemente existen estudios de la prevalencia global de esta enfermedad que estiman que menos personas están infectadas por este virus que las que anteriormente se habían previsto. En 2013 una revisión sistemática calculó que aproximadamente 184 millones de personas habían tenido algún contacto con el VHC (tenían presencia de anticuerpos frente al virus)<sup>(3)</sup> De esta cifra entre 130-150 millones podrían haber cronificado esta infección.

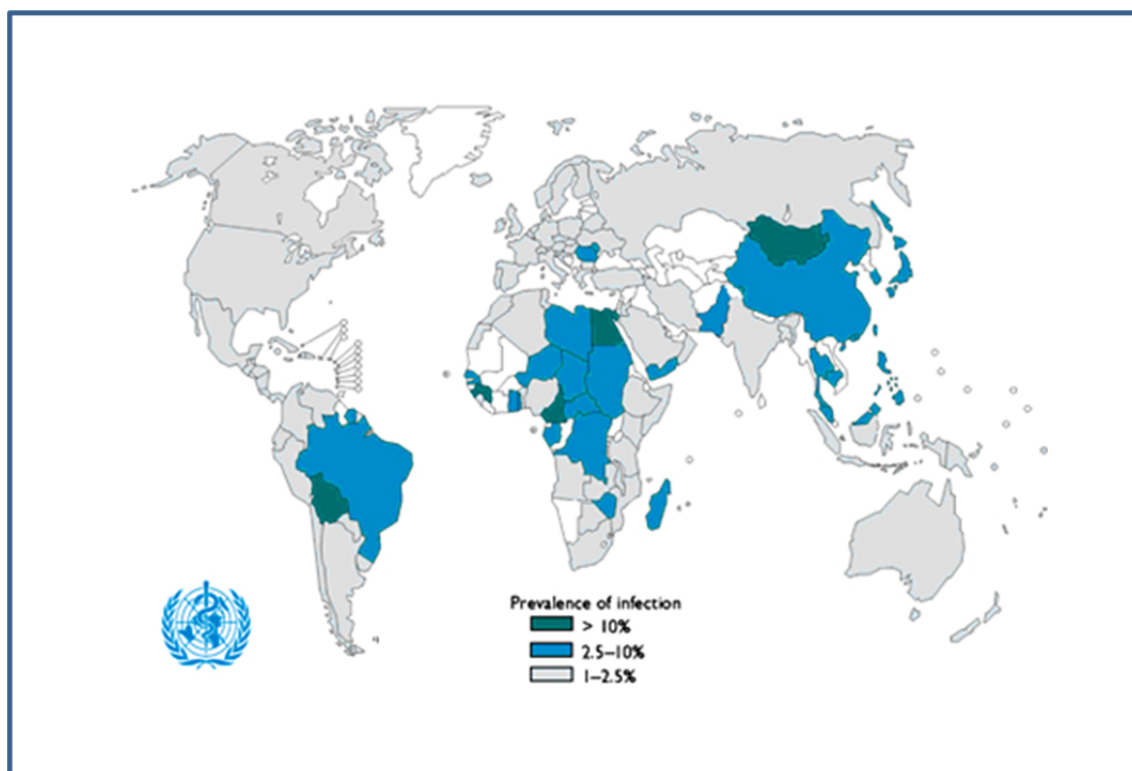
Otra revisión que excluyó datos de estudios más antiguos estimaba que 115 millones de personas tenían anticuerpos para el virus y 80 millones habían desarrollado la enfermedad de un modo crónico<sup>(4)</sup>

Estas diferentes estimaciones pueden explicarse por la mejora en los test diagnósticos realizadas a lo largo del tiempo que han resultado en una menor tasa de falsos positivos y por supuesto por una disminución en la incidencia de la enfermedad como resultado de su mayor conocimiento y la mejora en las políticas de prevención.

El origen de la enfermedad es desconocido, sin embargo la realización de estudios filodinámicos y filogeográficos virales sugieren que la localización primera de este virus se puede encontrar en el oeste africano o sudeste asiático<sup>(5)</sup>. Se cree que su expansión comenzó alrededor del año 1900 y continuó de manera estable hasta los finales de los años 80.

La propagación de la enfermedad guarda una estrecha relación con las vías de transmisión, siendo la percutánea la principal de todas. Así en el siglo XX la generalización del uso de medicamentos parenterales, el abuso de drogas ilícitas por esta misma vía, junto con los nuevos patrones de transporte de personas asociados al desarrollo tecnológico, son los principales responsables de su rápida extensión. A nivel mundial la prevalencia de la enfermedad sigue diferente distribución siendo las zonas más afectadas los países asiáticos y del norte de África destacando principalmente Egipto<sup>(2)</sup>.

**Figura 1. 2 Prevalencia de Hepatitis C según OMS en 2005.**



En la distribución global según genotipos, destacar que los 1, 2 y 3 son los de mayor distribución a nivel mundial, aunque la prevalencia varía en cada región geográfica. Los subtipos 1a y 1b son los más habituales en Estados Unidos y Europa. En Japón corresponde al subtipo 1b la mayor parte de las infecciones. Los subtipos 2a y 2b son comunes en Norteamérica, Europa y Japón, mientras que el subtipo 2c se encuentra con mayor frecuencia en el norte de Italia.

El genotipo 3a es mucho más habitual en las personas adictas a drogas ilícitas parenterales situadas en Europa y Estados Unidos.

El genotipo 4 tiene mayor prevalencia en el norte de África y en el Medio Oriente. Finalmente, los genotipos 5 y 6 se encuentran en Sudáfrica y en Hong Kong, respectivamente. En Latinoamérica el genotipo 1 (indistintamente a o b) es el que se aísla con mayor frecuencia.

En nuestro país, no existen muchos estudios dirigidos específicamente a determinar la frecuencia de la infección en la población general. A partir de estimaciones indirectas en donantes de sangre o de órganos, o de estudios específicos, se puede asumir una prevalencia entre el 1,6% y el 2,6% lo que permite calcular que en España debe de haber entre 600.000 y 800.000 personas infectadas<sup>(6)</sup>.

Se considera que las transfusiones pueden ser responsables de menos del 2% de los pacientes infectados en la actualidad, aunque éste es un factor de riesgo en claro descenso a partir del momento en que se intensificaron los cribados y controles en las donaciones de hemoderivados. Por el contrario, el uso de drogas por vía parenteral sigue siendo un factor de riesgo importante siendo responsable de hasta un 40% de las transmisiones. Los pinchazos accidentales (agujas no desechables, personal sanitario, tatuajes...etc.) son responsables del 2-4% de los casos actuales. También es posible la transmisión no percutánea, pero es claramente menos eficiente. Se estima que la vía sexual (en sentido amplio) podría ser responsable de un 5%, si bien es difícil deslindar el efecto concreto atribuible a las prácticas sexuales de otros factores, como la convivencia o el compartir objetos que hayan podido estar en contacto con la sangre. El contagio madre-hijo es otra vía posible, cuyo efecto sobre la prevalencia podría estimarse en un 5%, si bien existen factores de riesgo añadidos.

En nuestro país existen dos picos de prevalencia: el primero situado en los sujetos nacidos entre 1956 y 1971 que podría estar relacionado con el uso de drogas por vía parenteral en la década de los 80 y un segundo pico en aquellos nacidos antes de 1946, relacionado con el uso de jeringuillas de vidrio o transfusiones sanguíneas, antes de establecerse el cribado sistemático del virus en sangre<sup>(7)</sup>

Actualmente la incidencia de la enfermedad se estima en 2.800 nuevos casos al año<sup>(8)</sup>. De estas infecciones más del 80% corresponden a la transmisión por los usuarios de drogas por vía parenteral. En todo el estado se calculan que existen aproximadamente 16.500 de usuarios de drogas por vía parenteral de los cuales más del 50% poseen anticuerpos frente al virus C<sup>(9)</sup>.

Otro foco reciente de crecimiento de esta epidemia es el de hombres que tiene sexo con otros hombres coinfectados con VIH, cuya prevalencia paso del 0,8% en 2006 al 14% en 2013.

## 1.3 Fisiopatología de la enfermedad.

### 1.3.1 La infección aguda.

La infección por este virus en general suele pasar inadvertida siendo asintomática en sus inicios en la mayor parte de las veces. El diagnóstico de la fase aguda de la enfermedad (hepatitis aguda) es habitualmente ignorado y puede confundirse fácilmente con otras enfermedades banales. Se distinguen diferentes fases en el proceso clínico agudo:

1. **Periodo de incubación:** es el tiempo que transcurre entre la exposición al virus y la aparición de síntomas. Comprende entre 7-8 semanas, pero el intervalo puede variar ampliamente, con un rango de 2 a 26 semanas. Este período es clínicamente silente.
2. **Periodo prodrómico:** aparecen diferentes síntomas inespecíficos, sin evidencia de ictericia. De mayor a menor frecuencia estaríamos hablando de cansancio, astenia, intolerancia a las grasas, náuseas, vómitos, molestias en hipocondrio derecho, dolor abdominal y ocasionalmente diarrea. Este período suele durar 3-5 días, pero puede prolongarse varias semanas o, incluso, puede no estar presente

3. **Periodo de enfermedad:** aparece la ictericia aunque en este momento el paciente suele encontrarse clínicamente mejor, a pesar de continuar con astenia. La duración e intensidad de la ictericia, que se presenta en menos del 25% de los pacientes, son variables. Habitualmente suele durar de 2 a 6 semanas.
4. **Convalecencia:** desaparece la ictericia y se produce una recuperación de la sintomatología del paciente. Su duración es variable y en la exploración física se presenta hepatomegalia moderada y en un porcentaje variable de paciente puede presentarse esplenomegalia<sup>(10)</sup>

Destacar que toda esta sintomatología es común a la encontrada por hepatitis causadas por otros virus (A o B). Parte de los pacientes son capaces de pasar esta infección y resolverla de manera autónoma sin necesidad de tratamiento alguno (lo que se conoce como aclaramiento espontáneo). No se conoce con exactitud qué proporción de pacientes consiguen curarse, los porcentajes más aceptados se sitúan entre el 15% y el 40%. Existen algunos factores determinantes que pueden influir en la respuesta aguda a la infección como son el sexo, la raza, predisposición genética del paciente, presentación o no de ictericia, inmunosupresión (tanto farmacológica como adquirida), o incluso coinfecciones con otros virus hepatotropos o no (por ej. VIH)<sup>(11)</sup> El fallo hepático como consecuencia de la infección aguda no es habitual.

### 1.3.2 Cronificación de la enfermedad.

La mayor parte de los pacientes que han estado en contacto con el VHC no consiguen deshacerse de esta infección y pasan a la siguiente etapa de cronificación de la enfermedad.

En general el desarrollo de esta patología es muy lento y se caracteriza por en la gran mayoría de los casos no presentar ninguna sintomatología.

Es muy común que una gran parte de los pacientes no sean diagnosticados hasta etapas muy tardías de la enfermedad, en la cual ya están presentes una serie de complicaciones más graves. Normalmente esta enfermedad suele ser diagnosticada como resultado de controles rutinarios, como pueden ser los laborales, o los efectuados a los donantes de sangre.

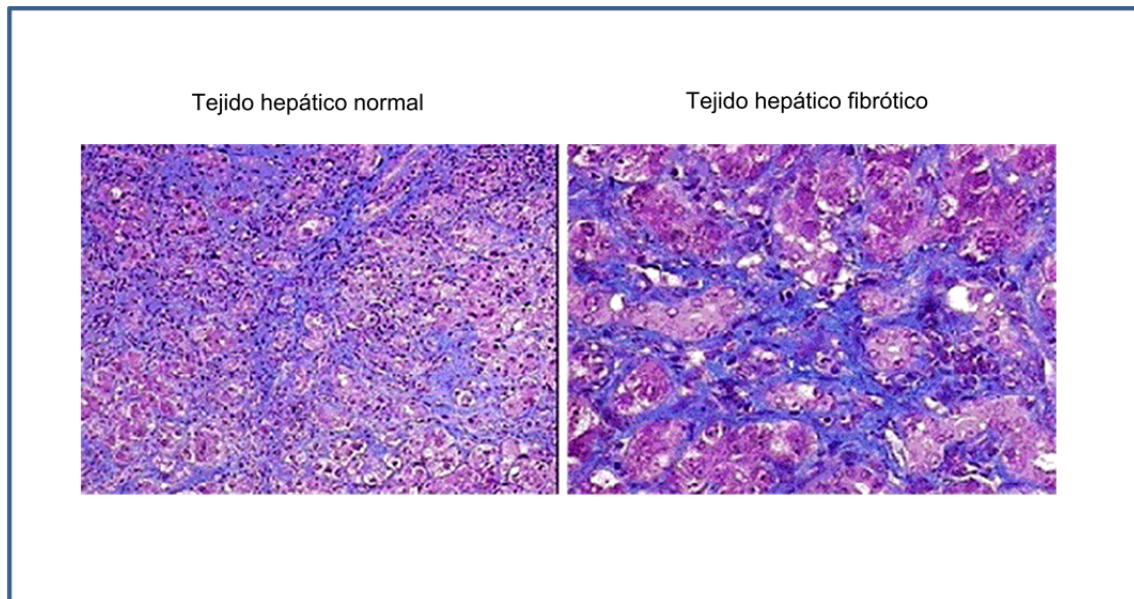
En la fase crónica el VHC de manera silente continúa replicándose en el interior de los hepatocitos y causando un daño celular progresivo, lo que conlleva al hígado a un estado de inflamación persistente que puede desembocar en cirrosis hepática en el 10-20% de los pacientes alrededor de los 20-30 años de haber contraído la enfermedad<sup>(12)</sup>. El daño producido en el hígado por este virus es consecuencia del exceso de tejido cicatricial existente como resultados del intento de reparar el gran proceso citolítico sufrido.

Así entre las etapas de este proceso distinguimos en un primer lugar una fuerte activación del sistema inmunológico con el fin de poner fin a la infección y procurar la reparación del órgano. Seguidamente la muerte celular de los hepatocitos estimula la liberación de citocinas, factores de crecimiento y otras sustancias químicas por parte de las células inmunitarias. Estos mensajeros químicos activan el funcionamiento de un tipo de células ubicado en los sinusoides (vasos intrahepáticos por donde circula la sangre) llamadas hepatocitos estrellados, unas células de apoyo situadas en el hígado, que junto con otros tipos celulares, comienzan a producir colágeno, glicoproteínas (tales como la fibronectina, proteoglicanos..., etc.) Todas estas sustancias tienden a reparar, al igual que sucede con las heridas de la piel, los sectores dañados.

La acumulación de todas estas sustancias conlleva la creación de un tejido cicatricial no funcional. Además se produce una alteración en el normal equilibrio entre la degradación y síntesis del tejido matricial. Todo ello desemboca a la aparición de fibrosis hepática, es decir, una acumulación a un ritmo más rápido del que puede ser degradado y eliminado de este tejido afuncional en el hígado. Finalmente si no se pone fin a esta cascada de eventos el hígado acaba en un estado de cirrosis.



**Figura 1. 3 Histología en coloración tricrómica de Masson tejido hepático normal vs cirrótico.**



Que este proceso sea más rápido o más lento va depender de una serie de factores, entre los más conocidos se encuentran<sup>(13, 14)</sup>:

- La **edad**: a mayor edad mayor velocidad en la progresión de la enfermedad. Pacientes con edades cercanas a los 70 años presentan avances en el daño hepático de hasta 300 veces más rápido comparado con aquellos de edades cercanas a la treintena.
- **Sexo**: siendo el masculino el que está relacionado con un mayor desarrollo de fibrosis, de hasta 10 veces más.
- **Ingesta de alcohol**: cantidades consumidas por encima de los 50 g por día se han relacionado con una mayor velocidad en la fibrogénesis.
- **Obesidad**: la obesidad se relaciona con una mayor esteatosis hepática (hígado graso) y ésta a su vez con una mayor predisposición a la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VHC.

- **Resistencia a la insulina y Diabetes tipo II.**
- **Coinfección con otros virus hepatotropos:** la coexistencia de diferentes virus de la hepatitis suele ser común, sobretodo en pacientes cuya vía de infección ha sido debida al consumo de drogas administradas por vía parenteral. Es indudable que la acción de estos virus con respecto al hígado es sinérgica y responsable de que los pacientes coinfectados progresen de manera más rápida que aquellos con un sólo virus a estados de fibrosis avanzada hepática.

**Coinfección con VIH:** al igual que ocurre con los virus hepatotropos el VIH comparte vía de transmisión con el VHC. Se estima una prevalencia de coinfectados VIH-VHC entre el 72-92% en pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), en el caso de hombres que tienen relaciones con hombre 1-12% y en heterosexuales 9-27%.

La presencia del VIH tiene efectos negativos en la evolución de la enfermedad hepática. Además los pacientes coinfectados responden de peor manera al tratamiento frente al VHC<sup>(15)</sup>.

- **Inmunosupresión o inmunodeficiencia:** pacientes con cualquier tipo de disfunción inmunológica que les haga menos propensos a una adecuada defensa frente a las infecciones. También se incluirían en este apartado aquellos tratados con medicamentos inmunosupresores (ej. corticoides, agentes biológicos anti-tnf...etc)
- **Predisposición genética del paciente:** en este apartado el polimorfismo IL28B juega un papel importante, los alelos CC presentan menor evolución que los TT o CT. Al igual que en el tratamiento este polimorfismo tiene un gran papel que se describirá posteriormente.

La fibrosis hepática puede ser medida mediante biopsia y posterior análisis anatomopatológico o bien mediante la realización de una prueba diagnóstica no invasiva basada en la ultrasonografía, como es la elastografía hepática o fibroscan®.

En esta técnica se mide la rigidez hepática en unidades de presión o kilopascales. En función del resultado de estas pruebas se clasifica el estado del hígado de los pacientes:

**Tabla 1. 1 Fibroscan, grado de fibrosis y estado del hígado.**

Grado de Fibrosis	Resultado Fibroscan	Estadío de la enfermedad
F0	No fibrosis	Hígado normal
F0-F1	< 7.6 kPa	Hígado normal
F2	7.7-9.4 kPa	Fibrosis ligera
F3	9.5-14 kPa	Fibrosis severa
F4	>14 kPa	Estado cicatricial severo. (Cirrosis)

### 1.3.3 La cirrosis hepática.

En caso de no ser tratados, los pacientes con esta enfermedad evolucionan a cirrosis hepáticas. La cirrosis hepática es un estado en el cual el hígado es incapaz de ejercer sus funciones fisiológicas de un modo normal, lo que se denomina insuficiencia hepática (IH).

Existen diferentes escalas o modos de medir el grado de IH que tiene un paciente, siendo la más aceptada la denominada Child Pugh. Esta escala utiliza cinco criterios clínicos (presencia de ascitis, encefalopatía, bilirrubinemia y tiempo de protrombina o INR) a los cuales según el grado de avance de la enfermedad se le estima una puntuación.

**Tabla 1. 2 Clasificación Child-Pugh de la insuficiencia hepática.**

Puntuación	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4
Albúmina (g/l)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Bilirrubina (mg/dl) (En enf. cenestésica)	>2 (<4)	2-3 (4-10)	>3 (>10)
T. Protrombina % o INR	>50  <1.7	30-50  1.8-2.3	<30  >2.3

Con la puntuación final consecuencia de sumar estas puntuaciones se consigue clasificar a los enfermos en tres etapas de IH (de menor a mayor gravedad A, B y C) Según el escalón en el cual se encuentra un paciente se puede determinar el pronóstico aproximado de la enfermedad hepática del paciente.

**Tabla 1. 3 Probabilidad de supervivencia según puntuación Child- Pugh.**

Puntos	Clase	Supervivencia 1 año	Supervivencia 2 años
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

La cirrosis hepática a su vez puede diferenciarse en dos estados diferentes, el inicial denominado **cirrosis compensada** que se caracteriza por un hígado con un grado de fibrosis avanzado pero que no presenta una sintomatología muy marcada. En dicho estado se puede tener una gran proporción del hígado afectado y tan sólo detectarse un aumento de las transaminasas en un análisis de sangre. En esta fase puede haber un gran número de pacientes sin diagnosticar, además el pronóstico de la cirrosis compensada comprende una supervivencia parecida a la de la población general.

La segunda fase más avanzada corresponde a la **cirrosis descompensada** y es en esta etapa en la que se suele acompañar la mayor parte de la sintomatología asociada a la disfunción de este órgano.

Las complicaciones más habituales en esta fase de la enfermedad son las siguientes:

- **Hipertensión portal:** debido al gran aumento de la rigidez del hígado la sangre no fluye con normalidad por este órgano, lo que provoca un aumento de la presión sanguínea de la vena porta, con la consiguiente desviación del flujo sanguíneo a otros vasos.

Además el hígado en estado cirrótico padece una disfunción endotelial que se traduce en la producción de factores vasoconstrictores como pueden ser el tromboxano A<sub>2</sub>, la endotelina y el sistema renina-angiotensina, lo cual se traduce en una mayor hipertensión portal. La hipertensión portal junto a la insuficiencia hepática es la principal causa de las complicaciones graves asociadas a una cirrosis descompensada, entre las que se encuentran:

- **Ascitis y síndrome hepatorenal.** A medida que se agrava el trastorno hemodinámico explicado anteriormente, el aumento de la producción de sustancias vasoconstrictoras, puede provocar una intensa vasoconstricción arteriolar en el riñón, descenso del filtrado glomerular y fallo prerrenal. El fallo renal, una menor síntesis de albúmina debida a la insuficiencia hepática junto con la hipertensión portal, acarrearán la acumulación de líquido en el espacio peritoneal, produciendo la ascitis.
- **Varices gástricas y esofágicas.** El incremento de la presión portal y los fenómenos de angiogénesis asociados, promueven la apertura de vías sanguíneas colaterales y la formación de varices esofagogástrica, las cuales desvían una parte del flujo sanguíneo hacia la vena cava. Globalmente, la presencia en un enfermo con cirrosis hepática se estima en un 50%, sin embargo esta proporción puede llegar hasta el 85% en aquellos con estadios Child Pugh C<sup>(16)</sup>. Las varices son extremadamente sensibles pudiendo romperse y provocar graves hemorragias, de hecho ésta es la segunda causa de mortalidad, después del hepatocarcinoma, en los pacientes con cirrosis avanzada por hepatitis C<sup>(14)</sup>

- **Peritonitis bacteriana y otras infecciones.** Las infecciones bacterianas son muy comunes en el paciente cirrótico. Además la mortalidad en pacientes cirróticos que desarrollan infecciones bacterianas es alta.

Las causas de esta predisposición a infecciones se explican por alteraciones en el sistema inmunológico, sobrecrecimiento bacteriano intestinal junto con un aumento de la permeabilidad intestinal, lo cual favorece la traslocación bacteriana. El aumento de la permeabilidad intestinal se debe a alteraciones estructurales del intestino, principalmente congestión vascular, edema, aumento de los espacios intracelulares e inflamación. Finalmente en el paciente con cirrosis se han descrito diversas alteraciones inmunes tanto a nivel local (intestinal) como sistémico que apoyan a todas estas complicaciones. Hay que recordar que la principal defensa frente a las infecciones hematógenas es el sistema reticuloendotelial, localizado en el hígado y encargado de eliminar las bacterias y sus productos. También se ha descrito una reducción en la actividad bactericida de las células fagocíticas, de la capacidad de opsonización y de los niveles de complemento.

- **Encefalopatía hepática.** En fases avanzadas de la cirrosis hepática se suele presentar una disfunción cerebral acompañada de síntomas neuropsiquiátricos. Se explica por la incapacidad del hígado de neutralizar una gran parte de toxinas (principalmente amonio) procedentes de la vena porta, las cuales acaban incorporándose al torrente sanguíneo general.

Como consecuencia se puede producir edema cerebral y encefalopatía.

- **Manifestaciones extrahepáticas.** La infección por VHC además se relaciona con otras patologías extrahepáticas severas como por ejemplo las alteraciones hematológicas.

Teniendo en cuenta que casi todos los factores de coagulación (a excepción del VIII) son producidos por el hígado, es lógico pensar que los pacientes cirróticos sufrirán problemas relacionados con la hemostasia.

El riesgo de hemorragia es valorable sobre todo en aquellos con trombocitopenia severa.

Por el contrario han sido descritos en pacientes con cirrosis una alta proporción de **fenómenos tromboembólicos** (los principales anticoagulantes endógenos son también producidos por el hígado, como por ej. proteína C, proteína S y antitrombina III)

El marcado hiperesplenismo de estos pacientes también se relaciona con la presencia de **anemia, leucopenia o trombopenia**. Las pérdidas sanguíneas intestinales además contribuyen al cuadro de anemia.

Además alrededor del 15-35% de los pacientes tienen crioglobulinas circulantes. Estas proteínas anómalas (concretamente inmunoglobulinas séricas), tienen la propiedad de precipitar de forma reversible cuando el suero es enfriado por debajo de los 37 °C.

El acúmulo de estas proteínas está relacionado con el aumento de la viscosidad de la sangre y todo tipo de patologías asociadas a su depósito en diferentes órganos o tejidos humanos como por ejemplo las **vasculitis** sistémicas que afectan a vasos predominantemente de pequeño calibre. Los órganos más frecuentemente afectados, tanto inicialmente como de forma acumulativa, son la piel, las articulaciones, el riñón y el sistema nervioso periférico.

El riesgo de padecer neoplasias hematológicas como son los linfomas no Hodking de linfocitos B está aumentado, se cree que por la sobreestimulación producida por el propio virus en las células linfocíticas de clase B.

Por último esta enfermedad también parece influir en el metabolismo haciendo que los pacientes sean más propensos a sufrir diabetes tipo II, resistencia a la acción de la insulina, alteraciones lipídicas y como consecuencia de todo ello, un mayor riesgo cardiovascular.

- **Hepatocarcinoma:**

El VHC y el hepatocarcinoma están fuertemente relacionados a causa del grado de inflamación y necrosis hepática.

El rápido recambio celular y la inflamación persistente provocada por el virus facilita la proliferación de hepatocitos pobremente diferenciados, el desarrollo de nódulos displásicos y finalmente el hepatocarcinoma<sup>(17)</sup>

Esta neoplasia es la primera causa de muerte en los pacientes cirróticos por VHC.

## 1.4 Farmacoterapia de la hepatitis C.

La terapia frente al VHC ha visto en los últimos años una gran revolución que ha supuesto un cambio en el pronóstico de la enfermedad. Antes del año 2011 el tratamiento estándar para combatir a este virus consistía en la combinación entre interferón  $\alpha$  y ribavirina, lo que se conocía como “biterapia”. La duración de dicho tratamiento era variable en función del genotipo viral y las condiciones previas del paciente. Este espacio de tiempo podía comprender entre las 24 y 72 semanas, siendo lo más usual las 48 semanas para el genotipo 1. En el caso de los genotipos 2 y 3 dicho plazo comprendía desde las 24 semanas, hasta las 48.

El mecanismo de acción del interferón no es del todo bien conocido sin embargo se sabe que posee actividad inmunoestimuladora y antiviral.

En un primer lugar los medicamentos basados en interferón  $\alpha$ , tenían pautas de administración muy complejas de seguir, así como altas tasas de fenómenos adversos asociados a su administración.



Posteriormente gracias a su pegilación, es decir conjugación de la molécula original mediante un enlace covalente a otra molécula de polietilenglicol, se consiguió cambiar las propiedades de la molécula inicial, mejorando su solubilidad, disminuyendo su capacidad para ocasionar reacciones alérgicas y haciendo posible una menor frecuencia de administración sin pérdida de eficacia<sup>(18, 19)</sup>

Aún con todo ello, este tratamiento no sólo contemplaba una incidencia alta de reacciones adversas (RAM) que dificultaban su seguimiento, sino que además tenía tasas de éxito, definidas como respuesta viral sostenida a las 24 semanas post-tratamiento (RVS 24) que tan sólo llegaban a entre el 42-52 % de los pacientes infectados con genotipo 1 y el 67-84 % de pacientes infectados con genotipos 2 y 3.

**Tabla 1. 4 Pautas posológicas de la biterapia para la hepatitis C.**

Fármaco	Posología	Duración
<b>GENOTIPO 1-4</b>		
Peg-IFN $\alpha$ 2a	180 $\mu$ gr / Semanas	48 semanas <sup>1</sup>
Peg-IFN $\alpha$ 2b	1.5 $\mu$ gr /kg Semanal	48 semanas <sup>1</sup>
RBV	10.5-15 mg/kg peso (800-1200 mg diarios)	48 semanas <sup>1</sup>
<b>GENOTIPO 2-3</b>		
Peg-IFN $\alpha$ 2a	180 $\mu$ gr / Sem	24 semanas <sup>2</sup>
Peg-IFN $\alpha$ 2b	1.5 $\mu$ gr /kg Semanal	24 semanas <sup>2</sup>
RBV	10.5-15 mg/kg peso (800-1200 mg diarios)	24 semanas <sup>2</sup>

1. Posibilidad de acortar tratamiento a 24 semanas si negativiza en semana 4 y carga viral basal menor de 400.000 copias/ml o alargar tratamiento a 72 semanas en pacientes respondedores lentos.

2. Posibilidad de alargar tratamiento a 48 semanas si el paciente es respondedor lento.

Entre las RAMs más relevantes debidas al interferón destacar las hematológicas como plaquetopenia y leucopenia. La frecuencia e intensidad de las mismas es mayor en pacientes con cirrosis hepática descompensada, lo que imposibilita en la mayor parte de los casos el tratamiento de los enfermos en estadios de la enfermedad más avanzados.

Otras RAMs también frecuentes son las relacionadas con trastornos de tipo ansioso-depresivo e insomnio, depresión, inestabilidad emocional, dolor de cabeza, mialgia, artralgia, pirexia, escalofríos (síndrome pseudogripal), dolor abdominal, alopecia, pérdida de apetito fatiga, astenia, alteraciones tiroideas y reacciones en el punto de inyección<sup>(20)</sup>

Para contrarrestar estas RAMs en el caso de la neutropenia se recomiendan bajadas de dosis del interferón pegilado o incluso introducir en el tratamiento factores estimuladores de colonias. Para el síndrome pseudogripal se recomienda tomar paracetamol previo a la administración del interferón.

En el caso del insomnio y la depresión benzodiazepinas de acción corta e inhibidores de la recaptación serotonina respectivamente, pueden paliar y ayudar a sobrellevar estos problemas.

Para la ribavirina las RAMs más significativas y por orden de importancia son: **anemia** (incluso puede condicionar reducciones de dosis), alteraciones dermatológicas (sequedad y picor de piel), disgeusia (mal sabor de boca), insomnio, irritabilidad y depresión.

La clasificación de la respuesta clínica al tratamiento se hace en base a los tiempos y duración de respuesta así como la presencia de rebotes virales durante el tratamiento o después del mismo. Con todo ello se establecen diferentes criterios de respuestas que se ven resumidos en la siguiente tabla:

Tabla 1. 5 Definiciones de respuesta virológica.

Abreviatura	Término	Definición
<b>RVR</b>	Respuesta virológica rápida	RNA-VHC indetectable a las 4 semanas de inicio del tratamiento
<b>RVRe</b>	Respuesta virológica rápida extendida	RNA-VHC indetectable a las 4 semanas y 12 semanas de tratamiento
<b>RVT</b>	Respuesta virológica temprana	RNA-VHC indetectable a las 12 semanas de inicio del tratamiento o reducción de la carga viral > 2 log.
<b>RVTc</b>	Respuesta virológica temprana completa	RNA-VHC indetectable a las 12 semanas de inicio del tratamiento.
<b>RVTp</b>	Respuesta virológica temprana parcial	Reducción de la carga viral en > 2 log, sin obtener RVTc
<b>RFT</b>	Respuesta a fin de tratamiento	RNA-VHC indetectable al final del tratamiento
<b>RVS</b>	Respuesta viral sostenida	RNA-VHC indetectable al final del tratamiento y 24 semanas después del mismo
<b>NR</b>	No respuesta	RNA-VHC nunca se reduce > 2log en semana 24.
<b>RP</b>	Respuesta parcial	RNA-VHC se reduce > 2log en semana 24 pero nunca indetectable
	Recaída virológica	Respuesta viral al final del tratamiento pero reaparición ulterior del RNA-VHC.
	Rebote viral	RNA-VHC detectable en cualquier momento durante el tratamiento después de haber sido indetectable.

### 1.4.1 Nuevos agentes directos contra la hepatitis C: telaprevir, boceprevir y la triple terapia.

Como hemos vistos los fármacos clásicos para el tratamiento de esta enfermedad tienen un mecanismo de acción indirecto con respecto al VHC, es decir gracias a sus acciones inmunomoduladoras ayudan a resolver la infección.

El mayor conocimiento del ciclo replicativo del VHC ha permitido identificar dianas terapéuticas de gran utilidad para el desarrollo de nuevas familias de fármacos que ejercen su acción de manera directa sobre el VHC. Una de las dianas farmacológicas es la región de la proteasa NS3/4, gracias a la cual se desarrollaron dos fármacos aprobados por la agencia Europea del Medicamento (EMA) en el año 2011 (telaprevir y boceprevir), aunque con utilidad únicamente en los pacientes con genotipo 1.

La eficacia de estos nuevos medicamentos se ha seguido apoyando en el uso concomitante de interferón y ribavirina (con lo que el régimen completo ha recibido el nombre de triple terapia). Por tanto estas nuevas pautas de tratamiento han seguido conservando los inconvenientes anteriormente enumerados, referidos a las RAMs del interferón y la ribavirina, a las que además se añadirían las propias de los nuevos agentes.

Hay que reconocer el carácter innovador, de estos pioneros en una nueva familia de medicamentos para la hepatitis C, que ha sido denominada como agentes antivirales directos frente a la hepatitis C (AAD)

Posteriormente a estos fármacos han ido surgiendo otros con diferentes dianas terapéuticas que combinados, no sólo mejoraban el perfil de RAMs sino que obtenían tasas de curación próximas al 100%

### 1.4.2 Boceprevir (BOC)

Fue el primer inhibidor de la proteasa (IP) aprobado por la AEMPs. Debe administrarse conjuntamente con peginterferón y ribavirina.

Este fármaco se aprobó en base a la realización de dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), uno con pacientes naives (denominado SPRINT) y otro con pacientes que habían fracasado a un tratamiento previo basado en interferón (RESPOND).

El primero de los ECA comprendía tres brazos de estudio (triple terapia durante 44 semanas, triple terapia con duración guiada según respuesta y biterapia más placebo durante 48 semanas) A los pacientes tratados con BOC se les introdujo una fase de inducción de 4 semanas basada en interferón y ribavirina. Los resultados de este ensayo encontraron tasas de curación del 67% para los pacientes de raza no negra y del 42% para los de raza negra en las cohortes tratadas con BOC. El brazo control obtuvo un 40% de RVS en sujetos de raza no negra y un 23% en los de raza negra. Los factores predictivos de una mayor tasa de curación fueron la ausencia de fibrosis avanzada y una disminución de más de un logaritmo en los niveles de ARN del VHC en la semana 4 de la fase de inducción<sup>(21)</sup>

En el segundo estudio denominado RESPOND los pacientes fueron aleatorizados a tres cohortes. Una en la que recibían biterapia durante 48 semanas (control), otra consistente en cuatro semanas de fase de inducción seguidas de 44 semanas de tratamiento triple y una última en la que recibían tras la fase de inducción, 32 semanas de triple terapia guiada según respuesta. En este último brazo de tratamiento los pacientes con carga viral detectable a la semana 8, recibieron 12 semanas más de peginterferón y ribavirina, pasadas las 32 del tratamiento guiado.

Los resultados obtenidos fueron superiores en los grupos tratados con BOC, así se obtuvieron un 59% de RVS en el brazo guiado por la respuesta y un 66% en el brazo de 48 semanas, mientras que el grupo control sólo obtuvo un 21% de curaciones ( $p < 0001$ ).

La fase de inducción fue determinante como factor pronóstico de éxito en el tratamiento, ya que el 79% de los pacientes que presentaban respuesta viral rápida (RVR) (carga viral indetectable tras dicha fase) obtenían RVS comparado con el 25% de aquellos con mala respuesta a la fase de inducción. Además, en los pacientes con virus indetectable en la semana 8, la tasa de curación fue del 86% tras 32 semanas de tratamiento triple y 88% tras 44 semanas.

Los pacientes recidivantes a biterapia obtuvieron mejores resultados (69-75%) que aquellos que habían tenido una respuesta parcial a biterapias anteriores (40-52%) Otros factores predictivos asociados a respuesta favorable fueron, ser recaedor, niveles bajos de viremia basal y la ausencia de cirrosis en el momento de iniciar tratamiento<sup>(22, 23)</sup>

Todos estos factores de predicción de respuesta fueron los que sirvieron para elaborar unas reglas de parada y pautas posológicas adecuadas según el tipo de paciente:

Tabla 1. 6 Pauta posológica y reglas de parada de boceprevir.

Pacientes naives	Carga viral		Duración del tratamiento
	Semana 8	Semana 24	
	Indetectable	Indetectable	28 semanas
	Indetectable	Indetectable	48 semanas
Pacientes con fallo a tratamiento previo	Indetectable	Indetectable	48 semanas
	Detectable	Indetectable	
Pacientes cirróticos o con ausencia previa de respuesta	Duración recomendada de 48 semanas: 4 semanas de biterapia (peginterferón alfa y ribavirina) seguida de 44 semanas con triple terapia (peginterferón alfa + ribavirina + boceprevir)		
Posología	Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas con dosis según fichas técnicas. Continuar con triple terapia (hasta la semana 36 o hasta la finalización del tratamiento si es menor) Administrar 800mg de boceprevir vía oral tres veces al día con las comidas Continuar con biterapia hasta la semana 48.		
Reglas de suspensión	Si el paciente tiene ARN-VHC $\geq 1000$ UI/ml en semana 8, suspender todos los medicamentos Si el paciente tiene ARN-VHC $\geq 100$ UI/ml en semana 12, suspender todos los medicamentos Si el paciente tiene ARN-VHC detectable en la semana 24, suspender todos los medicamentos.		

### 1.4.3 Telaprevir (TLP)

El otro IP (NS3/4A) se autorizó algunos meses después, en base a los resultados de dos ECA de diseño semejante a los de BOC.

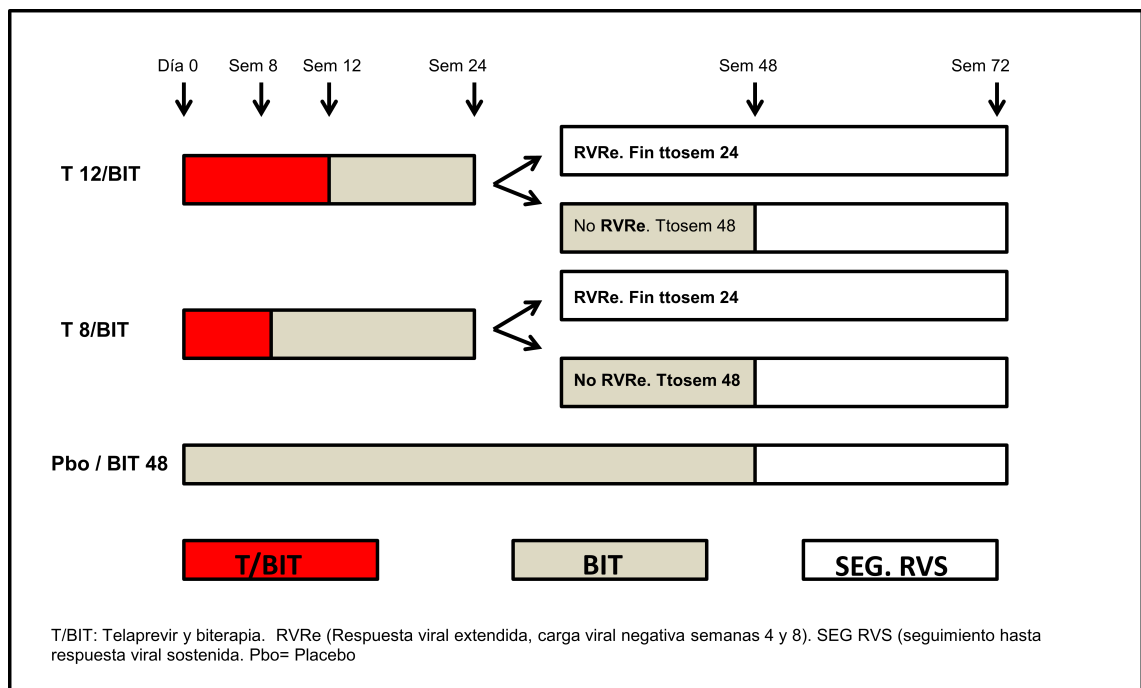
Uno de ellos con pacientes naives (ADVANCE) y el otro con pacientes que habían fallado al tratamiento anterior con biterapia (REALIZE)

El ensayo ADVANCE en el cual se enrolaron a 1088 pacientes constaba de tres grupos de estudio. Un primer grupo en el que recibían triple terapia (peginterferón alfa 2a + ribavirina + telaprevir) durante 12 semanas, seguidas de otras 12 semanas sólo con biterapia si los resultados de carga viral a las 4 y 12 semanas eran negativos (RVRe). En caso contrario se continuaba otras 36 semanas con biterapia.

El segundo grupo recibió triple terapia durante 8 semanas seguido de 36 semanas con biterapia. Por último el tercer grupo ejercería de control y recibiría 48 semanas con biterapia.

El resultado de los brazos que contenían TLP fue de 69% y 75% de RVS comparadas con 44% del grupo control<sup>(24)</sup>

Figura 1. 4 Diseño del estudio ADVANCE.

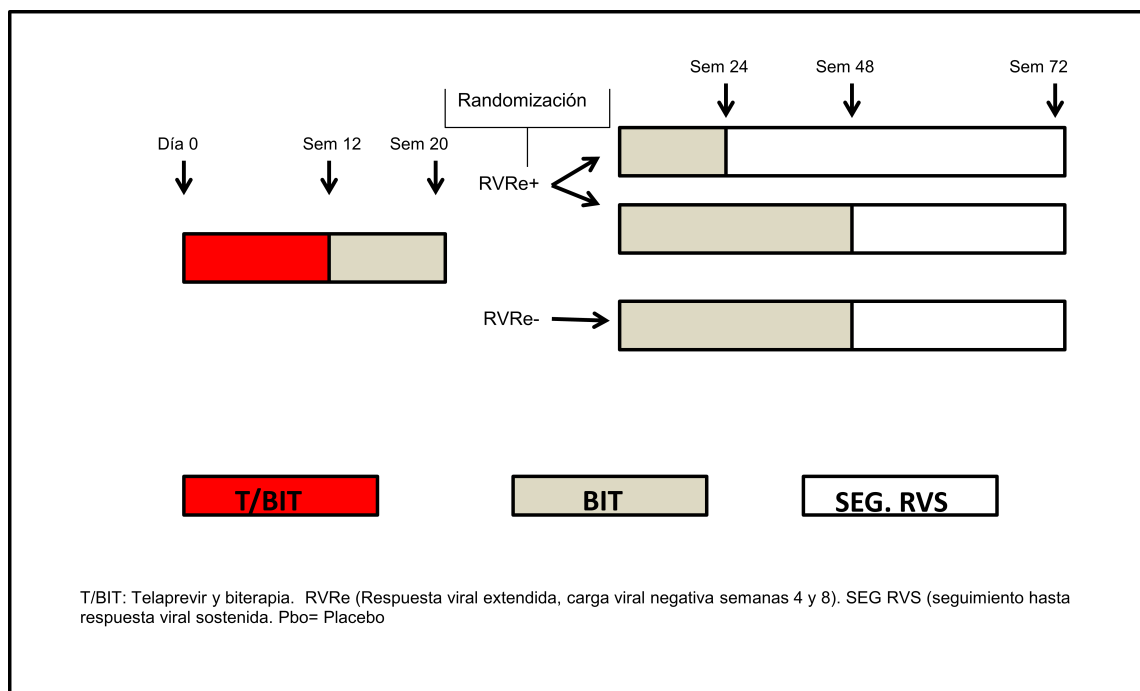


Este estudio guió sobre la posibilidad de poder reducir el tiempo de tratamiento a 24 semanas a un gran número de pacientes, posibilidad que fue luego confirmada por otro ensayo denominado ILLUMINATE. El objetivo de dicho ensayo fue evaluar la no inferioridad de la simplificación del tratamiento con biterapia de 24 semanas frente a 48 semanas, en pacientes naives con RVRe y tratamiento con 12 semanas de TLP. De un total de 540 pacientes, el 72% de los pacientes presentaron RVR a la semana 4 y el 65% RVRe. Los 322 pacientes con RVRe fueron randomizados a recibir 24 o 48 semanas de tratamiento con interferón y ribavirina.



El objetivo principal fue comparar los porcentajes de RVS entre ambos grupos. Así las diferencias en la RVS entre 24 vs 48 semanas fue del 4,5% (-2,1% a 11,1%); de forma que el límite inferior del intervalo de confianza cumplía el margen de no inferioridad (margen -10,5%), por lo tanto se podía confirmar la premisa de simplificación del tratamiento en estos pacientes<sup>(25)</sup>

**Figura 1. 5 Diseño del estudio ILLUMINATE.**

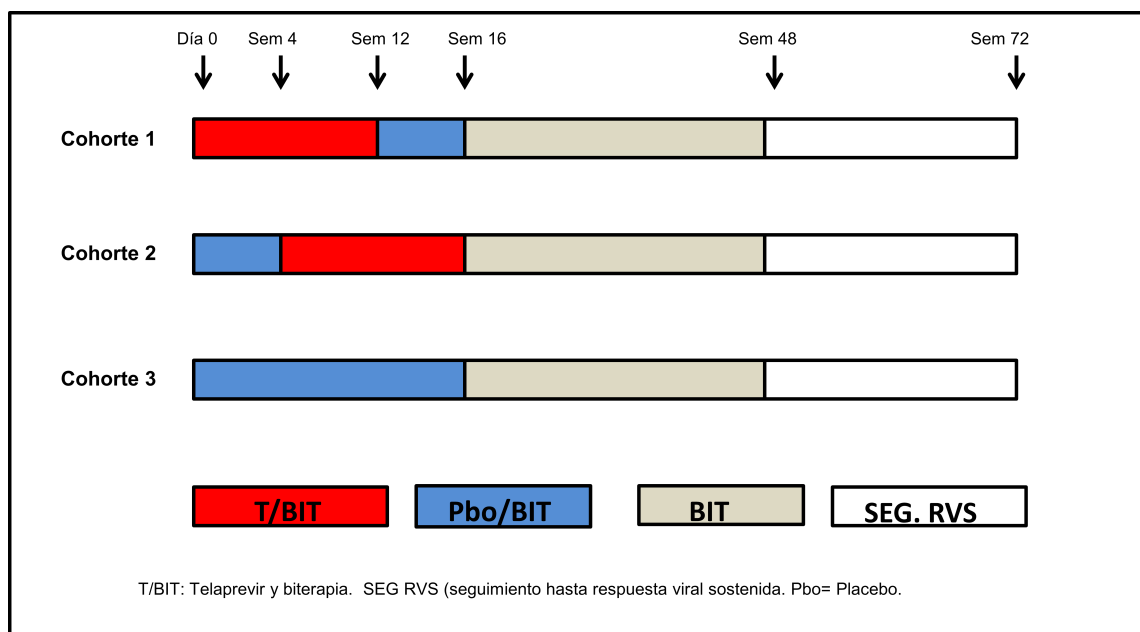


El ensayo REALIZE reclutó a 663 pacientes que habían fracasado a algún tratamiento anterior con biterapia. En este estudio se realizaron tres cohortes: una con pacientes que recibieron 12 semanas de triple terapia (telaprevir + peginterferón alfa 2a + ribavirina) seguida de otras 36 semanas de biterapia. La segunda cohorte recibió 4 semanas de tratamiento de inducción seguida de 12 semanas de triple terapia y completando las 48 semanas con biterapia. La tercera cohorte o grupo control recibió 48 semanas de biterapia.

Nuevamente los pacientes tratados con TLP obtuvieron mejores resultados, destacando aquellos que habían recidivado a biterapias anteriores, puesto que obtuvieron tasas de RVS de 83% (grupo 1) y 88% (grupo 2 con inducción) comparados con el 24% del grupo control.

Los pacientes con respuestas parciales anteriores obtuvieron RVS del 59% (grupo 1), 54% (grupo 2) y 15% grupo control. En cuanto a los no respondedores a biterapia anterior estas cifras fueron de 29%, 33% y 5% respectivamente<sup>(26, 27)</sup>.

**Figura 1. 6 Diseño del ensayo clínico REALICE.**



En base a estos ECA se establecieron las pautas posológicas de telaprevir y sus reglas de suspensión en función de las características basales de los pacientes y su monitorización de respuesta al tratamiento.

Tabla 1. 7 Pauta posológica y reglas de parada de telaprevir.

	Carga viral		Duración del tratamiento
	Semana 4	Semana 12	
<b>Pacientes naives</b>	Indetectable	Indetectable	12 semanas triple terapia seguidas de otras 12 de biterapia. (24 semanas)
	Detectable	Detectable	12 semanas triple terapia seguidas de otras 36 de biterapia. (48 semanas)
	Detectable	Indetectable	
<b>Pacientes recidivantes</b>	Detectable	Detectable	12 semanas triple terapia seguidas de otras 36 de biterapia. (48 semanas)
	Detectable	Indetectable	
<b>Pacientes cirróticos</b>	12 semanas triple terapia seguidas de otras 36 de biterapia. (48 semanas)		
<b>Posología</b>	Administrar 1.125mg de telaprevir (3 comprimidos de 375mg) por vía oral dos veces al día con alimentos Administrar peginterferón alfa y ribavirina según ficha técnica		
<b>Reglas de suspensión</b>	Si el paciente tiene ARN-VHC $\geq$ 1000 UI/ml en semana 4, suspender todos los medicamentos Si el paciente tiene ARN-VHC $\geq$ 1000 UI/ml en semana 12, suspender todos los medicamentos		

#### 1.4.4 Seguridad de los nuevos antivirales de acción directa frente a la hepatitis C.

Los efectos adversos más importantes asociados a TLP fueron: prurito, linfopenia, trombocitopenia, elevación de creatinina sérica, hipotiroidismo, hiperuricemia, retinopatía, exantema, anemia, náuseas, vómitos y molestias anorrectales. El eritema cutáneo obligó a interrumpir el tratamiento en el 4% de los pacientes. Se reportaron reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens Johnson, las cuales supusieron la limitación más importante de telaprevir.

En el caso de BOC se han descrito los siguientes efectos adversos: anemia, neutropenia, trombocitopenia, disgeusia y su consecuente impacto en la

calidad de vida del paciente, prolongación del intervalo QT y neoplasia tiroidea.

Para ambos fármacos existen grupos de pacientes en los que la información acerca de su seguridad es limitada o inexistente: mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes con coinfección VHC-VIH o VHB-VHC, pacientes con genotipos del VHC 2, 3 y 4, cirróticos, trasplantados, niños, ancianos, pacientes con valores de hemoglobina inferiores a 12-13 g/dL, pacientes con trastornos psiquiátricos y con tratamientos crónicos

En el caso de mujeres embarazadas tanto boceprevir como telaprevir han sido clasificados como fármacos de categoría B, es decir, sin evidencia de riesgo en humanos. Sin embargo, debido a que deben administrarse siempre en combinación con peginterferón y ribavirina, están contraindicados durante el embarazo y en varones cuyas mujeres quieran quedarse embarazadas.

Un aspecto importante de estos fármacos son las interacciones con otros fármacos. En el caso de boceprevir sufre metabolización primaria por una aldoketoreductasa y también, aunque con menor importancia, también a través del citocromo P-450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Su administración simultánea con inductores potentes de CYP3A4 podría reducir las concentraciones séricas de BOC y del mismo modo la combinación con fármacos que inhiben CYP3A4 pueden incrementar sus concentraciones. De igual modo TLP es un potente inhibidor de la enzima metabolizadora CYP3A4. Su combinación con medicamentos altamente metabolizados por esta enzima puede producir un aumento de su exposición sistémica. Por tanto cuando ambos fármacos son pautaados se exige una revisión exhaustiva del tratamiento farmacológico concomitante del paciente para poder identificar posibles interacciones. Mención especial merecen los pacientes con tratamiento antirretroviral que en la mayor parte de los casos necesitarán un replanteamiento de su terapéutica frente al VIH para poder beneficiarse de estos medicamentos.

## 1.5 Estudios pragmáticos vs ensayos clínicos.

En la práctica clínica basada en la evidencia se tienen asumidas que las decisiones médicas deben estar avaladas por estudios que tengan la mayor calidad metodológica posible, así como que puedan mostrar de la manera más fiable respuestas correctas a las cuestiones planteadas por el clínico.

Una de las cuestiones más frecuentes planteadas diariamente por los clínicos tiene que ver con la evaluación de la eficacia de los medicamentos.

Para ayudar a la toma de decisiones existe una clasificación de los estudios en función de la evidencia y fiabilidad que aportan, en la que los ECA se sitúan en los peldaños más altos. El diseño de estos estudios, la randomización de los pacientes, el cegamiento de los diferentes actores del estudio y otra serie de rigurosos criterios aseguran una fiabilidad alta en relación a los resultados mostrados por los mismos. Sin embargo los ECA también tienen una serie de limitaciones como pueden ser, la poca representación de las condiciones reales de los pacientes atendidos en la práctica clínica diaria de los profesionales.

Los exigentes criterios de inclusión y exclusión de los sujetos que forman parte de los ECA junto con los criterios éticos en esta selección, hacen prácticamente imposible la extrapolación de estos resultados a unas condiciones reales y generales de utilización del medicamento. Por norma general los pacientes de edad avanzada, con alto número de comorbilidades y patologías crónicas suelen ser excluidos de estos estudios, lo que deja muchas incógnitas acerca de la eficacia de estos medicamentos en esta población

Además el tiempo reducido de estos estudios dejan una serie de preguntas sin responder como son las relacionadas con la tolerabilidad del tratamiento y el cumplimiento terapéutico de los pacientes en función de sus situaciones personales. Se ha visto en numerosas ocasiones que transcurrido tiempo tras la comercialización de medicamentos han aparecido RAMs que nunca habían sido descritas y que en los ECA no se encontraban recogidas<sup>(28)</sup>. Los estudios observacionales pueden servir para complementar estas cuestiones dejadas por los ECA y de igual modo para confirmar datos ya aportados éstos<sup>(29)</sup>



# OBJETIVOS





## 2 OBJETIVOS.

Existen pocos datos sobre los resultados del uso de TLP y BOC en la práctica clínica habitual dónde las condiciones de los pacientes son muy variables, y no suelen ser representadas en los ECA.

Se sabe que las tasas de RVS de los pacientes con genotipo 1 tratados con peginterferón y ribavirina obtenidas en condiciones reales son entre un 15% y 25% menores que las reportadas por los ECA<sup>(30)</sup>

El objetivo de este trabajo es medir y comparar la eficacia y seguridad de los nuevos regímenes de tratamiento, en condiciones reales de utilización, tomando como población de estudio los pacientes con hepatopatía crónica por VHC genotipo 1 que han sido tratados en el Servicio Extremeño de Salud (SES) con triple terapia basada en TLP y BOC.

Las preguntas a intentar responder por este trabajo son:

- ¿Cuál es el perfil de los pacientes tratados con estos medicamentos en nuestra población? ¿Es similar al de los pacientes de los ECA que han conducido a su aprobación?
- ¿La eficacia de estos tratamientos en los pacientes de esta cohorte y bajo estas condiciones reales, es similar a la obtenida en los ECA?
- ¿Existe alguna preferencia en relación a la elección de cualquiera de los dos fármacos según las características basales de los pacientes?
- ¿Hay diferencias en la eficacia entre TLP y BOC en nuestros pacientes?
- ¿La seguridad de estos medicamentos es similar a la indicada en los ECA? ¿La proporción de pacientes que sufren RAM así como su gravedad es similar a la de los ECA? ¿Existen RAMs nuevas no recogidas en los ECA?



# **MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3 MATERIAL Y MÉTODOS.

Tras la comercialización de las especialidades farmacéuticas de TLP (Incivo®) y BOC (Vitreolis®), desde la comisión de farmacia hospitalaria autonómica del SES se decidió adoptar los criterios de priorización en el acceso a estos medicamentos acordados por la AEMPs en coordinación con un comité de expertos. Dichos criterios fueron redactados en un informe de posicionamiento terapéutico (IPT). A modo de resumen en este IPT se dio preferencia de acceso a los nuevos tratamientos para la hepatitis C a aquellos pacientes con estados de fibrosis avanzadas (F3-F4) y con mayor riesgo de descompensación hepática.

El motivo de esta decisión se explica por el perfil complicado de seguridad dado por los ECA de autorización a estos medicamentos, así como el conocimiento de la existencia de un número elevado de AAD en distintas fases de desarrollo en el momento de la autorización de TLP y BOC, los cuales perfilaban un futuro próximo con mejores tasas de respuesta, menor tiempo de tratamiento y un menor número de efectos adversos.

Con el fin de realizar una evaluación acerca del uso de estos tratamientos se decidió realizar un estudio en el que se hiciera seguimiento de los pacientes a los cuales se les habían prescrito estos fármacos. Para la ayuda en dicho estudio se elaboró una hoja de recogida de datos en la que se recogieron todas las variables correspondientes a los datos demográficos, clínicos, analíticos y de resultados finales de efectividad y seguridad de los nuevos agentes.

Bajo estas premisas se ha realizado un estudio observacional descriptivo basado en el seguimiento de todos los pacientes tratados con estos medicamentos en el SES durante el tiempo de estudio.

Se incluyeron pacientes tratados en los diferentes hospitales del SES, entre los que se encontraban el Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina-Perpetuo Socorro de Badajoz, el Hospital Universitario de San Pedro de Alcántara de Cáceres, Hospital Virgen de la Montaña de Cáceres,

Hospital de la Virgen del Puerto de Plasencia, Hospital de Coria, Hospital de Navalmoral de la Mata, Hospital de la Serena en Don Benito, Hospital de Mérida, y Hospital de Llerena-Zafra.

El periodo de inclusión de pacientes comenzó en Agosto de 2012 y finalizó en Junio del año 2014. El tiempo de seguimiento se prolongó hasta pasadas las 24 semanas de haber finalizado el tratamiento cada paciente, siendo la fecha de última inclusión de datos en Noviembre de 2015.

Los datos necesarios para la realización del estudio fueron obtenidos tras las revisión de las historias clínicas informatizadas de los pacientes (aplicativo JARA®), los registros de programas de dispensación de medicamentos de los diferentes servicios de farmacia hospitalaria del SES (software Farmatools®), y la aplicación de resultados analíticos de laboratorios (Cornalvo®)

La elección del IP a utilizar, así como las pautas del seguimiento realizado a los pacientes fueron según criterio del facultativo. Los clínicos a los que se les permitió realizar las prescripciones fueron aquellos familiarizados y adiestrados en el tratamientos de la hepatitis C (digestivos y medicina interna)

Este estudio contó con la autorización para su realización por el Comité de Bioética y Bioseguridad de la Universidad de Extremadura, por adecuarse a las normas éticas esenciales y ajustarse a la normativa existente. Del mismo modo también contó con la autorización expresa del SES mediante comunicado hecho por la Secretaría General en el cual se permite la explotación de los datos de las historias clínicas siempre y cuando se ajusten mediante su adecuada codificación a la Ley orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre sobre protección de datos de carácter personal.

### 3.1 Variables recogidas.

Las variables recogidas en el momento de iniciar el tratamiento fueron: la edad, sexo, área de salud de procedencia, genotipo VHC, polimorfismo del gen ILB28 y grado de fibrosis según biopsia hepática o resultado de elastografía hepática realizada según práctica habitual local mediante el equipo comercial Fibroscan®. Los resultados de dicha prueba se expresaron en kilopascales (kPa) y aplicando la escala mostrada en la tabla 3.1, los pacientes fueron clasificados en los correspondientes grados de fibrosis

**Tabla 3. 1 Resultados de Fibroscan® y clasificación del grado de fibrosis.**

<b>Grado de Fibrosis</b>	<b>Resultado Fibroscan</b>
F0	No fibrosis
F0-F1	< 7.6 kPa
F2	7.7-9.4 kPa
F3	9.5-15 kPa
F4	>14 kPa

Otros datos basales recolectados fueron los años de infección, historia de trasplante hepático, la existencia de comorbilidades (obesidad importante mayor a tipo 1 o con índice de masa corporal (IMC) >30 definida por el facultativo, diabetes, presencia de alguna patología cardiovascular, dislipemia, o presencia de patología psiquiátrica.

También se recogieron los hábitos tóxicos como el hecho de ser fumadores (recogiendo cigarros por día consumidos si eran reportados), bebedores (recogiendo los gramos de alcohol diarios si eran reportados), y si habían sido o eran drogodependientes de sustancias ilícitas.

La experiencia previa a otros tratamientos para el VHC sirvió para clasificar a los pacientes según su respuesta anterior a tratamientos de biterapia del modo siguiente:

- **Respondedores nulos o desconocidos** (reducción menor de 2 log<sub>10</sub> de la carga viral VHC o bien sin conocimiento en cuanto a la respuesta previa).
- **Respondedores parciales** (al menos una reducción igual o mayor a 2 log<sub>10</sub> de la carga viral VHC en la semana 12 del tratamiento pero nunca indetectables)
- **Recidivantes** (carga indetectable VHC tras finalizar el tratamiento pero con posterior rebote viral durante el seguimiento) y por último naives (sin experiencia con tratamientos para VHC)

Los parámetros de laboratorios recogidos fueron: niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT/GPT), aspartato aminotransferasa (AST/GOT), hemoglobinemia (Hb), recuento absoluto de leucocitos, neutrófilos, plaquetas y carga viral RNA-VHC. Estos datos analíticos se recolectaron tanto en el momento del comienzo del tratamiento, como durante el seguimiento del tratamiento tomando datos a las 4, 8, 12 y 24 semanas con idea de mostrar la evolución de los mismos a lo largo del tratamiento.



### 3.2 Criterios de selección de los pacientes.

Se incluyeron todos los pacientes tratados con estos medicamentos durante el periodo de estudio, si bien se procuró la adecuación a las condiciones establecidas por el IPT de la AEMPs para la prescripción de estos fármacos. Las condiciones se detallan a continuación:

- **Pacientes naives:** sólo aquellos con fibrosis hepática F2, F3 o F4 en biopsia ó Fibroscan  $\geq 7.6$  Kilopascales. Pacientes con grados de fibrosis menores no fueron candidatos a tratarse

El polimorfismo IL28B se consideró en los pacientes F2. En aquellos con polimorfismo favorable CC, se recomendó iniciar tratamiento con biterapia, valorando la carga viral basal y la RVR. Si se conseguía RVR, se mantuvo el tratamiento con biterapia hasta las 24 semanas si la carga viral basal era inferior a 400.000 UI/ml; en el resto de casos, se mantuvo hasta 48 semanas, siguiendo en todos los casos las reglas de suspensión del tratamiento habituales en la práctica clínica.

Si no se conseguía RVR, se pasaba a utilizar triple terapia.

En pacientes F2 (con genotipo CT o TT), independientemente del polimorfismo ILB28 se recomendó iniciar tratamiento triple

- **Pacientes recidivantes a biterapia:** independientemente del polimorfismo IL28B si el paciente tenía fibrosis  $\geq F2$ , estaba indicado iniciar triple terapia durante 24 o 48 semanas según la respuesta viral inicial.
- **Pacientes no respondedores con respuesta parcial biterapia previa:** sólo indicado el tratamiento en aquellos con grado de fibrosis  $\geq F2$ , independientemente de su polimorfismo IL28B.
- **Pacientes con respuesta nula o desconocida a biterapia:** pacientes con fibrosis F2, F3 o F4 en biopsia ó fibroscan  $\geq 7.6$  Kilopascales.

En estos pacientes además se recomendó antes de iniciar tratamiento la valoración de la respuesta tras cuatro semanas de biterapia con peginterferón y ribavirina a dosis estándar.

Si el paciente no presentaba al menos una disminución de 1log10 del RNA-VHC en la semana 4 de biterapia no se debía continuar con ningún tratamiento. En caso de respuesta (disminución de al menos 1log10 en el ARN-VHC a las 4 semanas de terapia doble) se recomendó añadir un IP (tratamiento triple) y mantener el tratamiento durante 48 semanas.

- **Pacientes con manifestaciones extra-hepáticas graves:** los pacientes con manifestaciones extra-hepáticas graves se podían tratar con triple terapia independientemente del estado de fibrosis hepática.
- **Pacientes coinfectados con VIH:** los criterios generales anteriormente descritos y aparte otros dependientes del VIH como son en caso de que el paciente estuviera en tratamiento antirretroviral tener una cifra de linfocitos CD4+ totales en sangre periférica >100 /ml o porcentaje de linfocitos CD4+ >12% y una carga viral plasmática de VIH < 1000 copias/ml. Si el paciente no se encontraba en tratamiento antirretroviral no eran necesario aplicar los criterios dependientes del VIH
- **Pacientes coinfectados por VHB:** si bien no se tiene experiencia en esta población de pacientes, se permitió su tratamiento con los nuevos fármacos siempre y cuando cumplieran los supuestos anteriormente descritos relativos al virus c.  

Al ser una utilización de la medicación en condiciones diferentes a las aprobadas en ficha técnica, se solicitó a los facultativos la extensión del consentimiento informado a estos pacientes para que fueran adecuadamente informados y firmaran su aprobación al respecto. Además estas solicitudes fueron enviadas a una comisión de uso de medicamentos en situaciones especiales para su estudio y validación.
- **Pacientes trasplantados hepáticos:** aquellos sujetos con fibrosis significativa (F2-F4) o hepatitis colestásica o colestásica fibrosante

confirmada por biopsia hepática que tuvieran una concentración de hemoglobina >10,5 g/dl en mujeres y >11 g/dl en hombres.

Debido a los datos limitados de interacción farmacológica de TLP y BOC con everolimus o rapamicina, el tratamiento inmunosupresión de estos pacientes debía ser con ciclosporina o tacrolimus (y prednisona a dosis inferiores o iguales a 10 mg/día).

También existían uno criterios de exclusión como la existencia de cualquier contraindicación al tratamiento con interferón, presencia de rechazo o de hepatitis autoinmune, presencia de descompensación en el momento de indicar el tratamiento (ascitis, encefalopatía, hemorragia, ictericia) o en pacientes inmunocompetentes la presencia de trombocitopenia

### 3.3 Evaluación de la efectividad.

Se realizó un análisis por intención de tratar en el que se monitorizaron las cargas virales C en las semanas 4, 8, 12 y 24.

Se consideraron las reglas de paradas establecidas en el IPT de la AEMPs (reglas de futilidad) como criterios de efectividad, dando como fallidos a todos los pacientes que no las cumplieran (ver tabla 3.1)

**Tabla 3. 2 Reglas de suspensión del tratamiento con inhibidores de la proteasa.**

<b>Telaprevir</b>		
	Carga viral	Acción a realizar
Semana 4	> 1000 UI/ml	Suspender todos los fármacos
Semana 12	> 1000 UI/ml	Suspender todos los fármacos
Semana 24	Detectable o > 25 UI	Suspender todos los fármacos. Respuesta parcial
<b>Boceprevir</b>		
	Carga viral	Acción a realizar
Semana 12	>100 UI/ml	Suspender todos los fármacos
Semana 24	Detectable o > 25 UI	Suspender todos los fármacos

Se calcularon las proporciones de pacientes con tratamiento eficaz a las 24 semanas posteriores a la finalización del tratamiento.

Este análisis de eficacia se hizo para el total de pacientes y también por subgrupos según presencia de diagnóstico de cirrosis hepática, la experiencia previa a otros tratamientos, el grado de fibrosis hepática o el polimorfismo IL28B de los pacientes.

También se recogieron el número y porcentaje de pacientes que conseguían respuesta virológica rápida (RVR) definida como indefectibilidad de la carga viral VHC a las 4 semanas del inicio de la triple terapia

### 3.4 Evaluación de la seguridad.

En cuanto a los parámetros de seguridad, fueron recolectadas todas las RAMs documentadas por los facultativos en las historias clínicas o bien evidenciadas en los controles de laboratorios periódicos que se realizaron desde el comienzo del tratamiento.

Las reacciones adversas hematológicas (RAH) y su grado de toxicidad fueron definidas según los criterios de la OMS<sup>(31)</sup>

**Tabla 3. 3 Grado de toxicidad hematológica según la OMS.**

	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	9,5-11	8-9,4	6,5-7,9	<6,5
<b>Leucocitos (1000 mm3)</b>	3-3,9	2-2,9	1-1,9	<1
<b>Neutrófilos (1000 mm3)</b>	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	<0,5
<b>Plaquetas (1000 mm3)</b>	75-99	50-74	25-49	<25
<b>Hemorragias (1000 mm3)</b>	Petequias	Pérdida mínima	Pérdida grande	Con clínica

Para la consideración de cualquiera de estas RAH fue suficiente con tener una determinación conforme a estos criterios en cualquier momento del tratamiento. En el caso de anemia también se registró si se había o no recibido concentrados de hematíes como tratamiento de soporte.

Se analizó la frecuencia y severidad de RAH en función del grado de fibrosis hepática.

Para la determinación del grado del exantema se tomó la clasificación facilitada por el facultativo en caso de existir, si no fuera así y según la descripción de las lesiones hechas, se clasificó la severidad en función de la escala facilitada en el IPT de la AEMPS, del siguiente modo:

- **Grado 1 o leve:** erupción cutánea localizada o una erupción cutánea con una distribución limitada, con o sin prurito acompañante. Sin presencia de ningún tipo de lesiones en escarapela, afectación sistémicos ni de mucosas.
- **Grado 2 o moderado:** 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. Puede haber signos y síntomas sistémicos moderados, como fiebre, artralgia o eosinofilia, con un exantema morbiliforme moderado.
- **Grado 3 o intenso:** 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 , eritema multiforme o pustulosis exantemática generalizada aguda .
- **Grado 4 o potencialmente mortal:** Diagnóstico de erupción ampollosa generalizada, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

También fueron registrados todos los abandonos de tratamientos registrados en las historias clínicas o bien a través del aplicativo de dispensación de medicación de los servicios de farmacia.

### 3.5 Tratamiento estadístico.

Los datos se analizaron con el software SPSS para Windows versión 18. Se realizó un análisis descriptivo, donde las variables cualitativas se han interpretado con su distribución de frecuencias y se comparan con la  $\chi^2$  de Pearson.

Las variables cuantitativas se explican con la media y desviación estándar si los datos se ajustan a una distribución normal. Para ello, previamente, se comprobó la normalidad de las variables con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks. En caso de que los datos no siguieran la ley normal, se describieron con la mediana y el intervalo intercuartílico.

Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student, siempre y cuando los datos cumplieran las condiciones de normalidad y homocedasticidad, en caso contrario, se utilizó la prueba no paramétrica de los rangos U de Mann-Whitney.

Se ha fijado un nivel de significación del 5% para aceptar o rechazar las hipótesis nulas tanto de normalidad y homocedasticidad como para el estudio de comparaciones entre los grupos de pacientes.





# RESULTADOS



## 4 RESULTADOS.

### 4.1 Datos basales.

En la realización del estudio fueron incluidos un total de 103 pacientes con hepatitis C, siendo un 64% hombres y un 36% mujeres.

La edad media fue de  $52,8 \pm 8,5$  años. Siendo el paciente de mayor edad de 74 años y el más joven de 33.

El tiempo medio aproximado desde el momento de ser diagnosticados de la infección hasta recibir tratamiento con estos fármacos fue de 10 años.

La mayor parte de los pacientes estaban infectados con el genotipo 1b 54,4% frente al 36.9% del genotipo 1a. Para el 8,7 % de los pacientes no se conocía que tipo de genotipo 1 era.

El estado de la enfermedad era avanzado en la mayor parte de los sujetos, ya que el grado de fibrosis hepática fue mayor de F2 para el 72,8%. Además el 46,6% de los pacientes se encontraba con un grado de fibrosis F4.

La mediana del resultado en la elastografía hepática en el inicio del tratamiento fue de 12,3 RI (9,25-19,10) kPa.

En cuanto a la distribución de pacientes según su área de salud, la mayor parte pertenecían a las áreas de salud de Badajoz y Plasencia con un 19,4% cada una, seguidas de las de Cáceres 15.5% y Mérida 11.7%.

La preferencia en la elección entre estos dos nuevos IP por los facultativos fue favorable para TLP, siendo tratados el 66% de los pacientes frente al 34% en el caso de BOC.

En aquellos pacientes tratados con TLP se eligió en la mayor parte de los casos peginterferón  $\alpha$  2a (88,2%) en lugar de peginterferón  $\alpha$  2b (11,8%) y al contrario para los tratados con BOC (  $p=0,006$ )

Todos estos datos basales se pueden ver resumidos en la siguiente tabla:

**Tabla 4. 1 Datos basales.**

	<b>Población total (N=103)</b>	<b>Boceprevir (n=35)</b>	<b>Telaprevir (n=68)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Edad</b> (Media años)	52,8 ± 8,5	53,6 ± 8,6	52,4 ± 8,4	0,483
<b>Sexo</b>				0,495
Hombre	64,1% (66/103)	68,6% (24/35)	61,8% (42/68)	
Mujer	35,9% (37/103)	31,4% (11/35)	38,2% (26/68)	
<b>Área de salud</b>				0,329
Badajoz	19,4% (20/103)	20,0% (7/35)	19,1% (13/68)	
Cáceres	15,5% (16/103)	14,3% (5/35)	16,2% (11/68)	
Mérida	11,7% (12/103)	14,3% (5/35)	10,3% (7/68)	
Don Benito	13,6% (14/103)	14,3% (5/35)	13,2% (9/68)	
Llerena	5,8% (6/103)	11,4% (4/35)	2,9% (2/68)	
Plasencia	19,4% (20/103)	8,6% (3/35)	25,0% (17/68)	
Coria	9,7% (10/103)	14,3% (5/35)	7,4% (5/68)	
Navalmoral	4,9% (5/103)	2,8% (1/35)	5,9% (4/68)	
<b>Genotipo</b>				0,193
1A	36,9% (38/103)	28,6 % (10/35)	41,2% (28/68)	
1B	54,4% (56/103)	62,8% (22/35)	50,0% (34/68)	
1	8,7% (9/103)	8,6 % (3/35)	8,8% (6/68)	
<b>Grado de fibrosis</b>				0,162
<F3-F4	27,2% (28/103)	37,1% (13/35)	22,1% (15/68)	
F3-F4	72,8% (75/103)	62,9% (22/35)	77,9% (53/68)	
F4	46,6% (48/103)	42,8%(15/35)	48,5% (33/68)	
Fibroscan (Mediana) (RI) (kPa)	12,3 (9,2-19,1)	11,3 (8,6-21,1)	12,9 (9,7-18,8)	0,675
<b>Años de infección</b> (Media)	10 ± 7,2	9,7 ± 7,5	10,1 ± 7,1	0,816

Tabla 4. 2 Resultado del polimorfismo IL28B.

	Población total (N=103)	Boceprevir (n=35)	Telaprevir (n=68)	p- valor
<b>IL28B-CC</b>	18,4% (19/103)	20,0% (7/35)	17,6% (12/68)	n.s
<b>IL28B-TT</b>	14,6% (15/103)	17,1% (6/35)	13,3% (9/68)	n.s
<b>IL28B-CT</b>	42,7% (44/103)	40,0% (14/35)	44,1% (30/68)	n.s
<b>No disponible</b>	24,3% (25/103)	22,9% (8/35)	25,0% (17/68)	n.s

n.s = no significativo

El resultado de la prueba para determinar el polimorfismo IL28B fue CT en el 42,7% (40% de los tratados con BOC y 44,1% de los tratados con TLP,  $p=0,689$ ), CC en el 18,4% (BOC=20,0%, TLP=17,6%,  $p=0,771$ ) y TT en el 14,6% (BOC=17,1%, TLP=13,2%;  $p=0,594$ ), el 24,3% de pacientes no tenían esta prueba solicitada o disponible (BOC=22,9%, TLP=25%,  $p=0,689$ )

Los datos analíticos basales correspondientes a la bioquímica sérica fueron similares para ambas cohortes de tratamiento, encontrándose ligeras diferencias no estadísticamente significativas en el caso de las transaminasas séricas, algo superiores para los pacientes que iniciarían tratamiento con BOC.

Ninguno de los pacientes tenía trombopenia severa ( $< 100 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ ) en el momento de iniciar tratamiento, el resto de parámetros del hemograma (hemoglobinemia, recuento de leucocitos, recuento de granulocitos) también estuvieron dentro de rangos fisiológicos en todos los pacientes, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

El dato de transaminasas séricas entre ambos grupos fue similar y con valores por encima de los rangos fisiológicos.

Las cargas virales basales del virus C fueron similares en ambos grupos.

Tabla 4. 3 Datos basales analíticos.

Tabla 4.3 Datos basales analíticos				
	Población total	Boceprevir	Telaprevir	p-valor
RNA VHC al inicio tratamiento (Media) (log10 UI/ml RNA VHC)	6,1 ± 0,70	6,0 ± 0,80	6,2 ± 0,60	n.s
GPT al inicio tratamiento (Mediana) (RI) (UI/l)	71,0 (43,0-106,0)	77,0 (51,0-115,0)	63,50 (40,7-103,0)	n.s
GOT al inicio tratamiento (Mediana) (RI) (UI/l)	52,0 (35,0-80,5)	54,0 (36,0-97,0)	48,50 (34,7-77,7)	n.s
GGT inicio Mediana (RI) (UI/l)	73,0 (49,0-126,0)	89,5 (54,75-159,0)	69,00 (48,00-110,5)	n.s
Hemoglobina inicio tratamiento (Media) (g/dl)	15,20 ± 1,60	15,20 ± 1,70	15,20 ± 1,60	n.s
Hematíes inicio tratamiento (Media) (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	4,90 ± 0,40	4,80 ± 0,40	4,90 ± 0,40	n.s
Leucocitos inicio tratamiento (Media) (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6,20 ± 2,00	6,70 ± 1,90	6,00 ± 2,10	n.s
Neutrófilos inicio tratamiento (Mediana) (RI) (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	2,80 (2,1-4,1)	3,6 (2,5-4,1)	2,8 (2,1-4,2)	n.s
Plaquetas (Media) (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	170,2 ± 56,1	180,0 ± 67,0	165,0 ± 49,0	n.s

n.s = no significativo

## 4.2 Antecedentes clínicos y comorbilidades.

Las comorbilidades recogidas más frecuentes fueron en primer lugar, obesidad en un 25,2% de los casos (BOC=22,9%; TLP= 26,5%;  $p= 0,689$ ), enfermedad cardiovascular 20,4%, siendo reportada en una proporción ligeramente mayor para los pacientes tratados con TLP (BOC=14,3%; TLP= 23,5%;  $p=0,270$ ), hiperlipemia 19,4%(BOC=20,0%; TLP= 19,1%;  $p=0,915$ ) y diabetes en un 11,7% (BOC=11,4%; TLP= 11,8%;  $p=0,960$ )

El 19,4% de los pacientes presentaban algún proceso psiquiátrico, siendo esta proporción algo superior para los pacientes tratados con TLP (BOC= 11,4%; TLP= 23,5%  $p= 0,141$ )

La mayor parte de los pacientes eran mono infectados por el VHC, sin embargo el 8,7% estaban coinfectados con el VIH, siendo todos ellos tratados con TLP y encontrándose diferencias estadísticamente significativa en esta elección (BOC=0,0%; TLP=13,2%;  $p=0,024$ ).

Sólo un paciente fue coinfectado con VHB, el cual fue tratado con BOC

Además el 2% de los pacientes habían recibido un trasplante hepático y todos ellos fueron tratados con TLP (BOC=0,0%; TLP=2,9%;  $p=0,306$ ).

Tabla 4. 4 Comorbilidades.

	Población total (N=103)	Boceprevir (n=35)	Telaprevir (n=68)	p- valor
<b>Obesidad (grado <math>\geq 1</math>)</b>	25,2% (26/103)	22,9% (8/35)	26,5% (18/68)	n.s
<b>Diabetes</b>	11,7% (12/103)	11,4% (4/35)	11,8% (8/68)	n.s
<b>Enf. Cardiovascular</b>	20,4% (21/103)	14,3% (5/35)	23,5% (16/68)	n.s
<b>Hiperlipemia</b>	19,4% (20/103)	20,0% (7/35)	19,1% (13/68)	n.s
<b>Trast. Psiquiátrico</b>	19,4% (20/103)	11,4% (4/35)	23,5% (16/68)	n.s
<b>Monoinfectado</b>	89,3% (92/103)	97,1% (34/35)	85,3% (58/68)	n.s
<b>Coinfección VHB</b>	1,0% (1/103)	2,9% (1/35)	0,0% (0/68)	n.s
<b>Coinfección VIH</b>	8,7% (9/103)	0,0% (0/35)	13,2% (9/68)	0,024
<b>Trasplante hepático</b>	1,9% (2/103)	0,0% (0/35)	2,9% (2/68)	n.s

n.s= no significativo

### 4.3 Hábitos tóxicos.

En cuanto a los hábitos tóxicos recogidos, un 39,1% de los pacientes declararon ser fumadores (BOC=37,1%; TLP=25,0%;  $p=0,199$ ), la mediana de consumo reportada por los mismos fue de unos 20 cigarrillos diarios (un paquete diario aproximadamente).

Un 27,2% de los pacientes declaraban beber alcohol con un consumo medio de aproximadamente  $27 \pm 7,5$  gramos/día (equivalente aproximado a dos copas de vino diaria).

El 12,6% de los pacientes habían declarado alguna historia de drogodependencia con drogas ilícitas en el pasado. (BOC=20,0%; TLP=8,8%;  $p=0,106$ )



Tabla 4. 5 Hábitos tóxicos.

Hábito	Población total (N=103)	Boceprevir (n=35)	Telaprevir (n=68)	p-valor
Fumador	29,1% (30/103)	37,1% (13/35)	25,0% (17/68)	n.s
Cigarros día (Mediana) (RI)	20 (15-20)	20 (13-20)	18 (15-20)	n.s
Bebedor	27,2% (28/103)	31,4% (11/35)	25,0% (17/68)	n.s
Gramos de alcohol día (Media)	26,7 ± 7,5	28,9 ± 7,8	25,0 ± 7,1	n.s
Historial de Drogodependencia	12,6% (13/103)	20,0% (7/35)	8,8% (6/68)	n.s

n.s= no significativo

#### 4.4 Experiencia previa a otros tratamientos para la hepatitis c.

El 39,8% de los sujetos en el momento de empezar a ser tratados con los nuevos IP eran naives, un 24,3% recidivantes a biterapia, un 21,3% eran no respondedores o con respuesta desconocida y el 14,6% habían tenido una respuesta parcial a la biterapia.

En la selección del nuevo tratamiento según la experiencia previa de los pacientes sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el caso de los recidivantes, siendo mayoritariamente tratados con TLP (BOC=5,7%; TLP=33,8%; p=0,002)

Tabla 4. 6 Experiencia previa a otros tratamientos.

	Población total (N=103)	Boceprevir (n=35)	Telaprevir (n=68)	p-valor
Paciente naive	39,8% (41/103)	48,6% (17/35)	35,3% (24/68)	n.s
Paciente no resp. o desc.	21,3% (22/103)	25,7% (9/35)	19,1% (13/68)	n.s
Respond. parcial	14,6% (15/103)	20,0% (7/35)	11,8% (8/68)	n.s
Recidivante	24,3% (25/103)	5,7% (2/35)	33,8% (23/68)	0,002

## 4.5 Datos analíticos de seguimiento del tratamiento.

### 4.5.1 Semana 4 de tratamiento.

En los resultados analíticos correspondiente a las 4 semanas de haber comenzado el tratamiento se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de transaminasas siendo las medianas de GPT (BOC= 47,0 TLP= 31,0;  $p= 0,008$ ), y de GOT (BOC= 36,0; TLP= 29,0 UI/ml;  $p=0,041$ )

Estas diferencias también se encontraron en las hemoglobinemias siendo las medias (BOC=  $13,1 \pm 1,7$ ; TLP=  $11,8 \pm 2,0$  g/dl;  $p= 0,003$ ), así como en el recuento de hematíes (BOC=  $4,3 \pm 0,5$ ; TLP=  $3,8 \pm 0,6$   $10^6/\text{mm}^3$ ;  $p=0,001$ ), recuento de leucocitos (BOC=  $3,8 \pm 1,5$ ; TLP=  $3,1 \pm 1,4$   $10^3/\text{mm}^3$ ;  $p=0,016$ ), y recuento de plaquetas (BOC=  $143,8 \pm 68,4,5$ ; TLP=  $105,8 \pm 44,1$   $10^3/\text{mm}^3$ ;  $p=0,05$ ) Para el resto de variables no se encontraron estas diferencias.

Tabla 4. 7 Datos analíticos de seguimiento a las 4 semanas.

	Población total	Boceprevir	Telaprevir	p-valor
<b>GPT 4 semanas (Mediana) (UI/ml) (RI)</b>	33,0 (24,2-56,5)	47,0 (30,50-71,5)	31,0 (22,0-43,0)	0,008
<b>GOT 4 semanas (Mediana) (UI/ml) (RI)</b>	33,0 (25,0-51,0)	36,0 (39,0-54,5)	29,0 (25,0-45,7)	n.s
<b>GGT 4 semanas (Mediana) (UI/ml) (RI)</b>	63,0 (35,5-87,0)	73,5(48,2-116,5)	60,0 (33,5-75,5)	n.s
<b>Hemoglobina 4 semanas (Media) (g/dl)</b>	$12,3 \pm 2,0$	$13,1 \pm 1,7$	$11,8 \pm 2,0$	0,003
<b>Hematíes 4 semanas (Media) (<math>10^6/\text{mm}^3</math>)</b>	$4,0 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,6$	0,001
<b>Leucocitos 4 semanas (Media)(<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	$3,3 \pm 1,5$	$3,8 \pm 1,5$	$3,1 \pm 1,4$	0,016
<b>Neutrófilos 4 semanas (Mediana)(<math>10^3/\text{mm}^3</math>) (RI)</b>	1,7 (1,2-,2,2)	1,78 (1,2-,2,5)	1,5 (1,2-2,1)	n.s
<b>Plaquetas 4 semanas (Media)(<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	$119 \pm 56,4$	$143,8 \pm 68,4$	$105,8 \pm 44,1$	0,005

#### 4.5.2 Semana 8 de tratamiento.

A las 8 semanas se encontraron diferencias en la media de niveles de hemáties siendo algo menores para los pacientes tratados con TLP (BOC=3,8± 0,5; TLP= 3,5 ± 0,6 10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>; p=0,01)

Esto mismo sucede para el caso de la hemoglobina, que también fueron menores para los pacientes en tratamiento con TLP (BOC=11,6±1,6; TLP=10,9± 1,7 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>; p=0,05) y con el recuento de plaquetas que fueron, (BOC= 123,6 ± 55,4; TLP= 101,0 ± 40,2 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>; p=0,056) aunque esta diferencia no fue significativa.

**Tabla 4. 8 Datos analíticos de seguimiento a las 8 semanas.**

	Población total	Boceprevir	Telaprevir	p-valor
<b>GPT 8 semanas (Mediana) (RI) (UI/ml)</b>	24,0 (19,0-30,5)	22,0 (16,5-30,5)	27,0 (19,2-30,7)	n.s
<b>GOT 8 semanas (Mediana) (RI) (UI/ml)</b>	25,0 (21,5-32,5)	24,0 (21,0-34,5)	26,5 (22,0-32,7)	n.s
<b>GGT 8 semanas (Mediana) (RI) (UI/ml)</b>	44,0 (33,7-64,2)	41,0 (28,25-61,50)	46,0 (33,7-65,7)	n.s
<b>Hemoglobina 8 semanas (Media) (g/dl)</b>	11,1 ± 1,7	11,6 ± 1,6	10,9 ± 1,7	n.s
<b>Hematíes 8 semanas (Media) (10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	3,5 ± 0,6	3,8 ± 0,5	3,5 ± 0,6	0,010
<b>Leucocitos 8 semanas (Media) (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	2,9 ± 1,1	3,0 ± 1,2	2,8 ± 1,0	n.s
<b>Neutrófilos 8 semanas (Mediana) (RI) (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	1,6 (1,1-2,0)	1,45 (0,9-2,1)	1,6 ± (1,1-1,9)	n.s
<b>Plaquetas 8 semanas (Media)(10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	109,2 ± 47,2	123,6 ± 55,4	101,0 ± 40,2	n.s

n.s= no significativo

#### 4.5.3 Semana 12 de tratamiento.

Al igual que en el seguimiento a las 8 semanas, las diferencias en el recuento de eritrocitos son estadísticamente significativas, siendo mayores en el caso de los tratados con BOC (BOC=  $3,5 \pm 0,5$ , TLP=  $3,2 \pm 0,6$  p= 0,022).

Tabla 4. 9 Datos analíticos de seguimiento a las 12 semanas.

	Población total	Boceprevir	Telaprevir	p-valor
<b>GPT 12 semanas (Mediana) (RI) (UI/ml)</b>	24,0 (17,0-31,0)	21,5 (17,0-29,5)	25,0 (17,0-34,0)	n.s
<b>GOT 12 semanas (Mediana) (RI) (UI/ml)</b>	24,0 (21,0-37,0)	23,5 (18,7-31,7)	24,0 (22,0-32,7)	n.s
<b>GGT 12 semanas (Mediana) (RI) (UI/ml)</b>	41,0 (30,2-66,7)	35,5 (26,7-62,2)	42,0 (31,2-73,7)	n.s
<b>Hemoglobina 12 semanas (Media) (g/dl)</b>	$10,5 \pm 3,8$	$11,0 \pm 5,6$	$10,3 \pm 1,9$	n.s
<b>Hematíes 12 semanas (Media) (<math>10^6/\text{mm}^3</math>)</b>	$3,3 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,6$	0,022
<b>Leucocitos 12 semanas (Media) (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	$2,6 \pm 1,3$	$2,7 \pm 1,4$	$2,6 \pm 1,1$	n.s
<b>Neutrófilos 12 semanas (RI) (Mediana) (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	1,38 (1,0-2,0)	1,2 (0,8-1,8)	1,43 (1,10-2,1)	n.s
<b>Plaquetas 12 semanas (Media)(<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	$108,0 \pm 51,7$	$119,0 \pm 70,2$	$101,0 \pm 34,2$	n.s

n.s= no significativo

#### 4.5.4 Semana 24 de tratamiento.

A las 24 semanas de tratamiento se encontraron diferencias en la media de niveles de leucocitos en sangre siendo menores la de los pacientes tratados con TLP (TLP=  $2,7 \pm 0,9$ ; BOC=  $3,4 \pm 1,2$ ;  $p= 0,008$ ).

Tabla 4. 10 Datos analíticos de seguimiento a las 24 semanas.

	Población total	Boceprevir	Telaprevir	p-valor
<b>GPT 24 semanas (Mediana) (RI) (UI/ml)</b>	22,0 (16,2-30,7)	22,0 (16,0-29,2)	21,5 (16,7-34,5)	n.s
<b>GOT 24 semanas (Mediana) (RI) (UI/ml)</b>	25,5 (21,0-38,5)	24,5 (20,7-33,5)	25,5 (21,0-40,2)	n.s
<b>GGT 24 semanas (Mediana) (UI/ml)</b>	37,0 (26,2-65,7)	37,0 (26,5-76,5)	37,0 (23,0-67,0)	n.s
<b>Hemoglobina 24 semanas (Media) (g/dl)</b>	$11,2 \pm 1,6$	$11,1 \pm 1,7$	$11,2 \pm 1,5$	n.s
<b>Hematíes 24 semanas (Media) (<math>10^6/\text{mm}^3</math>)</b>	$3,5 \pm 0,6$	$3,4 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,6$	n.s
<b>Leucocitos 24 semanas (Media) (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	$2,9 \pm 1,1$	$3,4 \pm 1,2$	$2,7 \pm 0,9$	0,008
<b>Neutrófilos 24 semanas (RI) (Mediana) (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	1,37 (0,9-2,0)	1,5 (0,9-1,9)	1,37 (0,9-2,6)	n.s
<b>Plaquetas 24 semanas (Media)(<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	$119,5 \pm 55,6$	$131,1 \pm 65,2$	$113,2 \pm 49,3$	n.s

n.s= no significativo

## 4.6 Evolución en global de los datos analíticos.

### 4.6.1 Hemoglobinemias y recuento de hematíes.

Figura 4. 1 Hemoglobinemias durante el seguimiento (g/dl)

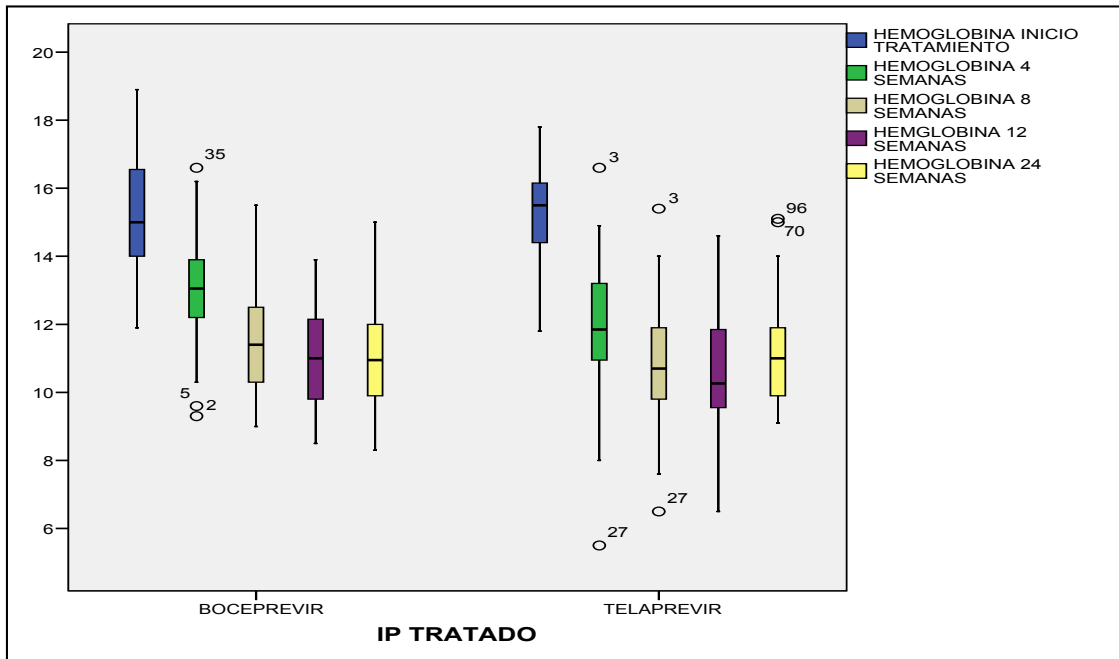
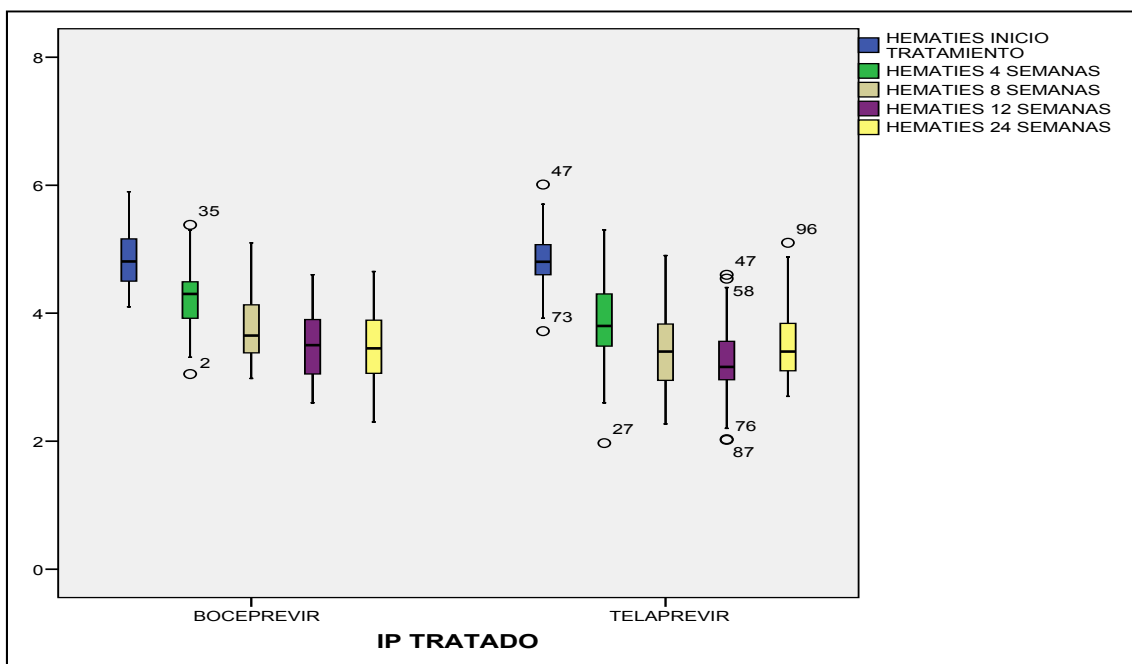


Figura 4. 2 Recuento de hematíes durante el seguimiento ( $10^6/mm^3$ )



### 4.6.2 Recuento de leucocitos y neutrófilos.

Figura 4. 3 Recuento de leucocitos durante el seguimiento ( $10^3/mm^3$ )

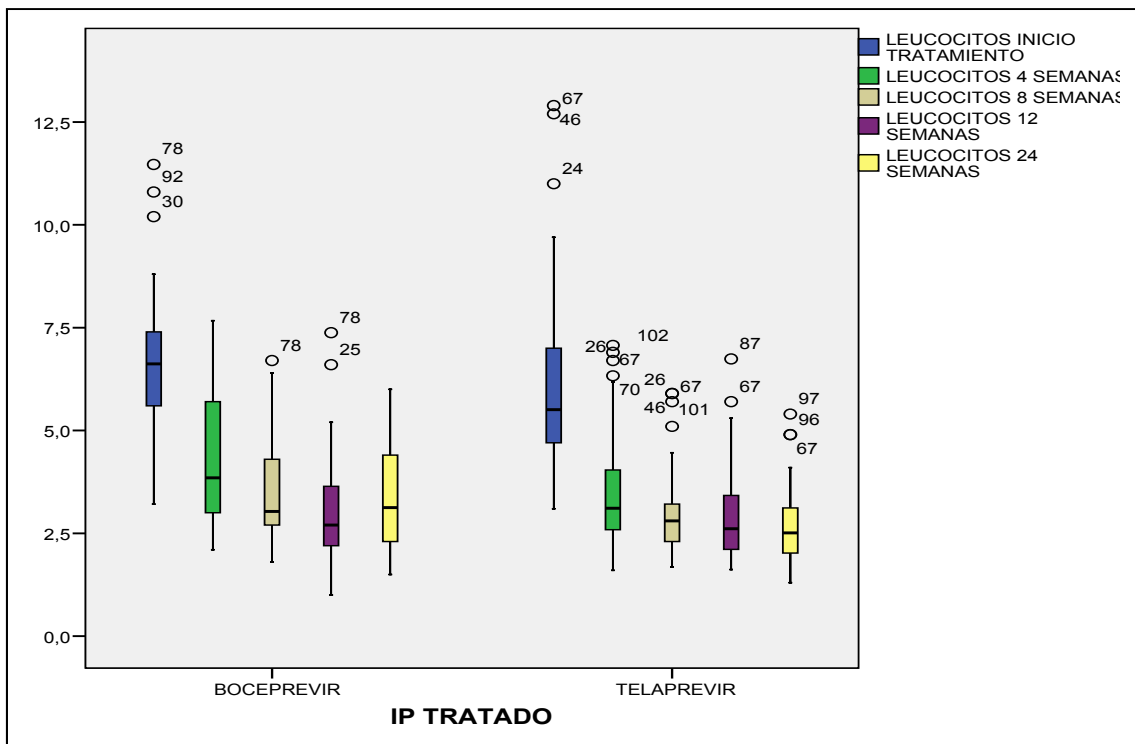
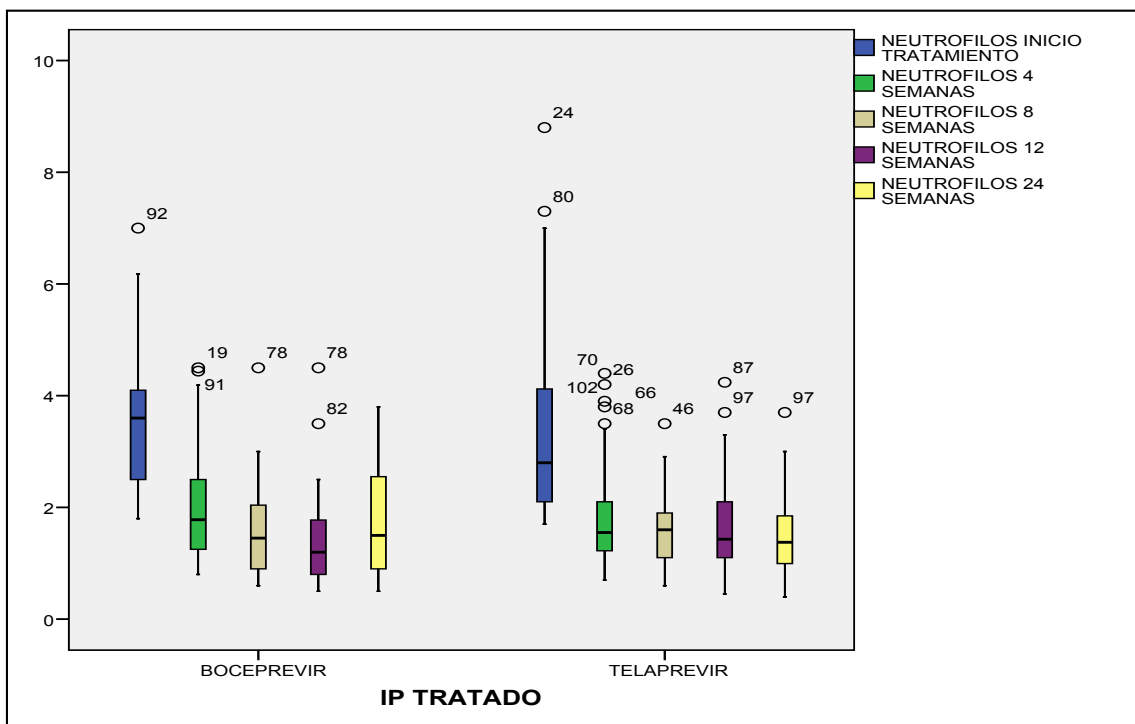
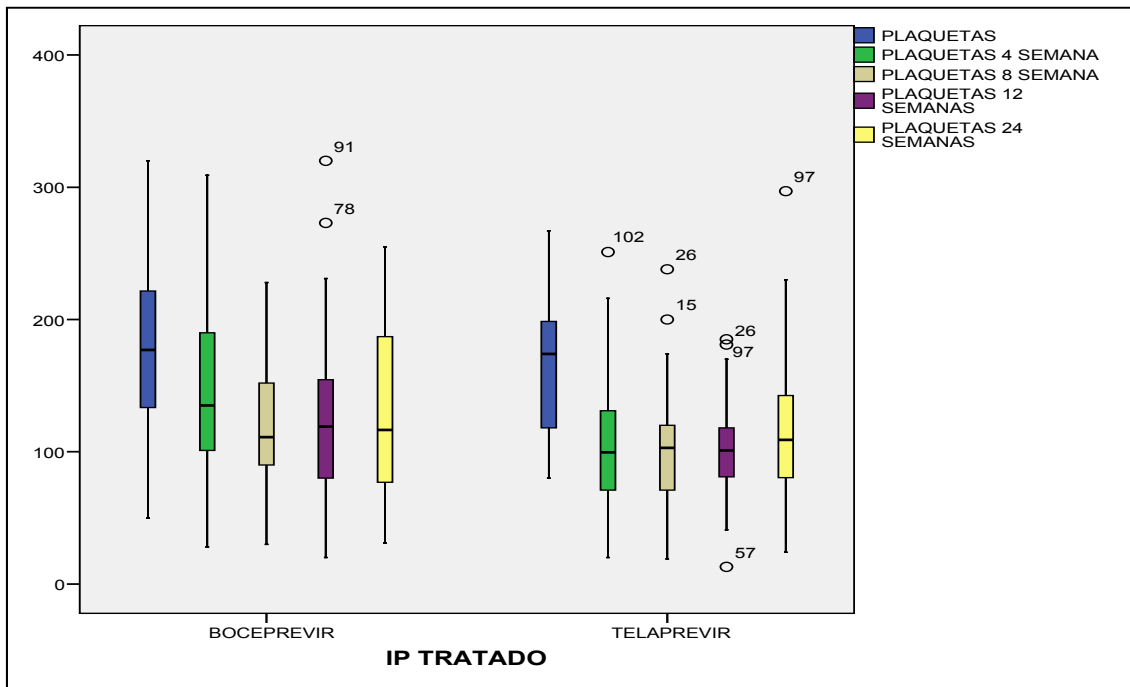


Figura 4. 4 Recuento de neutrófilos durante el seguimiento ( $10^3/mm^3$ )



### 4.6.3 Recuento de plaquetas.

Figura 4. 5 Recuento de plaquetas durante el seguimiento ( $10^3/mm^3$ )



### 4.6.4 Transaminasas séricas.

Figura 4. 6 Niveles séricos de GPT durante el seguimiento (UI/ml)

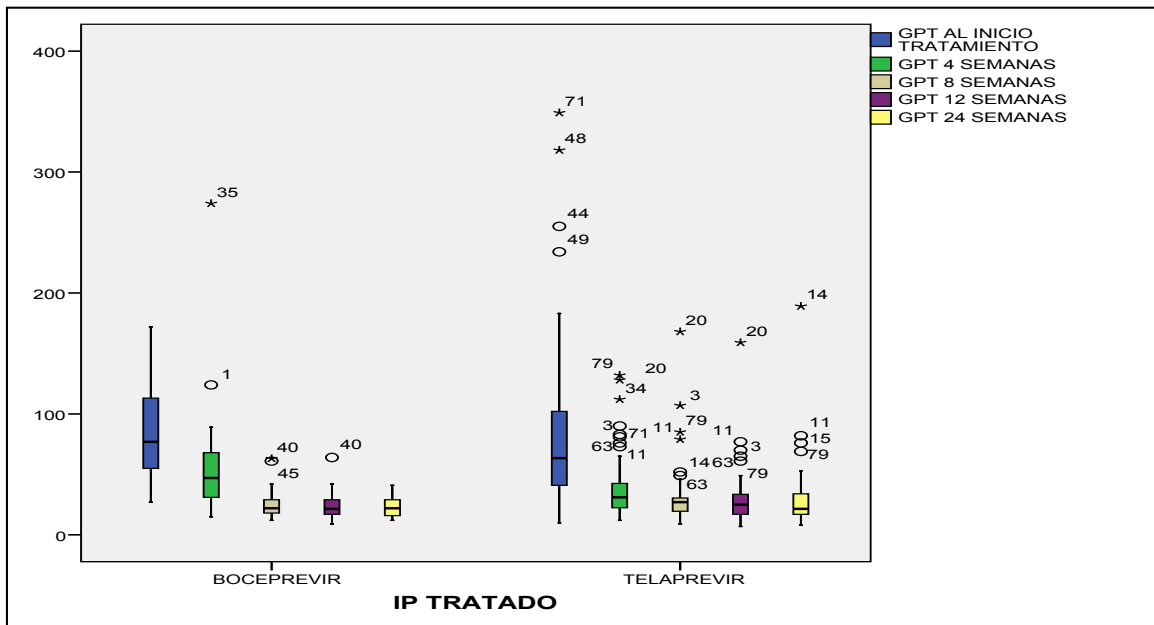




Figura 4. 7 Niveles séricos de GOT durante el seguimiento (UI/ml)

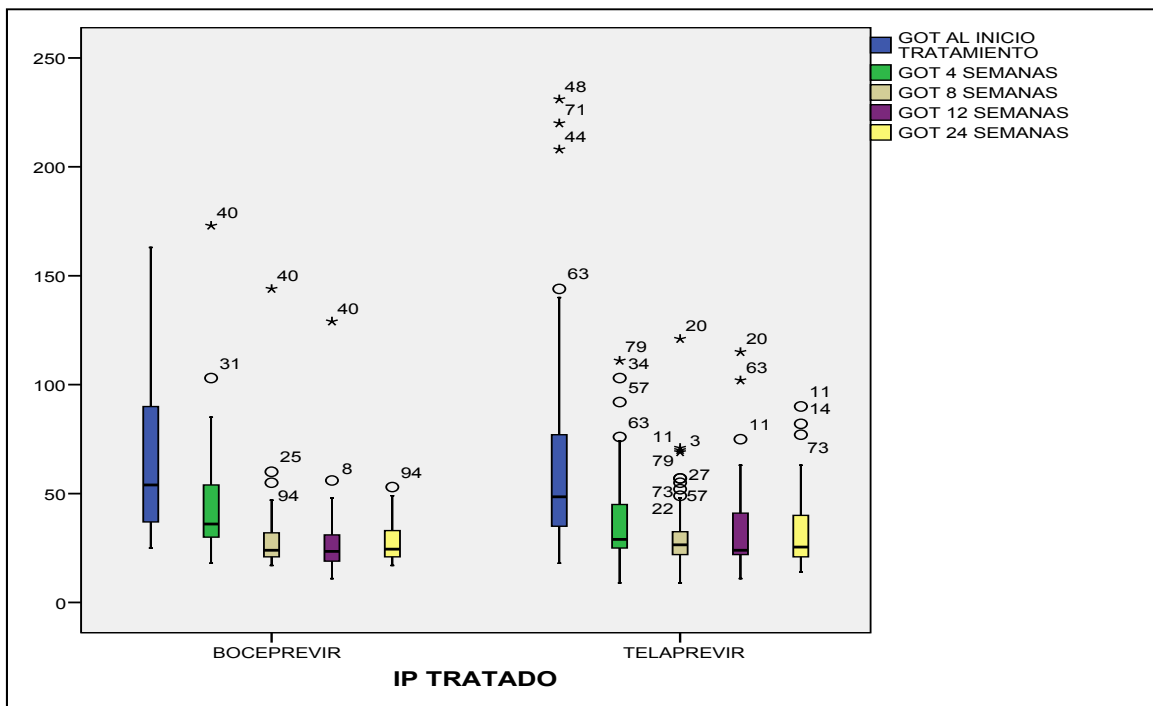
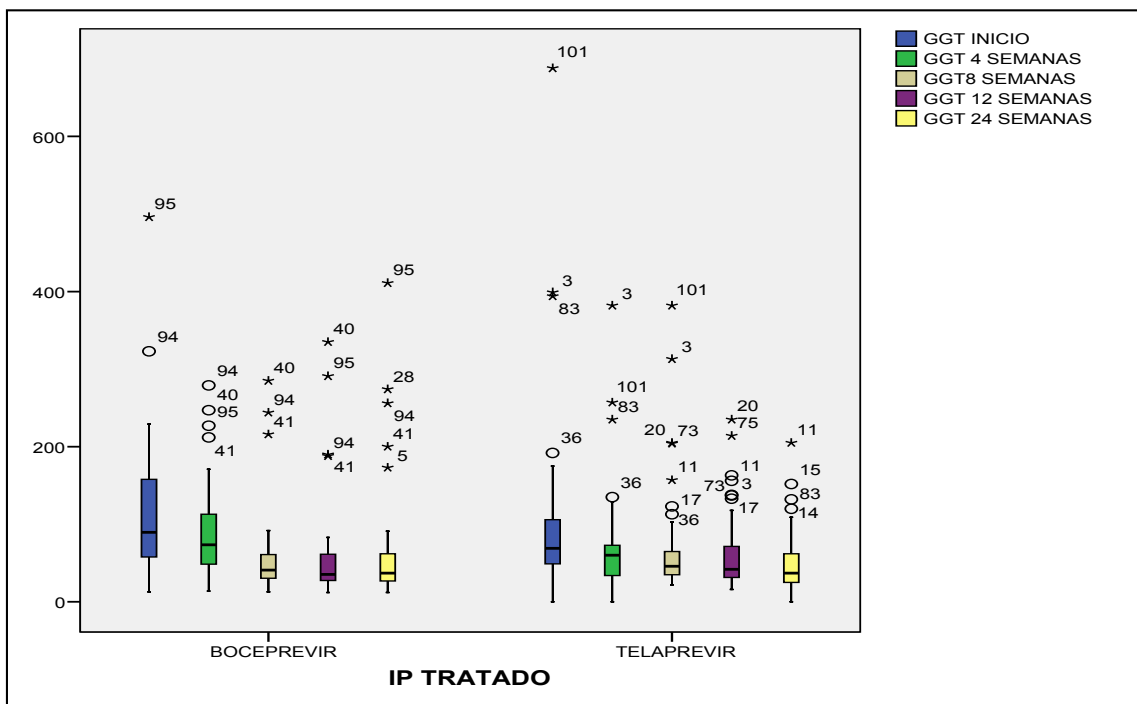


Figura 4. 8 Niveles séricos de GGT durante el seguimiento (UI/ml)



#### 4.7 Resultados de efectividad.

Un 67% de los pacientes consiguieron finalizar el tratamiento por completo, (BOC= 68,6%, TLP= 66,2%)

El 63,2% de los pacientes tratados con TLP consiguieron RVR y el 45,7% en el caso de los tratados con BOC.

A las 24 semanas postratamiento se consiguieron unos porcentajes de RVS 24 del 63,2% para TLP y el 54,3% para BOC

Tanto las tasas de rebote viral (BOC= 8,6%, TLP= 2,9%;) recaída virológica (BOC= 11,6%, TLP= 4,4%; p=0,180), respuestas parciales (BOC= 8,6%, TLP= 4,4%) y ausencias de respuestas (BOC= 14,3%, TLP= 11,8%;) fueron mayores para la cohorte de BOC, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 4. 11 Efectividad global de los tratamientos.**

Tipo de respuesta	Población total (N=103)	Boceprevir (n=35)	Telaprevir (n=68)	p-valor
<b>Respuesta viral rápida</b>	54,2% (57/103)	45,7% (16/35)	63,2% (43/68)	n.s
<b>Respuesta viral sostenida</b>	60,2% (62/103)	54,3% (19/35)	63,2% (43/68)	n.s
<b>Respuesta parcial</b>	5,8% (6/103)	8,6% (3/35)	4,4% (3/68)	n.s
<b>No respuesta</b>	12,6% (13/103)	14,3% (5/35)	11,8% (8/68)	n.s
<b>Recaída viral</b>	6,8% (7/103)	11,6% (4/35)	4,4% (3/68)	n.s
<b>Rebote viral</b>	4,9% (5/103)	8,6% (3/35)	2,9% (2/68)	n.s
<b>Abandono</b>	9,7% (10/103)	2,9% (1/35)	13,2% (9/68)	n.s

n.s= no significativo

#### 4.7.1 Efectividad según experiencia previa a otros tratamientos y RVR.

Los datos de efectividad reportados según la experiencia previa de los pacientes a otros tratamientos para la hepatitis C muestran mayores tasas de éxitos para los recidivantes con un 88% de RVS (BOC= 100%, TLP= 87,0%;  $p=0,586$ ), seguidos de los naives con un 53,6% (BOC= 52,9%, TLP= 54,2%;  $p=0,832$ )

Tabla 4. 12 Efectividad según experiencia a biterapia y obtención de RVR.

Tipo de respuesta	Población total (N=103)	Boceprevir (n=35)	Telaprevir (n=68)	p-valor
<b>Experiencia previa</b>				
<b>Paciente naive</b>	53,6% (22/41)	52,9% (9/17)	54,3% (13/24)	n.s
<b>Paciente no respond. o desc.</b>	45,4% (10/22)	44,4% (4/9)	46,1% (6/13)	n.s
<b>Respond. Parcial</b>	53,3% (8/15)	57,1% (4/7)	50,0% (4/8)	n.s
<b>Recidivante</b>	88,0% (22/25)	100,0% (2/2)	87,0% (20/23)	n.s
<b>Respuesta viral rápida</b>	83,9% (47/56)	80,0% (12/15)	85,4% (35/41)	n.s

n.s= no significativo

Aquellos pacientes que obtuvieron RVR también mostraron mayores tasas de RVS con un total de 83,9% de curaciones (BOC= 80%, TLP= 85,4%)

#### 4.7.2 Efectividad según polimorfismo ILB28B:

Teniendo en cuenta el polimorfismo ILB28B aquellos con el genotipo CC tuvieron mejores tasas de curación, 68,4% (BOC= 100,0%, TLP= 50%); comparadas con otros polimorfismo como el IL28BCT 59,1% (BOC= 50,0%, TLP= 63,3%) o el IL28BTT 53,3% (BOC= 33,3%, TLP= 63,7%)

Tabla 4. 13 Efectividad según polimorfismo IL28B.

	Población total (N=103)	Boceprevir (n=35)	Telaprevir (n=68)	p-valor
<b>Polimorfismo IL28B</b>				0,022
<b>IL28BCC</b>	68,4% (13/19)	100,0% (7/7)	50% (6/12)	
<b>IL28B no CC</b>	57,6%(34/59)	45% (9/20)	64,1% (25/39)	
<b>IL28B25TT</b>	53,3% (8/15)	33,3% (2/6)	66,7% (6/9)	
<b>IL28B25CT</b>	59,1% (26/44)	50,0% (7/14)	63,3% (19/30)	
<b>No disponible</b>	60% (15/25)	37,5% (3/8)	70,6% (12/17)	

n.s= no significativo

#### 4.7.3 Efectividad según grado de fibrosis hepática.

Los sujetos con grado de fibrosis hepática menos avanzada obtuvieron mejores respuestas al tratamiento destacando tasas de curación del 67,8% (BOC= 53,8%, TLP= 80,0%), comparadas con aquellos con fibrosis grado F3-F4 57,33% (BOC= 54,5%, TLP= 58,5%) o incluso con F4 52,1% (BOC = 52,1%, TLP 51,5%)

Tabla 4. 14 Efectividad según fibrosis hepática basal.

	Población total (N=103)	Boceprevir (n=35)	Telaprevir (n=68)	p-valor
<b>Grado de fibrosis</b>				
<b>&lt;F3-F4</b>	67,8% (19/28)	53,8% (7/13)	80,0% (12/15)	n.s
<b>F3-F4</b>	57,3% (43/75)	54,5% (12/22)	58,5% (31/53)	n.s
<b>F4 (cirrosis)</b>	52,1%(25/48)	53,3%(8/15)	51,5%(17/33)	n.s

n.s= no significativo

#### 4.8 Reacciones adversas y severidad de las mismas.

Las RAMs más frecuentes notificadas fueron las hematológicas. Leucopenia en un 83,5% de los pacientes (BOC= 80,0%, TLP=85,3%) siendo de grado III/IV en el 18,4% (BOC= 14,3% , TLP= 20,6%) neutropenia en un 80,6% (BOC= 80%, TLP= 80,9%) siendo de grado III/IV en el 15,5% de los casos (BOC= 25,7%, TLP= 10,3%) anemia en un 61,2%% de los pacientes (BOC= 45,7%,TLP= 69,1% p= 0,021) siendo en un 6,8% de grado III/IV y dándose esta gravedad de manera más frecuentes en los pacientes tratados con TLP (BOC= 0,0%,TLP= 10,3% p= 0,022) además un 15,5% precisaron concentrados de hematíes (BOC=8,6% ; TLP= 19,1%). Por último la trombopenia con un 57,3% de los casos (BOC= 45,7%, TLP= 63,2%) de las cuales eran de grado III/IV en el 13,6% de los casos (BOC= 17,1%,TLP= 11,8%;).

Un 36,9% de pacientes notificaron prurito (BOC= 11,4%,TLP= 50%; p= 0,00), y exantema un 31,3% (BOC= 5,7%,TLP= 44,1%; p= 0,00), siendo ambas sintomatologías más frecuente para los pacientes tratados con TLP.

La totalidad de las disgeusias (mal sabor de boca, sabor metálico...) reportadas correspondieron a pacientes tratados con BOC (BOC= 25,7%,TLP= 0%; p= 0,00)

Teniendo en cuenta el mayor grado de cualquier RAM reportada por los pacientes un 60% de los pacientes tratados con TLP frente al 52,8% de los tratados con BOC sufrieron alguna clasificada como III/IV (p= 0,333)

Los abandonos registrados debidos a reacciones adversas graves fueron del 9,7% (BOC= 2,9%, TLP= 13,2%; p= 0,092) Dichos abandonos correspondieron a 10 casos .Nueve pacientes tratados con TLP y uno con BOC. Entre las causas registradas se encuentran 5 pacientes tratados con TLP (4 varones y una mujer)con toxicodermias severas (grado III) explicadas por exantemas y prurito generalizado por todo el tronco y extremidades inferiores y superiores del cuerpo. Otros 2 pacientes (un hombre y una mujer) tratados con TLP sufrieron anemia y trombopenia severa con episodios repetidos de hemorragias de carácter leve-moderada (epistaxis) y el otro caso de abandono fue en una

mujer que padeció una retinitis severa asociada a hemorragias y trombopenia de grado IV. El paciente tratado con BOC que abandonó el tratamiento fue debido a anemia y trombopenia severa (grado IV)

La edad media de estos pacientes que abandonaron el tratamiento fue de 55 años, siendo el paciente más joven de 43 y el mayor de 74 años.

La duración media del tratamiento en los abandonos tratados con TLP fue de  $14 \pm 4,46$  semanas y el tratado con BOC de 17 semanas.

**Tabla 4. 15 Reacciones adversas registradas.**

	<b>Población total (N=103)</b>	<b>Boceprevir (n=35)</b>	<b>Telaprevir (n=68)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Leucopenia</b>	83,5% (86/103)	80,0%(28/35)	85,3% (58/68)	n.s
Grado III/IV	18,4% (19/103)	14,3%(5/35)	20,6%(14/68)	n.s
<b>Neutropenia</b>	80,6% (83/103)	80% (28/35)	80,9% (55/68)	n.s
Grado III/IV	15,5% (16/103)	25,7% (9/35)	10,3% (7/68)	n.s
<b>Anemia</b>	61,2% (63/103)	45,7% (16/35)	69,1% (47/68)	0,021
Grado III/IV	6,8%(7/103)	0,0% (0/35)	10,3% (7/68)	0,022
<b>Necesitaron Concentrado de hematíes</b>	15,5% (16/103)	8,6%(3/35)	19,1%(13/68)	n.s
<b>Trombopenia</b>	57,3%(59/103)	45,7% (16/35)	63,2% (43/68)	n.s
Grado III/IV	13,6% (14/103)	17,1% (6/35)	11,8% (8/68)	n.s
<b>Prurito</b>	36,9% (38/103)	11,4% (4/35)	50% (34/68)	0,000
<b>Exantema</b>	31,1% (32/103)	5,7% (2/35)	44,10% (30/68)	0,000
<b>Fiebre/febrícula</b>	11,7% (12/103)	14,3% (5/35)	10,3% (7/68)	n.s
<b>Síntomas anorrectales</b>	10,7% (11/103)	5,7% (2/35)	13,2% (9/68)	n.s
<b>Disgeusia</b>	8,7% (9/103)	25,7% (9/35)	0,0% (0/68)	0,000
<b>Alopecia/pérdida pelo</b>	6,8% (7/103)	5,7% (2/35)	7,4% (5/68)	n.s
<b>Epigastralgia</b>	3,9% (4/103)	5,7% (2/35)	2,9,% (2/69)	n.s
<b>Retinitis</b>	1,9% (2/103)	0,0% (0/35)	2,9% (2/68)	n.s

n.s= no significativo

#### 4.8.1 Reacciones adversas y severidad de las mismas según fibrosis hepática.

Si se analizan las reacciones adversas hematológicas teniendo en cuenta el estado de fibrosis hepática avanzada (F4 o cirrótico) y menos avanzada (menor de F4), se encuentran mayor incidencia de anemia (68,1% vs 56,9%  $p=0,031$ ) en los pacientes F4. De igual modo el grado de esta anemia es mayor para estos pacientes (10,6% vs 3,9%  $p=0,05$ ).

Este mismo escenario se repite para el caso de la trombopenia, más frecuente en pacientes cirróticos (72,3% vs 45,1%  $p=0,046$ ) y también de mayor grado (25,5% vs 6,5%,  $p=0,041$ ) que en los no cirróticos.

**Tabla 4. 16 Reacciones adversas y severidad según fibrosis hepática.**

RAM	Población total (N=98)*		Boceprevir (n=35)		Telaprevir (n=63)*		p-valor
	F4	<F4	F4	<F4	F4	<F4	
<b>Anemia</b>	68,1% (32/47)	56,9% (29/51)	46,7% (7/15)	45,0% (9/20)	78,1% (25/32)	64,5% (20/31)	0,031
Grado III/IV	10,6% (5/47)	3,9% (2/51)	0,0% (0/15)	0,0% (0/20)	15,6% (5/32)	6,5% (2/31)	0,05
<b>Trombopenia</b>	72,3% (34/47)	45,1% (23/51)	60,0% (9/15)	35,0% (7/20)	78,1% (25/32)	51,5% (16/31)	0,046
Grado III/IV	25,5% (12/47)	6,5% (2/31)	40,0% (6/15)	0,0% (0/20)	18,8% (6/32)	6,5% (2/31)	0,041

\*5 pacientes tratados con TLP con F>2 pero sin saber con exactitud el grado se excluyen del análisis.





# DISCUSIÓN



## 5 DISCUSIÓN.

En este estudio presentamos el análisis de la efectividad y seguridad del uso de los inhibidores de la proteasa de primera generación (telaprevir y boceprevir) en la población extremeña. Dicho estudio recoge los datos de pacientes tratados en los centros hospitalarios de las 8 áreas de salud del SES, en condiciones reales de uso.

En la actualidad es el único estudio observacional realizado con base a la población extremeña que incluye ambos fármacos, existiendo bibliografía al respecto de otro similar con población española (albergando 834 pacientes con fibrosis avanzada)<sup>(32)</sup> y un segundo estudio también con población española (582 pacientes) en el que todos los pacientes son tratados con TLP<sup>(33)</sup>

En el ámbito europeo existen experiencias como la alemana (PAN cohorte con 1087 pacientes)<sup>(34)</sup> e italiana (834 pacientes)<sup>(35)</sup>. Por último fuera de Europa destaca un estudio basado en una cohorte de veteranos de guerra norteamericanos (835 pacientes)<sup>(36)</sup>

La elección del fármaco con el que iban a ser tratados estos pacientes correspondió a los facultativos, sin embargo los criterios de selección de los candidatos procuraron adaptarse a la estrategia nacional de priorización de acceso a estos fármacos desarrollada en el IPT sobre acceso a nuevos fármacos para la hepatitis C.

### 5.1 Análisis de los datos basales.

En los datos basales de ambas cohortes, no se encontraron diferencias significativas entre sí en cuanto a los datos demográficos básicos (edad media cercana a los 52 años, proporción de hombres y mujeres del orden de 60/40), relativos a la enfermedad (grado de fibrosis avanzada F3-F4 para más del 70% y F4 para el 46,6% de los pacientes con un resultado de elastografía hepática de entorno a los 12 Kpa), o con los años de enfermedad que se situaban con una media de cerca de los  $10 \pm 7,2$  años.

Si comparamos estos datos con la población que formaba parte de los ECA que dieron lugar a la aprobación de estos fármacos encontramos algunas diferencias como en el grado de fibrosis de los pacientes. En el caso de los ECA de boceprevir (RESPOND para pacientes pre-tratados y SPRINT para pacientes naives) los pacientes no tenían tan avanzada su enfermedad con porcentajes entre 19-20%<sup>(22)</sup> y entorno al 7%<sup>(37)</sup> de pacientes F3-F4 comparados con la población de este estudio que sobrepasa el 60% de F3-F4 y el 40% de F4 en el caso de los pacientes tratados con BOC.

Este patrón se repite si hacemos la comparación con los ECA que sirvieron para la aprobación de TLP (ADVANCE para pacientes naives y REALIZE para pacientes que habían fallado al tratamiento anterior con biterapia) En el primero de los ECA sólo había un 6% de pacientes cirróticos<sup>(23)</sup> y un 27% para el segundo<sup>(27)</sup>. Además el tiempo medio desde el diagnóstico de la enfermedad hasta iniciar el tratamiento en los pacientes extremeños era de aproximadamente 10 años.

Por tanto se puede afirmar que la población de nuestro estudio correspondía con una población con un estadio de la enfermedad mucho más avanzado en comparación con los estudios que dieron lugar a la aprobación de estos fármacos.

Teniendo en cuenta los criterios de selección hechos por el IPT es lógico encontrar estos resultados al igual que sucede con el estudio observacional en el que se englobaban pacientes de toda España y que reportaba una proporción de pacientes con fibrosis avanzada (F4) del 56%<sup>(32)</sup>

Sin embargo es importante remarcar que en los otros estudios observacionales internacionales (en los cuales no existían criterios de priorización españoles) las diferencias en el grado de fibrosis de los pacientes respecto a los ECA también son grandes. Por ejemplo en la cohorte italiana el 40% de los pacientes eran F4<sup>(35)</sup>, o el caso de los veteranos de guerra americanos con proporciones entre 30-40%<sup>(36)</sup> y también la alemana más cercana a las proporciones de los ECA con un 17% de F4<sup>(34)</sup>

El genotipo mayoritario de la población del estudio fue el 1b para un 54,4% y en el 36,9% el 1a, lo cual está en concordancia con los genotipos encontrados en estudios epidemiológicos acerca de esta infección en la población europea<sup>(38)</sup>.

En los ECA por lo general la proporción de pacientes con genotipo 1a fue mayor. El genotipo 1a siempre se ha relacionado con un virus con mayor capacidad replicativa y por tanto mayor virulencia y a su vez con peor pronóstico de la enfermedad, así como respuesta al tratamiento sobretodo relacionada con menor sensibilidad a la acción del interferón<sup>(39)</sup>

En cuanto a la distribución de pacientes destacar como hospitales que mayor número de pacientes aportan los de las áreas de salud de Plasencia y Badajoz (19,4% ambos) seguido con Cáceres con un 15,5%.

Los datos analíticos basales de ambas cohortes fueron similares sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas, siendo fisiológicos en la mayor parte de ellos a excepción de los marcadores hepáticos que se mostraban alterados mostrando enfermedad activa.

### 5.1.1 Comorbilidades.

En cuanto a las comorbilidades de los pacientes de este estudio destacar una mayor proporción de pacientes obesos 25,2%, con diabetes 11,7%, o hiperlipemia 19,4% que la población nacional, en la cual nos encontramos un 17% de población obesa, 7% de pacientes diabéticos, y 16,4% con hiperlipemia tomando como referencia la última encuesta de salud nacional del año 2012<sup>(40)</sup> Algunas de estas enfermedades como la diabetes y el síndrome metabólico se han relacionado ampliamente con el desarrollo de la propia infección por el virus C siendo consideradas en algunos casos complicaciones de la misma<sup>(41)</sup>

La existencia de estas comorbilidades se ha demostrado ser negativa tanto para la respuesta al tratamiento como al aumento de la mortalidad de los pacientes con hepatitis C<sup>(42, 43)</sup> de aquí la importancia de un adecuado diagnóstico y control de estas comorbilidades.

Encontramos un porcentaje de coinfectados por el VIH del 8,7% relativamente bajo que se puede explicar por la poca experiencia acumulada en el tratamiento de esta población con estos nuevos medicamentos. Destacar que en todos los pacientes coinfectados los facultativos optaron por tratarlos con TLP en lugar de BOC. Esta preferencia de elección se puede deber al diferente perfil de interacciones entre ambas opciones, así TLP puede usarse en combinación con los siguientes antirretrovirales: atazanavir potenciado, raltegravir, maraviroc, rilpivirina, etravirina o efavirenz (con efavirenz siempre y cuando se aumentara la dosis de TLP a 1.125 mg cada 8 horas) en combinación con tenofovir, o abacavir y emtricitabina o lamivudina. Las combinaciones para el caso de BOC se reducen a raltegravir, rilpivirina o etravirina en combinación con tenofovir o abacavir con lamivudina o emtricitabina<sup>(44)</sup>. Además la carga de comprimidos en el tratamiento se veía incrementada por menor tiempo en el caso de TLP ,12 semanas, 3 comprimidos cada 12 horas, comparadas con las 35 semanas y 4 comprimidos cada 8 horas, de BOC<sup>(45, 46)</sup> todo ello sin tener en cuenta las cápsulas de ribavirina que pueden alcanzar hasta las 6 cápsulas diarias<sup>(47)</sup>.

La posibilidad de poder simplificar un tratamiento ya complicado y por tanto con alto riesgo de pérdidas de adherencia, puede haber sido determinante para que muchos facultativos optaran por TLP para pacientes con una carga de comprimidos ya notable debido a su terapia antirretroviral.

### 5.1.2 Hábitos tóxicos.

La población de este estudio muestra un porcentaje de fumadores del 29,1% con una mediana de consumo de 20 cigarrillos día, de igual modo el 27,2% de los pacientes se declaraba como bebedor habitual con una media de consumo de alcohol de 26 gramos diarios.

Estos datos dan una muestra más fumadora, aunque con hábito respecto al alcohol inferior a la de la media nacional. En España se estimaron en el año 2012, un 24% de fumadores y el 38,3 % de bebedores habituales<sup>(40)</sup>

Un 12,6% de los pacientes estudiados reportaron experiencias con el abuso de drogas ilícitas.

Existe controversia acerca de si ciertas toxicomanías pueden afectar negativamente a los resultados terapéuticos a obtener. Este factor no ha sido nunca evaluado dentro de los ECA dado que suele ser un criterio de exclusión a la hora del reclutamiento de pacientes. En una revisión sistemática del año 2013 realizada acerca de este tipo de paciente, se mostraron resultados de curaciones menores a las reportadas en los ECA si bien fueron similares a las de otros estudios de efectividad en condiciones reales<sup>(48)</sup>

En principio es posible conseguir estos buenos resultados con el subgrupo de pacientes con hábitos tóxicos, si bien es verdad que es necesario reforzar el asesoramiento y seguimiento con el fin de conseguir el cese de dichas adicciones, sobre todo la relacionada con el alcohol, al menos en caso de enfermedad hepática avanzada<sup>(49)</sup>

### 5.1.3 Experiencia previa a otros tratamientos.

La mayor parte de los pacientes del estudio eran naives con un 39,8%, seguido de los recidivantes a biterapia 24,3%, un 20% eran no respondedores o con respuesta desconocida y el 14.6% habían tenido una respuesta parcial.

En la selección del fármaco por parte de los facultativos sólo se encontraron diferencias en los pacientes recidivantes, en los cuales se prefirió el tratamiento con TLP (BOC=5,7%; TLP=33,8%;  $p= 0,002$ ) Esto podría explicarse por los mejores resultados obtenidos en los ECA por TLP en esta población (RVS a las 24 semanas de hasta el 88%)<sup>(26)</sup> comparados con los de BOC (hasta el 75% de RVR 24 semanas)<sup>(21)</sup>, lo cual podría inclinar la decisión por parte de los clínicos de tratar a esta población con TLP en lugar de BOC.

## 5.2 Efectividad de la triple terapia.

La efectividad global presentada en este estudio muestra un porcentaje de RVS a las 24 semanas post-tratamiento del 60,2%. En el caso de los pacientes tratados con TLP es algo mayor llegando hasta el 63,2% y menor para BOC= 54,3%, aunque las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas.

Según la experiencia previa a biterapia, el grupo de pacientes con mejor comportamiento corresponde al de los recidivantes con RVS 24 del 88%, seguido de los naives con el 53,6% (BOC= 52,9%, TLP= 54,2%), siendo aquellos con respuesta nula o desconocida los que peores resultados obtuvieron 45,4% (TLP= 46,1%, BOC= 44,4%)

En función del grado de fibrosis hepática de los pacientes se obtuvieron mejores resultados para aquellos con grado < F3 con proporciones de RVS 24 del 67,8% comparados con los >F3 (57,3%) o incluso los F4 (52,1%)

El hecho de obtener RVR en estos pacientes, sirvió como factor de pronóstico para obtener una RVS a las 24 semanas, ya que esto ocurrió para el 83,9% de los pacientes que consiguieron negativizar su carga viral a las 4 semanas de comenzar el tratamiento.

Según el polimorfismo IL28B que presentaban los pacientes, aquellos con alelos CC obtuvieron mejores resultados con RVS 24 del 68,4% comparados con los no CC que fueron del 57,6% (p=0,022)

Estos resultados son peores que los obtenidos en los ECA para ambos fármacos, ya que en el caso de pacientes naives se han reportado tasas de éxitos para TLP del 75% y en el caso de BOC del 67% en el grupo de pacientes de raza blanca (siendo estos los más representativos con nuestros pacientes)

Los resultados con el grupo de pacientes recidivantes son similares a los obtenidos en el ECA de TLP en el que se obtuvieron tasas de RVS a las 24 semanas del 88%.



En otros estudios en condiciones reales de uso se confirmaron conclusiones similares y esta disparidad de resultados de acuerdo a la los ECA. Los peores resultados encontrados corresponden a la cohorte de veteranos de guerra americanos, en la que los porcentajes de éxito globales fueron de 50% para BOC y 52% para TLP. Según la experiencia previa a otros tratamientos el subgrupo de recidivantes fueron también los que mejores resultados obtuvieron (TLP= 77% vs BOC= 60%) seguidos de los naives (TLP=55% vs BOC=53%) y aquellos con respuesta nula o desconocida se mostraron aún peor que en nuestro caso (TLP=18%, BOC=23%) La relación entre el avanzado estado de fibrosis y peores respuestas también se reflejó con RVS 24 para los pacientes cirróticos (F4) que no llegaban al 40% (TLP=39%, BOC=37%)<sup>(36)</sup>

En el caso de la cohorte de pacientes españoles teniendo en cuenta sólo el análisis según intención de tratar, se obtuvieron RVS 24 similares a las nuestras BOC= 52% TLP= 65% en este caso siendo la diferencia significativa ( $p=0,000$ ). En función de la experiencia previa también los recidivantes tuvieron mejores porcentajes (TLP= 82%, BOC= 77%), naives (TLP=63% BOC=59%) y los peores fueron también aquellos con respuesta nula o desconocida (TLP= 45% , BOC= 28%  $p= 0,00$ ). De igual modo las tasas de éxito fueron mayores para estadíos de fibrosis menos avanzadas, pacientes con fibrosis hepáticas < F4 obtenían RVS 76% en comparación con los F4 que sólo se curaban el 59% ( $p=0,000$ )<sup>(32)</sup>

Para la cohorte italiana el resultado global obtenido fue de RVS 24 para el 62,7%, destacando también mejores resultados en la población recidivante (73,7%) y con grado de fibrosis no avanzado (<F4 = 68,1% vs F4= 53,4%  $p=0,001$ ), además al igual que en nuestro caso también resultan en mejor situación los pacientes con alelos CC del polimorfismo IL28B (70% vs CT 57,5% o TT 45,7%  $p=0,029$ )<sup>(35)</sup>

Por último en el caso de la cohorte con población alemana el 58,1%.de pacientes alcanzaron RVS 24, repitiendo todas las premisas anteriores en cuanto a experiencia previa (mejores resultados en recidivantes y naives) y grado de fibrosis hepática (mejores resultados para los pacientes no cirróticos que los cirróticos)

### 5.3 Evaluación de la seguridad de la triple terapia.

La RAMs más frecuentes reportadas fueron las hematológicas, siendo en orden de mayor a menor frecuencia la leucopenia con una incidencia de más del 80%, la neutropenia (80,6%), anemia (61,2%) y trombopenia (57,3%)

Se encontraron diferencias en la frecuencia de estas RAMs entre ambas cohortes en el caso de la anemia, con mayor frecuencia para los pacientes tratados con TLP (69,1% vs 47,7%  $p=0,021$ ) y además dichos pacientes también sufrieron este efecto adverso con mayor severidad (grado III-IV para el 10,3% vs 0%  $p=0,022$ ). Hasta un 15,5% de los pacientes necesitaron soporte para su anemia mediante la transfusión de concentrados de hematíes, siendo este porcentaje mayor para los pacientes del grupo TLP (19,1%) que de BOC (8,6%). Esta mayor frecuencia y gravedad de anemia en los pacientes tratados con TLP respecto a los de BOC no aparece tan marcada en la cohorte española, si bien es verdad que los pacientes con TLP necesitaron mayor soporte con concentrado de hematíes que los de BOC (17% vs 10%  $p=0,001$ )<sup>(32)</sup>

En general las proporciones de RAH encontradas son mayores a las comunicadas por los ECA. Por ejemplo en el caso del realizado para la aprobación del uso de TLP en pacientes ya tratados con anterioridad frente al virus C (REALICE), los porcentajes de pacientes que sufrieron anemia se situaron en torno al 30% y de grado III/IV entorno al 15%.

Para explicar esta discordancia encontrada en la frecuencia y severidad de estas RAM debemos tener en cuenta la diferencia en el grado de fibrosis existente entre los pacientes del presente estudio y los ECA. Hay que destacar que si tenemos en cuenta el daño hepático medido por el grado de fibrosis hepática, obtenemos que aquellos pacientes con grados de fibrosis más avanzados sufren con mayor frecuencia y severidad estas RAH.

Esto es palpable en el caso de la anemia con porcentajes de 68,1% en la población con fibrosis F4 y con severidad alta en el 10,6%, y la trombopenia con hasta un 72,3% de incidencia con gravedad significativa en el 25,5% de

estos pacientes. Esta mayor incidencia de RAMs relacionadas con la fibrosis hepática también ha sido descrita en otros estudios en condiciones reales<sup>(32-34)</sup>

Del resto de RAMs reportadas en este estudio destacar la incidencia de prurito y exantema, siendo mayoritaria en el grupo de pacientes tratados con TLP (44,1% vs 5,7% p=0,000)

En al menos 5 pacientes (todos tratados con TLP, siendo el 7,4%) estas complicaciones dermatológicas fueron severas desarrollándose exantemas y prurito generalizado por todo el tronco y extremidades inferiores y superiores del cuerpo, que condujeron al abandono o retirada del tratamiento. Esta proporción contrasta con la encontrada en el ECA de TLP REALIZE que comunicaron un 4% de abandonos debido al eritema y/o prurito.

Las tasa de abandono debida a RAMs fue del 9,7% (BOC= 2,9%, TLP= 13,2%; p= 0,092) Este dato de abandonos por efectos adversos global (para todos los pacientes) es similar al comunicado en la cohorte española (8,7%) y mayor que el de la cohorte alemana (6,3%) aunque algo menor que en el caso de la italiana (14,6%)

El porcentaje de abandonos de los pacientes tratados con TLP es casi idéntico al mostrado en el ECA REALIZE (13%) De estos abandonos se destaca a parte de las ya explicados, un caso de retinitis severa asociada a hemorragias y trombopenia en una paciente tratada con TLP. Esta RAM se encuentra recogida en la ficha técnica de TLP clasificada como poco frecuente (con un rango de frecuencia que va desde mayor o igual a 1/1.000 hasta < 1/100) En nuestro caso se dio en un paciente de los 68 tratados con TLP (1,47%)

En ninguno de los estudios observacionales encontrados se reportó esta complicación. La retinitis se define como la inflamación de la retina la cual conlleva asociada alteraciones visuales. El origen de la retinitis puede ser inmunológico y suele estar asociada a otras enfermedades sistémicas de origen infeccioso o inflamatorio.

Sin embargo aunque más raramente también puede ser asociada al uso de medicamentos entre los cuales se han descrito la rufabutina, cidofovir,

antibióticos como fluoroquinolonas, bifosfonatos y algunos antitumorales como ipilimumab, dabrafenib y vemurafenib<sup>(50, 51)</sup>

La disgeusia se mostró con mayor frecuencia en los pacientes tratados con BOC (25,7%) comparados con los de TLP (0,0%)  $p=0,000$ . Este porcentaje fue menor que los comunicados en los ECA que condujeron a la aprobación de BOC (entorno al 40% de los pacientes reportaron disgeusia)

Destacar que gran parte de los efectos adversos descritos para la triple terapia, ya habían sido descritos con anterioridad para el tratamiento basado en interferón y ribavirina (por ejemplo anemia, leucopenia, prurito, disgeusia...) Por tanto es difícil discernir que RAM se ha debido exclusivamente a la introducción de estos nuevos fármacos, aunque lo que queda claro que han podido servir para potenciar estos efectos adversos ya conocidos.

## 5.4 Limitaciones del estudio.

La limitación más evidente del estudio es el pequeño tamaño muestral que ha podido impedir obtener diferencias con significación estadística entre las dos cohortes en la comparación de muchas variables.

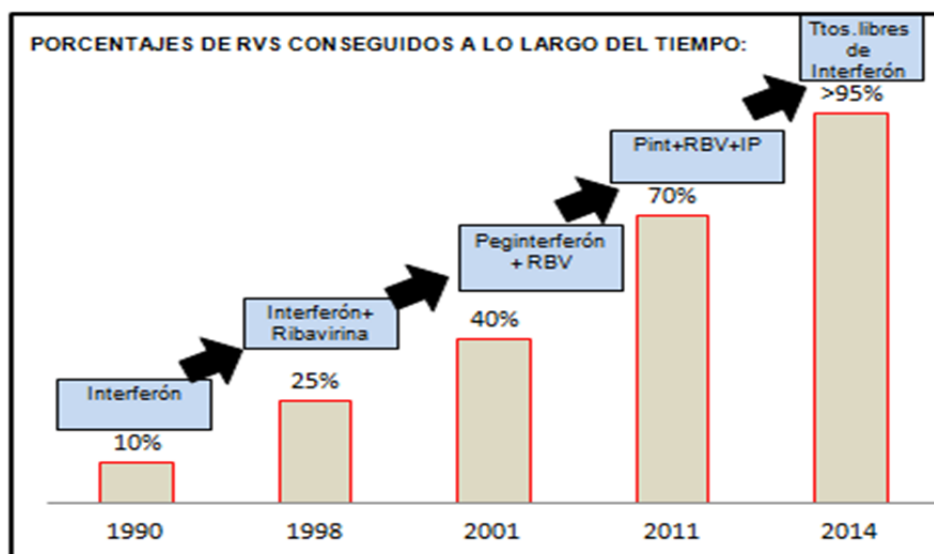
El hecho de ser un trabajo basado en la revisión de historias clínicas puede llevar consigo omisiones de información en cuanto a la recogida de efectos adversos por parte de los facultativos prescriptores, antecedentes, comorbilidades y hábitos tóxicos. Por tanto es posible que la incidencia reportada en estos apartados en algunos casos haya sido subestimada.

En el caso de los efectos adversos hematológicos, abandonos y de los datos de efectividad esta limitación ha sido suplida al disponer de información acerca de los datos analíticos y de los registros de dispensación de medicación de los servicios de farmacia. De este modo se ha podido obtener información más certera y sin posibilidad de sesgos.

### 5.5 Telaprevir y boceprevir como los pioneros en el cambio de la terapéutica de la hepatitis C. Coste efectividad de los tratamientos para la hepatitis C y el reto para la administración sanitaria.

La revolución tan rápida e impactante en la terapéutica de la hepatitis C fraguada en poco más de 20 años, se hace presente en la fugaz existencia de los fármacos TLP y BOC, los cuales se encuentran actualmente retirados del mercado europeo sin haber llegado a superar los 4 años desde su comercialización. En el momento que surgieron supusieron una innovación disruptiva para los pacientes con esta enfermedad, mejorando sustancialmente los resultados de curación, aunque a costa de unas RAM aún complejas de manejar.

Figura 5. 1 Evolución de los resultados en la farmacoterapéutica de la hepatitis C.



Para la administración constituyeron un importante desafío debido a los altos precios de financiación con los que fueron aprobados. En nuestro país se hicieron estimaciones que calcularon el coste efectividad de estos fármacos en el entorno de los 43.555 € (95% CI 35,389-51,722 €)<sup>(52)</sup> por paciente con RVS.

Si se multiplica esta cifra por los pacientes que se creían infectados por el virus (entre 500.000-700.000 afectados) nos daría una cifra que difícilmente podría ser asumida por cualquier administración. Esto sumado a la próxima comercialización de nuevas opciones terapéuticas que mejorarían tanto los resultados como dinamizarían el mercado y por tanto disminuirían los gastos, hizo necesario el desarrollo de un IPT que priorizara el acceso a estos medicamentos.

Con tan sólo 4 años desde que se estableció dicho IPT, aparecieron nuevas opciones, que no necesitaban el uso de interferón, que acortaban el tiempo de tratamiento hasta las 12-24 semanas (en muchos casos hasta las 8 semanas), con tasas de curación cercanas al 100% y apenas efectos adversos<sup>(53)</sup>

De nuevo fue necesario elaborar una estrategia nacional en la que se priorizaron este tipo de medicamentos en la población infectada por el virus C con estadios de fibrosis hepática menores a las que en un principio fueron establecidas (incluyendo a todos los pacientes F2 y algunas excepciones independientes de la fibrosis hepática)<sup>(6)</sup>

Para poder asumir el impacto económico de estas nuevas directrices fue necesario alinear intereses entre la administración y los proveedores de estos medicamentos con el fin de procurar el acceso a los mismos en unas condiciones asumibles económicamente. De este modo se llegaron a acuerdos de techo de gastos, financiación por tramos de consumo, y límites en facturación por tiempos de tratamiento “capping”<sup>(54)</sup>

Los desafíos actuales a los que nos enfrentamos son diferentes, si en el momento de aparecer TLP y BOC se decidió por priorizar y tratar aquellos pacientes más graves (F3-F4), actualmente las metas a conseguir pasan por conseguir el diagnóstico y tratamiento de todos los pacientes afectados por esta enfermedad y conseguir su erradicación en condiciones de máxima eficiencia de modos que este reto pueda ser alcanzado<sup>(55)</sup>





# **CONCLUSIONES GENERALES**



## 6 CONCLUSIONES GENERALES.

- Telaprevir y boceprevir en condiciones reales de uso en la cohorte de estudio extremeña obtienen altas tasas de curaciones mejorando sensiblemente los resultados de la biterapia. Sin embargo esta efectividad se situó aproximadamente 10 puntos por debajo de la eficacia reportada en los ensayos clínicos aleatorizados que dieron lugar a su aprobación.
- Según la experiencia previa a biterapia los pacientes recidivantes y naives fueron los que mejores resultados obtuvieron, llegando hasta más de 80% de respuestas virales sostenidas.
- La fibrosis hepática constituyó un factor de influencia en la respuesta a los inhibidores de la proteasa, obteniéndose mejores resultados en aquellos pacientes con fibrosis menos avanzada.
- La respuesta viral rápida constituyó un factor predictivo positivo para obtener una futura respuesta viral sostenida.
- El polimorfismo IL28B con genotipo CC se asoció a mejor respuesta al tratamiento.
- La triple terapia siguió constituyendo un tratamiento con elevada complejidad debida a las reacciones adversas del mismo. Las reacciones adversas hematológicas encontradas en este estudio fueron más frecuentes y severas que las comunicadas en los ensayos clínicos.
- Los pacientes con fibrosis hepática más avanzada sufrieron mayor proporción y severidad de reacciones adversas hematológicas.

- La tasa de abandonos de los pacientes tratados con telaprevir fue muy similar a la de los ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo los abandonos por reacciones adversas graves dermatológicas fueron mayores. De igual modo se comunicó un caso de retirada por retinitis grave.
- Los estudios observacionales no sólo sirven para confirmar los resultados que los medicamentos obtienen en los ensayos, sino también para describir si estos resultados se pueden extrapolar a las condiciones reales de utilización en unos pacientes que no tienen criterios de selección tan estrictos como los establecidos en los ensayos. Además estos estudios ayudan a afinar el conocimiento de las reacciones adversas que estos medicamentos tienen y que quizás en los ensayos clínicos debido a su particularidad en el tiempo de desarrollo y diseño no han sido observados o cuantificados correctamente.
- Los estudios de efectividad de medicamentos innovadores con alto impacto económico pueden resultar útiles para la asunción de riesgos en la financiación de éstos. Han de tomarse como herramientas que al ser incluidos en las condiciones de negociación ayuden a confirmar o rechazar las condiciones que en un primer lugar sirvieron para su aprobación, financiación o adquisición, según sea cada caso.

# **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## 7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. *Clinics in liver disease*. 2003 Feb;7(1):45-66. PubMed PMID: 12691458. Epub 2003/04/15. eng.
2. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious diseases*. 2005 Sep;5(9):558-67. PubMed PMID: 16122679. Epub 2005/08/27. eng.
3. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013 Apr;57(4):1333-42. PubMed PMID: 23172780. Epub 2012/11/23. eng.
4. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014 11//;61(1, Supplement):S45-S57.
5. Simmonds P. The origin and evolution of hepatitis viruses in humans. *The Journal of general virology*. 2001 Apr;82(Pt 4):693-712. PubMed PMID: 11257174. Epub 2001/03/21. eng.
6. Expertos Gd. PLAN ESTRATÉGICO PARA EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS C EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD 2015. Disponible en:[http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf)
7. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Medicina Clínica*. 2006;127(03):113-7.
8. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *Journal of viral hepatitis*. 2014 May;21 Suppl 1:34-59. PubMed PMID: 24713005. Epub 2014/04/10. eng.
9. Martin NK, Vickerman P, Dore GJ, Hickman M. The hepatitis C virus epidemics in key populations (including people who inject drugs, prisoners and MSM): the use of direct-acting antivirals as treatment for prevention. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2015 Sep;10(5):374-80. PubMed PMID: 26248124. Pubmed Central PMCID: PMC4659815. Epub 2015/08/08. eng.

10. **Martínez Echeverría A, RGC, Elizalde I., Zozaya J. M. Infección aguda por el VHC. Anales Sis San Navarra. 2004;vol.27:59-68.**
11. **Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature. 2009 10/08/print;461(7265):798-801.**
12. **Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. Hepatology (Baltimore, Md). 2008;48(2):418-31.**
13. **Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Zafrani E, Pawlotsky J, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. Gut. 2003;52(2):288-92.**
14. **Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. Journal of hepatology. 2014 Nov;61(1 Suppl):S58-68. PubMed PMID: 25443346. Epub 2014/12/03. eng.**
15. **Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. AIDS. 2008;22(15):1979-91. PubMed PMID: 0002030-200810010-00010.**
16. **Fontana RJ, Sanyal AJ, Ghany MG, Bonkovsky HL, Morgan TR, Litman HJ, et al. Development and progression of portal hypertensive gastropathy in patients with chronic hepatitis C. The American journal of gastroenterology. 2011;106(5):884-93.**
17. **Vieito NP, Montañés AG, Blanco MD. Hepatocarcinoma: estado actual. Galicia Clínica. 2014;75(4):171-81.**
18. **Foster GR. Pegylated interferon with ribavirin therapy for chronic infection with the hepatitis C virus. Expert opinion on pharmacotherapy. 2003 May;4(5):685-91. PubMed PMID: 12739994. Epub 2003/05/13. eng.**
19. **Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. Clinical therapeutics. 2002 Sep;24(9):1363-83. PubMed PMID: 12380630. Epub 2002/10/17. eng.**
20. **Ficha técnica de Peginterferón alfa Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000395/WC500039195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf)**



21. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* (London, England). 2010 Aug 28;376(9742):705-16. PubMed PMID: 20692693. Epub 2010/08/10. eng.
22. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(13):1207-17. PubMed PMID: 21449784.
23. Kwo PY. Boceprevir: a novel nonstructural 3 (NS3) protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2012;5(3):179-88. PubMed PMID: PMC3342569.
24. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(25):2405-16. PubMed PMID: 21696307.
25. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):10.1056/NEJMoa1014463. PubMed PMID: PMC3809077.
26. Cunningham M, Foster GR. Efficacy and safety of telaprevir in patients with genotype 1 hepatitis C infection. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2012;5(2):139-51. PubMed PMID: PMC3296085.
27. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(25):2417-28. PubMed PMID: 21696308.
28. Silverman SL. From Randomized Controlled Trials to Observational Studies. *The American Journal of Medicine*. 2009 2//;122(2):114-20.
29. Ligthelm RJ, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Wenying Y, Valensi P. Importance of observational studies in clinical practice. *Clinical therapeutics*. 2007;29 Spec No:1284-92. PubMed PMID: 18046928. Epub 2007/12/01. eng.
30. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(13):975-82.
31. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981 Jan 1;47(1):207-14. PubMed PMID: 7459811. Epub 1981/01/01. eng.

32. Salmeron J, Vinaixa C, Berenguer R, Pascasio JM, Sanchez Ruano JJ, Serra MA, et al. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in clinical practice: Hepatitis C virus patients with advanced fibrosis. *World journal of gastroenterology*. 2015 Aug 14;21(30):9163-74. PubMed PMID: 26290644. Pubmed Central PMCID: PMC4533049. Epub 2015/08/21. Eng.
33. Crespo J, Diago M, Cabezas J, Berenguer M, Broquetas T, Serra MA, et al. High efficacy and safety of triple therapy in HCV genotype 1 and moderate fibrosis: a multicenter study of clinical practice in Spain. *Annals of hepatology*. 2015 Jul-Aug;14(4):477-86. PubMed PMID: 26019034. Epub 2015/05/29. Eng.
34. Mauss S, Boker K, Buggisch P, Christensen S, Hofmann WP, Schott E, et al. Real-life experience with first generation HCV protease inhibitor therapy in Germany: The prospective, non-interventional PAN cohort. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2015 Jul;53(7):644-54. PubMed PMID: 26167694. Epub 2015/07/15. eng.
35. Cleo Study G, Ascione A, Adinolfi LE, Amoroso P, Andriulli A, Armignacco O, et al. Boceprevir or telaprevir in hepatitis C virus chronic infection: The Italian real life experience. *World journal of hepatology*. 2016 Aug 8;8(22):949-56. PubMed PMID: 27574549. Pubmed Central PMCID: PMC4976214. Epub 2016/08/31. eng.
36. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Cheung R, Mole LA. Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014 Jan;39(1):93-103. PubMed PMID: 24206566. Epub 2013/11/12. eng.
37. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011 Mar 31;364(13):1195-206. PubMed PMID: 21449783. Pubmed Central PMCID: PMC3766849. Epub 2011/04/01. eng.
38. PetruzzIELlo A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infectious agents and cancer*. 2016;11:53. PubMed PMID: 27752280. Pubmed Central PMCID: PMC5062817. Epub 2016/10/19. Eng.
39. Asselah T, Estrabaud E, Bieche I, Lapalus M, De Muyenck S, Vidaud M, et al. Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2010 Oct;30(9):1259-69. PubMed PMID: 20633102. Pubmed Central PMCID: PMC3071938. Epub 2010/07/17. eng.

40. Igualdad MdSSSe. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/>
41. Kralj D, Virovic Jukic L, Stojsavljevic S, Duvnjak M, Smolic M, Curcic IB. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2016 Mar 28;4(1):66-75. PubMed PMID: 27047774. Pubmed Central PMCID: PMC4807145. Epub 2016/04/06. eng.
42. Natarajan Y, White DL, El-Serag HB, Ramsey D, Richardson P, Kuzniarek J, et al. Role of Non-hepatic Medical Comorbidity and Functional Limitations in Predicting Mortality in Patients with HCV. *Digestive diseases and sciences*. 2016 Sep 21. PubMed PMID: 27655101. Epub 2016/09/23. Eng.
43. Kawaguchi Y, Mizuta T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. *World journal of gastroenterology*. 2014 Mar 21;20(11):2888-901. PubMed PMID: 24659880. Pubmed Central PMCID: PMC3961972. Epub 2014/03/25. eng.
44. Rockstroh JK, Bhagani S. Managing HIV/hepatitis C co-infection in the era of direct acting antivirals. *BMC Medicine*. 2013 11/0108/21/received10/03/accepted;11:234-. PubMed PMID: PMC4225604.
45. Ficha técnica de Victrelis (Boceprevir). Disponible en: [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)
46. Ficha técnica de Incivo (Telaprevir). [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)
47. Ficha técnica de Rebetol (Ribavirina). [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000246/WC500048210.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf)
48. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013 Aug;57 Suppl 2:S80-9. PubMed PMID: 23884071. Epub 2013/08/02. eng.
49. Robaey G, Grebely J, Mauss S, Bruggmann P, Moussalli J, De Gottardi A, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013 Aug;57 Suppl 2:S129-37. PubMed PMID: 23884061. Epub 2013/08/02. eng.

50. Shafran SD, Deschenes J, Miller M, Phillips P, Toma E. Uveitis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin, and ethambutol. MAC Study Group of the Canadian HIV Trials Network. *N Engl J Med.* 1994 Feb 10;330(6):438-9. PubMed PMID: 8284019. Epub 1994/02/10. Eng.
51. Ambati J, Wynne KB, Angerame MC, Robinson MR. Anterior uveitis associated with intravenous cidofovir use in patients with cytomegalovirus retinitis. *The British journal of ophthalmology.* 1999 Oct;83(10):1153-8. PubMed PMID: 10502577. Pubmed Central PMCID: PMC1722828. Epub 1999/09/30. Eng.
52. Gimenez-Manzorro A, Garcia-Gonzalez X, Rodriguez-Gonzalez CG, Ochoa-Palominos A, Sanjurjo-Saez M, Clemente-Ricote G. [Cost-effectiveness and safety of telaprevir and boceprevir for chronic hepatitis C in real-world clinical practice]. *Gastroenterologia y hepatologia.* 2015 Dec;38(10):575-82. PubMed PMID: 26321320. Epub 2015/09/01. Coste-efectividad y seguridad de telaprevir y boceprevir para el tratamiento de la hepatitis C cronica en la practica clinica. Spa.
53. Devesa MJ, Cuenca F, Izquierdo S, Sanchez-Pobre P, Ladero JM, Lopez-Alonso G, et al. [Therapeutic update in hepatitis C]. *Revista espanola de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia.* 2015 Sep;28 Suppl 1:48-51. PubMed PMID: 26365735. Epub 2015/09/15. Actualizacion terapeutica en la hepatitis C. Spa.
54. Hepatitis C. Condiciones de financiación de los nuevos fármacos. *Diario Farma.* 2016.Disponible en: <http://www.diariofarma.com/2016/03/02/hepatitis-c-condiciones-de-financiacion-de-los-nuevos-farmacos>
55. Jaspe RC, Ortega J, Zambrano JL, Pujol FH. [Present and future of therapy against hepatitis C]. *Investigacion clinica.* 2016 Mar;57(1):93-107. PubMed PMID: 27382805. Epub 2016/07/08. Presente y futuro de la terapia contra la hepatitis C. Spa.

# ANEXOS



## ANEXO I



**VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN,  
TRANSFERENCIA E INNOVACIÓN**

Campus Universitario  
Avda de Elvas s/nº  
06071 BADAJOZ

Tel.: 924 28 93 05  
Fax: 924 27 29 83

NºRegistro: 34/2014

**D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> ANGELES TORMO GARCIA, SECRETARIA DE LA COMISION DE  
BIOÉTICA Y BIOSEGURIDAD DE LA UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA.**

**INFORMA:** Que una vez analizada, por esta Comisión la solicitud de PROYECTO DE TESIS DOCTORAL titulado “Resultados de los inhibidores de la proteasa para hepatitis C de la Práctica Clínica” cuyo Investigador Principal es es D/D<sup>a</sup>. Pedro Gremio Zumalave, ha decidido por unanimidad valorar positivamente el precitado proyecto por considerar que se ajusta a las normas éticas esenciales cumpliendo con la normativa vigente al efecto.

Y para que conste y surta los efectos oportunos firmo el presente informe en Badajoz a 6 de mayo de 2014.

VºBº

Fdo.: Fernando Henao Dávila  
Presidente por Delegación de Comisión  
de Bioética y Bioseguridad





## ANEXO II

Consejería de  
Salud y Política Social

Secretaría General

GOBIERNO DE EXTREMADURA

## COMUNICADO INTERIOR

DE: SECRETARÍA GENERAL.  
A: DIRECCIÓN GENERAL ASISTENCIA SANITARIA. SES.

Ref.: SG/SRHRJAG/spo

Asunto: Uso de datos de sistema JARA con fines científicos.

En relación con la consulta efectuada por esa Dirección General, de fecha 12 de mayo de 2014, relativa a la petición de autorización de farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria adscrito al Servicio Extremeño de Salud, en orden a “*utilizar los datos explotados estadísticamente de las historias clínicas informatizadas de los pacientes del SES, con motivo de la elaboración de la tesis doctoral «EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE TALAPREVIR Y BOCEPREVIR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SES»* Dicho estudio observacional cumple todos los requisitos éticos y ha sido recientemente aprobado por el comité de ética e investigación clínica (CEIC) de la Universidad de Extremadura”, desde esta Secretaría General procede poner de manifiesto lo siguiente:

- Que analizada la solicitud para la utilización de datos del Sistema de Información JARA aplicativo bajo gestión del Servicio Extremeño de Salud, a efectos de investigación científica y para la elaboración de tesis doctoral, es preciso señalar que, considerados tales datos especialmente protegidos por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, como regla general y a tenor del art.7.3 de dicha norma sólo podrán ser recabados, tratados y cedidos cuando por razones de interés general, así lo disponga una ley o el afectado consienta expresamente. En el sentido expuesto, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, en el art.10.2 dispone que “*no obstante será posible el tratamiento o la cesión de los datos de carácter personal sin necesidad del consentimiento del interesado cuando: a) Lo autorice una norma con rango de ley o una norma de derecho comunitario y, en particular, cuando concurra uno de los supuestos siguientes: El tratamiento o la cesión tengan por objeto la satisfacción de un interés legítimo del responsable del tratamiento o del cesionario amparado por dichas normas*”.

Así, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre de autonomía del paciente señala en el art.16.3 que “*el acceso a la historia clínica con fines judiciales, epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia, se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, y demás normas de*

aplicación en cada caso. El acceso a la historia clínica con estos fines obliga a preservar los datos de identificación personal del paciente, separados de los de carácter clínicoasistencial, de manera que, como regla general, quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos". En consonancia con lo expuesto el art.17.1 de la Ley 7/2011, de 23 de marzo, de Salud Pública de Extremadura dispone que "en todos los niveles del Sistema de Información de Salud Pública se adoptarán las medidas necesarias para garantizar la seguridad de los datos de carácter personal, de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y normativa de desarrollo".

A tenor de los antecedentes y fundamentos expuestos no se observa obstáculo de legalidad para el acceso y utilización de los datos señalados, mediante tratamiento estadístico con registros disociados que no contienen identificaciones personales, conforme a la legislación vigente aplicable, en la observancia en todo caso de lo preceptuado por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y normativa de desarrollo, para el empleo de dichos datos sin el previo consentimiento de los titulares de los mismos con fines de investigación científica, y con adopción por el personal competente de todas las prevenciones precisas en garantía de la protección debida a tales informaciones.

Mérida, 14 de mayo de 2014

SECRETARIA GENERAL



M<sup>a</sup> Dolores Corchero Madruga

## ANEXO III

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS EVALUACIÓN IP-HC EN EL SES

Nº Ficha:  
Fecha:

## Datos demográficos-identificativos:

1. Nombre y apellidos (iniciales) _____		5. Médico Prescriptor: _____	
2. Edad: ____ (años)	3. Sexo: 1. Hombre 2. Mujer	6. Especialidad: 1. Digestivo 2. M. Interna	
4. Área de salud:		7. Área de salud:	
1 Badajoz	5 Llerena	1. Badajoz	5. Llerena
2 Cáceres	6 Plasencia	2. Cáceres	6. Plasencia
3 Mérida	7 Coria	3. Mérida	7. Coria
4 Don Benito	8 Navalmoral	4. Don Benito	8. Navalmoral
8. Antecedentes: 1. Cigarros/día: _____ 2. Exfumador: 1. Si Años.abst: ____ 3. Diabetes 4. HTA. 5. Hiperlip			
6. S.metab (2+3+4) 7. Alcohol g/día 8. Exalcohol: Años abst: ____ 9. Drogodep Ex Años.Abs.: ____			
10. Trast.psiquiátrico			

## Datos clínicos:

9. Subtipo: 1. 1a 2. 1b		10. Vía infección: 1. ADVP 2. Desconocida 3. Iatrogénica	
11. Año del diagnóstico: _____		12. Coinfección VIH: 0. No 1. Si 13. Traspl.Hepático: 0 No 1. Si	
14. Grado de Fibrosis: 1, 2, 3, 4		15. Coinfección VHB: 0. No 1. Si	
16. Fibroscan (Kpa): _____		17. Biopsia hepática: (metavir) _____ Fecha: _____	
18. ILB25: 0. No disponible 1. CC 2. CT 3. TT			
19. Clasific. paciente: 0. Naive 1. Respondedor nulo o desconocido 2. Respuesta parcial 3. Recidivante			
20. Cirrosis: 0. No 1. Si		21. Manif. Extrahepáticas: _____	
22. Tratamiento recibido:		23. Fecha inicio: _____	
1. Peg-IFN2a + Rib + Boceprevir		24. Fecha fin: _____	
2. Peg-IFN 2b + Rib+ Boceprevir			
3. Peg-IFN2a+ Rib + Telaprevir			
4. Peg-IFN2b+ Rib+ Telaprevir			
25. Autorización: 0 No 1 Si			

	Inicio	4 sem	8 sem	12 sem	24 sem	Fin tto	sem	24 sem post-fin tto
26. Carga viral Hc								
27. ALT/GPT (ui/l)								
28. AST/GOT (ui/l)								
29. GGT (ui/l)								
30. Hb (g/dl)								
31. Hemat: (10 <sup>9</sup> /m <sup>3</sup> )								
32. Leuc (10 <sup>3</sup> /m <sup>3</sup> )								
33. Neutr (10 <sup>3</sup> /m <sup>3</sup> )								
34. Plaquetas								
35. Rams:								
36. Grado Rams								
37. Duración (días)								

## 38. Clasificación respuesta:

1. RVR (respuesta viral rápida, carga indetectable 4 semanas post-inicio-tratamiento) 0 No 1. Si
2. RVRe (respuesta viral rápida extendida, carga indet. 4 y 12 semanas)
3. RVTc (respuesta virológica temprana, carga indet. a las 12 semanas)
4. RVTp (respuesta virológica temprana parcial, disminución >2log carga en 12 semanas)
5. RFT (respuesta al fin de tratamiento. Carga indet.)
6. RVS (respuesta viral sostenida, carga indet. al final del tratamiento y 24 semanas después)
7. RP (respuesta parcial, carga se reduce >2 log en semana 24 pero no llega a ser indet.)
8. NR (no respuesta, no se reduce carga nunca >2 log)
9. Recaída virológica (carga vuelve a ser detect. tras finalizar tratamiento)
10. Rebote viral (carga detect. en cualquier moment del tto tras haber sido indet.)

## 39. Finaliza tratamiento:

0. Abandona
1. Suspensión por RAMS
2. Fallo virológico
3. Si





