

Evaluación de la efectividad y seguridad de los Antivirales de Acción Directa de primera generación en el tratamiento de la Hepatitis crónica por virus C

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD

Alumna: M^a Dolores Pérez Fernández

Directora del TFM: Dra. Ana María Insausti Serrano

Codirector: Dr. Ramón San Miguel Elcano

Universidad Pública de Navarra

Septiembre 2015

RESUMEN

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS: La introducción en la terapéutica de los antivirales de acción directa de primera generación (Telaprevir y Boceprevir) supuso un gran avance en el tratamiento de esta enfermedad. El objetivo de este trabajo es analizar la población de pacientes mono infectados por VHC tratados con Telaprevir y Boceprevir que alcanzan respuesta viral sostenida, el perfil de toxicidad de la terapia así como los costes asociados al tratamiento y al manejo de los efectos adversos en nuestra población de estudio

MATERIAL Y MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo de la totalidad de pacientes que recibieron tratamiento con Telaprevir o Boceprevir, atendidos en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital de Navarra. Se analizaron variables de eficacia como la respuesta viral al final del tratamiento y la respuesta viral sostenida así como variables de seguridad como la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios y los costes asociados.

RESULTADOS: Se analiza a una población total de 19 pacientes (TVR=11; BOC=8) de los que el 47,4% eran pacientes naive y 42,1% presentaban fibrosis F4. A las 12 semanas post tratamiento presentaron respuesta Viral Sostenida el 78,9% de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes fueron anemia, neutropenia, leucopenia, cansancio, prurito, exantema, disgeusia y molestias anorectales. En 4 pacientes fue necesaria la interrupción del tratamiento por toxicidad de la terapia. En 3 pacientes fue necesaria la asistencia de urgencia y 3 fueron hospitalizados debido a los efectos adversos. El coste de los recursos adicionales fue de 597 euros por paciente.

DISCUSIÓN: La incorporación de los nuevos inhibidores de proteasa al tratamiento convencional supone un aumento de las tasas de RVS, pero también conlleva una mayor incidencia de efectos adversos dermatológicos y hematológicos. El manejo de estos EA hace necesario el empleo de recursos adicionales que incrementan el coste total de la terapia. Por lo que, el conocimiento de las reglas de parada y de los factores predictivos de respuesta pueden maximizar la eficiencia de la triple terapia y minimizar la aparición de efectos secundarios graves.

Palabras clave: inhibidores de proteasa, Boceprevir, Telaprevir, Hepatitis C crónica; Respuesta viral sostenida

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The development of protease inhibitors such as Telaprevir and Boceprevir was a breakthrough in the treatment of chronic hepatitis C. The aim of the study was to analyze the population of HCV monoinfected patients treated with Boceprevir and Telaprevir reaching sustained viral response and toxicity profile of the therapy and the costs associated with the treatment and management of adverse effects in our population study.

PATIENTS AND METHODS: Retrospective observational study of the patients treated with Telaprevir and Boceprevir at the outpatient unit of the pharmacy service of Navarra's Hospital. Efficacy variables as sustained viral response at the end of the treatment and viral response were analyzed. We also analyzed safety endpoints such as the incidence and severity of side effects and the associated costs.

RESULTS: A population of 19 patients was analyzed (BOC=8; TVR=11), of which 47.4 % were naive patients and 42.1% had grade 4 fibrosis. At 12 weeks post treatment 78.9% of patients showed sustained viral response. The most common side effects were anemia, neutropenia, leukopenia, fatigue, itching, rash, dysgeusia and anorectal discomfort. In 4 patients treatment was interrupted due to toxicity of the therapy. In 3 patients emergency assistance was needed and other 3 were hospitalized due to adverse effects. The cost of the additional resources was 597 euros / patient.

CONCLUSIONS: the incorporation of the new protease inhibitors to conventional treatment involves an increase in SVR rates, but it also carries an increased incidence of dermatologic and hematologic adverse events. The management of these adverse effects requires the use of additional resources that increase the overall cost of therapy. Therefore, knowledge of stopping rules and predictors of response can maximize the efficiency of triple therapy and minimize the occurrence of serious side effects.

Keywords: Protease inhibitors, Boceprevir, Telaprevir, Chronic hepatitis C; Sustained virological response

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. GENERALIDADES	8
1.2. TRATAMIENTO.....	9
1.3. PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO	10
1.3.1 GRADO DE FIBROSIS.....	10
1.3.2 GENOTIPO Y SUBTIPO VIRAL.....	11
1.3.3 POLIMORFISMO IL28B.....	11
1.3.4 CARGA VIRAL Y CINÉTICA VIRAL.....	11
1.3.5 RESPUESTA PREVIA A OTROS TRATAMIENTOS	12
1.4. PERFIL DE TOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	13
1.5. ENSAYOS CLÍNICOS.....	14
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:.....	21
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	23
3.2. POBLACIÓN.....	23
3.3. HERRAMIENTAS	23
3.4. PROCEDIMIENTOS	24
3.5. VARIABLES.....	24
3.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	25
4. RESULTADOS.....	27
4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.....	27
4.2. RESPUESTA VIRAL.....	30
4.3. PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS REGISTRADOS.....	33
4.4. ANÁLISIS ECONÓMICO	36

5. DISCUSIÓN.....	40
5.1. ANÁLISIS DE LA EFICACIA.....	40
5.2. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON BOCEPREVIR Y TELAPREVIR ...	42
5.3. ANÁLISIS ECONÓMICO	43
6. CONCLUSIONES.....	46
7. BIBLIOGRAFÍA.....	48
ANEXO I	53
ANEXO II	55

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAD: Antiviral de Acción Directa

BOC: Boceprevir

CV: Carga viral

EA: Efecto Adverso

EC: Ensayo clínico

EECC: Ensayos clínicos

INF-PEG: Interferón pegilado

RBV: Ribavirina

RVP: Respuesta viral precoz

RVR: Respuesta viral rápida

RVRe: Respuesta viral rápida extendida

RVS: Respuesta viral sostenida

TVR: Telaprevir

UPE: Unidad de pacientes externos

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES

El virus de la Hepatitis C (VHC) o “noA- noB”, nombre con el que se le designó hasta su identificación en 1989, es un virus ARN que pertenece a la familia *Flaviviridae*.(1) Actualmente se diferencian 6 genotipos con diferentes subespecies, siendo el genotipo 1 el más difícil de tratar y el más prevalente en Europa y EEUU.(2)

El VHC presenta especial tropismo por los hepatocitos del hígado, de los cuales se sirve para replicarse. Su alta tasa de replicación, con aproximadamente un billón de nuevos virus al día y la ausencia de "corrección de pruebas" para la ARN polimerasa del VHC hacen que el virus presente una tasa de mutación excepcionalmente alta, lo que le permite eludir las defensas del hospedador y generar resistencias a los tratamientos.(3-5)

La hepatitis C es una enfermedad con una evolución crónica en la mayoría de los casos. Se estima que hay en torno a 150 millones de personas infectadas de forma crónica, de las cuales mueren al año más de 350. 000. (6, 7)

Una vez producida la infección, el período de incubación dura entre dos semanas y 6 meses, produciendo una presentación de la enfermedad aguda que puede curar espontáneamente, o una infección crónica. En ambos casos, es asintomática en el 80% de los pacientes. Se cronifica en un elevado número de pacientes, pudiendo desarrollar a los 20- 30 años de la infección enfermedad hepática, que puede evolucionar a cirrosis, e incluso, producir hepatocarcinoma. (8, 9)

En la actualidad existe escasa información sobre diversos aspectos del tratamiento frente al VHC con Antivirales de Acción directa (AADs) en condiciones reales de uso en España, a diferencia de otros países donde se han hecho estudios con subgrupos de poblaciones, como por ejemplo la cohorte CUPIC en Francia. La información que disponemos sobre la eficacia y seguridad de los AADs proviene de ensayos clínicos, los cuales no reflejan las condiciones de uso de los fármacos en la práctica clínica diaria (10). Además los ensayos clínicos tampoco suelen incluir una proporción de subgrupos de enfermos, como por ejemplo pacientes con cirrosis hepática.

En muchas ocasiones, los pacientes tratados son complejos. Hay una alta proporción de usuarios de sustancias de abuso, especialmente antiguos usuarios de drogas parenterales, con frecuente patología psiquiátrica, que reciben tratamientos concomitantes con problemas de interacciones y adherencia.

Estos factores podrían hacer que las tasas de Respuesta viral sostenida (RVS) a los AADs y la de interrupciones y abandonos del tratamiento, sean distintas a lo que se ha comunicado, especialmente en los sujetos más difíciles de tratar.

1.2. TRATAMIENTO

Los objetivos de la terapia antiviral es eliminar el virus, prevenir la transmisión, mejorar o normalizar la histología hepática, evitar la progresión a cirrosis y mejorar la calidad de vida.

La terapia estándar, hasta el año 2011, consistía en la combinación de Interferón pegilado (IFN-PEG) y Ribavirina (RBV). Con esta biterapia se conseguía obtener una eficacia global de entre el 40-50% en los pacientes con genotipo 1. (11, 12)

La introducción en la terapéutica de los antivirales de acción directa de primera generación (Telaprevir y Boceprevir) supuso un gran avance en el tratamiento de esta enfermedad.(13, 14)

Ambos fármacos, Boceprevir y Telaprevir, son inhibidores de proteasa NS3/3A frente al VHC. Presentan una alta actividad antiviral y una baja barrera genética a la resistencia, la cual se manifiesta por la aparición rápida de variantes resistentes a la monoterapia. Su efecto antiviral es más activo frente al genotipo 1 del VHC, pero debido a su baja barrera genética es necesario que la terapia con estos fármacos se asocie siempre a otros como INF-PEG y RBV. (15-18)

La combinación de Peginterferón alfa y Ribavirina junto a Boceprevir o Telaprevir ha permitido alcanzar porcentajes de RVS en torno al 70% para pacientes con genotipo 1 no tratados previamente, así como aumentar de forma relevante los porcentajes de curación en pacientes que fracasaron previamente al tratamiento con

biterapia (Peginterferón y Ribavirina) o que presentaron recaída de la enfermedad. (11, 13-15, 19)

Sin embargo, el aumento de la complejidad del régimen terapéutico, el coste de estos fármacos y el elevado número de reacciones adversas, principalmente dermatológicas y hematológicas, han limitado el uso de esta triple terapia.

Tras una década sin más opciones terapéuticas que la combinación de IFN y RBV, los primeros AADs (Boceprevir y Telaprevir) se presentaron como una novedad que cambiaba por completo el tratamiento frente a la hepatitis C. Sin embargo, al poco tiempo de su comercialización estos fármacos fueron relegados al olvido con la aparición de nuevos AADs más eficaces y con un mejor perfil de seguridad.

1.3. PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La detección de determinados factores predictivos de respuesta al tratamiento, presentes tanto en el hospedador como en el virus, tiene gran importancia especialmente en aquellos pacientes afectados por el genotipo 1 del VHC, dada su elevada resistencia a la terapia estándar.

Algunos de los factores de mal pronóstico descritos hasta el momento son presentar una infección por VHC genotipo 1 o 4, una carga viral basal alta, alto grado de fibrosis, resistencia a la insulina, obesidad, edad avanzada, sexo masculino, raza afroamericana, presentar infección por VIH o VHB, o polimorfismo IL28B TT o CT.(20)

1.3.1 GRADO DE FIBROSIS

La presencia de un alto grado de fibrosis constituye una de las principales variables asociadas con menores tasas de RVS. Hay varias clasificaciones histológicas de la fibrosis, pero una de las más utilizadas en las escala METAVIR que gradúa la fibrosis en 5 estadios: F0 para ausencia de fibrosis; F1 fibrosis portal; F2 fibrosis periportal; F3 cuando se forman puentes de fibrosis entre espacios porta, y F4 cirrosis. (14)

1.3.2 GENOTIPO Y SUBTIPO VIRAL

El genotipo viral tiene un papel fundamental en la predicción de la respuesta a la terapia, pronóstico de la enfermedad, tipo de tratamiento y la duración del mismo. En concreto, los genotipos 1 y 4 se han asociado a elevadas tasas de ausencia de respuesta al tratamiento, mientras que los genotipos 2 y 3 se relacionan con mayores tasas de RVS.(10, 21)

En cuanto al subtipo viral, el subtipo 1a presenta una mayor probabilidad de desarrollo de resistencias a los fármacos. El subtipo 1b, el más prevalente en España, se ha identificado como un factor predictivo de RVS, sin embargo también se ha asociado a un mayor riesgo de padecer carcinoma hepatocelular. (22, 23)

1.3.3 POLIMORFISMO IL28B

Se han identificado 3 polimorfismos (CC, CT y TT) en el cromosoma 19 en la región que codifica a la IL28B. El polimorfismo IL-28B rs12979860 CC, que se encuentra más frecuentemente en enfermos de raza blanca y asiática, es uno de los factores más relevantes para predecir RVS antes de iniciar el tratamiento, en pacientes genotipo 1. Por otro lado, el polimorfismo IL28B TT es el que presenta un peor pronóstico.(24, 25)

1.3.4 CARGA VIRAL Y CINÉTICA VIRAL

La determinación de la cinética viral durante el tratamiento permite de forma precoz establecer las reglas de parada de la terapia, cuando puede predecirse que va a ser ineficaz. Uno de los factores con más peso a la hora de predecir una RVS es la presencia de RVR o ARN indetectable a las 4 semanas del tratamiento.

- **Respuesta viral sostenida (RVS):** carga viral (CV) indetectable a las 24 semanas después del tratamiento. Se asocia a mejoría clínica, disminución de complicaciones derivadas de la enfermedad y un aumento de la supervivencia.
- **Respuesta viral precoz (RVP):** descenso de la CV en la semana 12 $>2 \log^{10}$ con respecto a la basal, si no se cumple se clasificará al paciente como respondedor nulo.

- **Respuesta viral rápida (RVR):** negativización de la CV en la semana 4, predice la respuesta al tratamiento en el 90% de los casos, independientemente de otros factores pronósticos. (26)
- **Respuesta viral rápida extendida (RVRe):** se define como la existencia de RVR e indetectabilidad también en la semana 12.

En el caso de triple terapia con Boceprevir, las reglas para suspensión del tratamiento son presentar un ARN-VHC superior a 100 UI/ml en la semana 12 de tratamiento (semana 8 de la triple terapia), presentar en la semana 24 de tratamiento (semana 20 de la triple terapia) RNA-VHC detectable y por último, se deberá suspender Boceprevir si, por cualquier razón, se tuviera que suspender el P-IFN y la RBV.

Para Telaprevir, las reglas de parada son presentar un ARN-VHC superior a 1.000 UI/ml en la semana 4 y 12 de tratamiento, y un RNA-VHC detectable en la semana 24 de tratamiento y por último, se deberá suspender Telaprevir si, por cualquier razón, se tuviera que suspender el peg-IFN y la RBV.

1.3.5 RESPUESTA PREVIA A OTROS TRATAMIENTOS

Los diferentes tipos de respuesta a un ciclo previo de terapia antiviral son el principal factor predictivo de respuesta frente a una nueva pauta de tratamiento. En los pacientes naive, que no han recibido un tratamiento previo, se desconoce cómo será su respuesta al tratamiento, pero a priori se sabe que no presentarán resistencias creadas por la administración de terapias frente al virus de la Hepatitis C.

En los pacientes con ausencia de respuesta al tratamiento previo con IFN-PEG y RBV, los principales factores predictores de RVS son el tipo de respuesta al tratamiento previo, el grado de fibrosis y la RVR durante el tratamiento.

Se pueden categorizar en 3 grupos diferentes según el comportamiento de la replicación viral a la terapia previa:

- **Respondedor parcial:** reducción del RNA-VHC en más de $2 \log^{10}$ en la semana 12 pero sin negativizar la replicación durante el tratamiento.
- **Respondedor nulo:** paciente que en la semana 12 de tratamiento tienen un descenso de la CV $<2\log^{10}$ con respecto a la basal, es decir no tienen una respuesta viral precoz.

- **Recaedor:** pacientes que al finalizar el tratamiento tienen CV indetectable, pero que vuelven a positivizarse con posterioridad.

1.4. PERFIL DE TOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

La necesidad de mantener el tratamiento antiviral durante el período de la triple terapia, que puede oscilar entre 6 meses y 1 año en pacientes naive, se asocia con el desarrollo de toxicidades. Los efectos adversos asociados a la triple terapia pueden afectar en gran medida a la calidad de vida, la adherencia del paciente, y por tanto a las tasas de RVS y a la eficacia del tratamiento.

Ambos fármacos se han asociado con anemia, presentando mayores tasas de este efecto adverso (EA) que la biterapia. En los ensayos clínicos (EECC) se observaron anemias en el 49% de los pacientes tratados con Boceprevir y en el 32% de los pacientes tratados con Telaprevir. El manejo de ésta se puede realizar mediante reducciones de dosis de la Ribavirina, la introducción de Eritropoyetina (permitido en el EC de Boceprevir, pero no en el de Telaprevir) y la transfusión sanguínea en caso necesario.(16-18, 26, 27)

Además de la aparición de anemia, otros de los efectos adversos descritos en pacientes que reciben Telaprevir son el exantema cutáneo y los síntomas anorrectales. (17, 18)

El exantema o rash cutáneo es un EA importante tanto por su frecuencia de aparición durante el tratamiento como por su gravedad en determinados casos. Hasta un 37% de pacientes presenta algún tipo de exantema durante el tratamiento con Telaprevir, aunque en pocos casos es motivo de abandono de la terapia. (17, 18)

Respecto a los síntomas anorrectales, se pueden llegar a presentar hasta en el 28% de los pacientes que reciben Telaprevir, siendo algunas de las manifestaciones más frecuentes presencia de prurito, hemorroides y proctalgia.(17, 18)

Los efectos adversos que aparecen más frecuentemente con Boceprevir son fatiga, náuseas, disgeusia, anemia y neutropenia. Entre un 35-44% de los pacientes pueden experimentar disgeusia (alteración del sentido del gusto). La aparición de neutropenia llega a alcanzar entre un 14 y 25% de los pacientes. (16, 27)

1.5. ENSAYOS CLÍNICOS

La eficacia de ambos medicamentos, Boceprevir y Telaprevir, se basa en una serie de ensayos clínicos en fase III que proporcionan buena evidencia y en los que se evalúan diferentes tipos de pacientes en función de haber recibido o no tratamiento previo.

Los ensayos pivotaes que evaluaron la eficacia y seguridad de Telaprevir son el ensayo ADVANCE, el ensayo REALIZE y el ensayo ILLUMINATE. (17, 18, 28)

• ENSAYO ADVANCE

El ensayo ADVANCE es un estudio clínico fase 3, multicéntrico y aleatorizado que incluyó a 1.095 pacientes y evaluó la eficacia de Telaprevir en pacientes naive.

Se randomizaron a los pacientes en 3 brazos paralelos de tratamiento. El primer brazo recibió placebo y PEG-IFN α -2b y Ribavirina durante 12 semanas seguido de biterapia con PEG-IFN α -2b y Ribavirina durante 36 semanas. Los brazos 2 y 3 incluían pacientes tratados con Telaprevir durante 8 o 12 semanas junto con PEG-IFN α -2b y Ribavirina seguido de 12 o 36 semanas de PEG-IFN α -2b y Ribavirina en función de respuesta viral. Si se lograba una RVR (ARN indetectable en la semana 4) y una RVRe en la semana 12, el tratamiento se suspendía a las 24 semanas, y si esto no se lograba, completaban el tratamiento con PEG-IFN α -2b y Ribavirina hasta la semana 48. El tratamiento también se suspendía si la carga viral era >1.000 UI/ml en la semana 4, no había una disminución de 2log en la semana 12 o la carga viral volvía a positivizarse en cualquier momento entre las semanas 24 y 40.

La variable principal del estudio fue la proporción de pacientes con RVS a las 24 semanas del fin del tratamiento; que resultó ser de 75% para el grupo que recibió Telaprevir durante 12 semanas, 69% para los pacientes en tratamiento con Telaprevir durante 8 semanas y 44% para el grupo placebo. Además de que ambos tratamientos con Telaprevir fueron superiores al placebo ($p < 0,001$), los pacientes que alcanzaron una eRVR (58%, 57% y el 8% respectivamente) acortaron su tratamiento de 48 a 24 semanas.

La incidencia de efectos adversos como prurito, rash cutáneo, anemia, náuseas y diarrea fue mayor en los grupos con Telaprevir que en el grupo control.

La suspensión del tratamiento por fracaso virológico fue más frecuente en el grupo del placebo (33% vs 11%), mientras que la suspensión debida a efectos adversos fue ligeramente más frecuente en los grupo tratados con Telaprevir (10%vs 7%).

- **ENSAYO REALIZE**

El ensayo clínico REALIZE es un estudio fase 3 en el que se evaluó la eficacia y seguridad de Telaprevir en pacientes tratados previamente. Se aleatorizaron a los pacientes en 3 brazos de tratamiento, uno con lead-in, otro brazo sin lead-in y un brazo control con biterapia. En los dos brazos con tratamiento, la duración de la triple terapia fue de 12 semanas, y la duración total de 48 semanas. Se excluyeron a los pacientes con cirrosis descompensada y neoplasia.

El objetivo principal de este estudio fue demostrar la superioridad en términos de RVS del tratamiento con Telaprevir en comparación con el grupo control.

En el caso de los pacientes recaedores, las tasas de RVS para Telaprevir, con y sin fase de lead-in fueron de 83 y 88%, respectivamente. Las tasas de RVS de los pacientes no respondedores, fueron del 33 y 29% en el caso de respondedores nulos y del 54-59% en el caso de respondedores parciales, con y sin lead-in respectivamente.

Respecto a los efectos secundarios, en este estudio, las reacciones adversas más frecuentemente descritos fueron fatiga, prurito, rash cutáneo, nauseas, síndrome pseudogripal, anemia y diarrea. Se registraron anemia, neutropenia y leucopenia de grado 3 durante el estudio en el 37 % de los pacientes en tratamiento con Telaprevir y en el 22% de los pacientes del grupo control.

- **ENSAYO ILLUMINATE**

El estudio ILLUMINATE es un ensayo clínico fase III en el que se incluyeron a 540 pacientes tratados con triple terapia con Telaprevir. En este estudio se pretendió evaluar la no inferioridad de acortar el tratamiento de 48 a 24 semanas en pacientes que alcanzasen RVRe. (28)

La mayoría de los pacientes incluidos fueron genotipo 1a, el 75% tenía fibrosis 0-2 y en torno a un 20% tenía fibrosis F3 o cirrosis, con un porcentaje de pacientes de raza negra del 10%.

La tasa de RVS fue del 92% en la rama de pacientes que alcanzaron RVRe y que recibían tratamiento durante 24 semanas frente al 88% en la rama de pacientes que recibían tratamiento durante 48 semanas. En cambio en el subgrupo de pacientes con cirrosis, teniendo en cuenta la limitación del reducido número de pacientes representados, la diferencia en el porcentaje de RVS es favorable a la duración de 48 semanas (67% vs 92%).

Los efectos adversos más comunes fueron fatiga (68%), prurito (51%), náuseas (47%), anemia (39%), rash cutáneo (37%), y síndrome pseudogripal (26%). Se produjeron más suspensiones relacionadas con el tratamiento en el grupo de 48 semanas (12% vs 1%; $P < 0.001$).

La eficacia y seguridad de Boceprevir fueron evaluadas en los ensayos pivotaes SPRINT-2 y RESPOND-2.(16, 27)

- **ENSAYO SPRINT-2**

El ensayo clínico SPRINT-2 es un estudio clínico fase 3 aleatorizado y controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia y seguridad de Boceprevir en pacientes naive genotipo 1. En este estudio se incluyeron a 1.097 pacientes que fueron aleatorizados en 3 brazos (1:1:1) que comparten una fase inicial de 4 semanas de tratamiento con PEG-IFN α -2b y Ribavirina (lead-in).

La pauta de tratamiento del primer brazo consistió en PEG-IFN α -2b y Ribavirina más placebo durante 44 semanas. El segundo brazo recibió tratamiento guiado por respuesta con Boceprevir más PEG-IFN α -2b y Ribavirina durante 24 semanas, completando otras 20 semanas de tratamiento con PEG-IFN α -2b y Ribavirina si el RNA-VHC era detectable entre las semanas 8 y 24. El tercer brazo recibió tratamiento con Boceprevir más PEG-IFN α -2b y Ribavirina durante 44 semanas.

La mayoría de los pacientes de los 3 grupos eran de raza blanca con carga viral elevada (>800.000 UI/ml) y con fibrosis leve en más del 80% de los pacientes. Se

excluyeron pacientes coinfectados con el VIH y el VHB, sujetos con enfermedad hepática descompensada, y aquellos con respuesta nula al tratamiento previo con peg-interferón + RBV, definida como una disminución $< 2 \log_{10}$ en el ARN-VHC en la semana 12. Los pacientes de raza negra y no negra se analizaron en dos cohortes independientes, debido a la que en los pacientes de raza negra, la respuesta al tratamiento con PEG es inferior y a que en la mayoría de los estudios esta población está infrarrepresentada. El estudio incluyó una cohorte con pacientes de raza blanca (n=938) y otra con pacientes de raza negra (n=159).

El parámetro empleado para evaluar la eficacia fue la RVS, definida como ARN-VHC indetectable 24 semanas después de la finalización del tratamiento. El ensayo demostró que la adición de Boceprevir a la biterapia proporciona un aumento significativo de la RVS (aumento del 25-30%) en pacientes no tratados con una alta significación estadística.

El 98% de los pacientes manifestaron efectos adversos relacionados con la terapia, de los cuales el 9%, 11% y 12% se catalogaron graves en los pacientes de los grupos 1,2 y 3 respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza, fatiga y náuseas. El 29% de los pacientes del grupo control y el 49% de los pacientes de los grupos tratados con Boceprevir manifestaron anemia y se produjo disgeusia en los grupos tratados con Boceprevir con una frecuencia superior al doble de la registrada en el grupo control.

• **ENSAYO RESPOND-2**

El estudio RESPOND-2 se trata de un ensayo clínico fase III en el que se evaluó la eficacia de Boceprevir en pacientes genotipo 1 tratados previamente.

En este estudio se aleatorizaron a 403 pacientes en 3 brazos de tratamiento, todos ellos con fase previa de lead-in de 4 semanas. Uno de los brazos recibió tratamiento con biterapia, otro con 44 semanas de Boceprevir, interferón y Ribavirina, y el tercer brazo recibió tratamiento 32 semanas con triple terapia con Boceprevir seguidas de 12 semanas adicionales con biterapia en el caso de tratarse de respondedores lentos (ARN- VHC detectable en la semana 8, pero indetectable en la semana 12).

La media de edad fue de 53 años, el 12% de los pacientes fueron de raza negra y la prevalencia de la infección según genotipo 1a y 1b fue similar (47 y 44%,

respectivamente). Aproximadamente, el 88% de los pacientes tuvieron carga viral basal elevada (ARN del VHC > 800.00UI/mL) y el 19% de los pacientes tuvieron una puntuación Metavir de fibrosis de 3 o 4.

Respecto al tipo de respuesta al tratamiento previo, el 64% de los pacientes había recaído al tratamiento previo para VHC.

La variable principal (RVS) se definió como niveles indetectables de ARN-VHC 24 semanas después de la finalización del tratamiento. En este estudio, tanto en pacientes con recaída, como en pacientes con respuesta parcial al tratamiento anterior se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de RVS y respuesta viral al final de tratamiento a favor de los pacientes tratados con Boceprevir. Se obtuvo RVS en el 59-66% de los pacientes tratados con el AAD y en el 21% de los pacientes del grupo control ($p < 0.001$). La tasa de RVS de los pacientes respondedores parciales fue de 40-52% y del 69-75% en el caso de los pacientes recaedores, en el grupo 2 y en el grupo 3, respectivamente.

En este estudio los pacientes de los grupos de tratamiento con Boceprevir manifestaron un mayor número de efectos adversos graves respecto al grupo control. El efecto adverso más frecuente observado en todos los grupos de tratamiento fue el síndrome pseudogripal que se asocia frecuentemente a la biterapia con interferón y Ribavirina, y los efectos adversos que se observaron más comúnmente en los grupos de tratamiento con Boceprevir fueron disgeusia, rash y piel seca. Se produjo anemia en el 20% del grupo control y el 43 - 46% de los grupos tratados con Boceprevir.

- **COHORTE CUPIC**

Un estudio llevado a cabo en Francia recoge la experiencia real de uso de los primeros antivirales de Acción directa en pacientes cirróticos genotipo 1 (Cohorte CUPIC) (29). Se trata de un estudio multicéntrico observacional, que evalúa, el empleo de Boceprevir y Telaprevir en personas con cirrosis que no respondieron a un tratamiento anterior basado en interferón.

Se reclutaron a 660 pacientes con cirrosis compensada e infección por el VHC genotipo 1 que habían iniciado tratamiento con Boceprevir o Telaprevir en 56 centros de Francia.

Los resultados del estudio mostraron que, en la práctica clínica, las tasas de RVS en los pacientes tratados con Boceprevir y Telaprevir son más pobres comparados con los datos descritos en los ensayos clínicos de fase III. Asimismo, las tasas de efectos adversos observadas en esta cohorte fueron más elevadas que las descritas en los ensayos clínicos, siendo la incidencia de reacciones adversas graves significativamente mayor (38,4-48,6% frente 9-14%).

Este estudio evidencia que, en la práctica clínica, los pacientes con fibrosis F4 que llegan a la consulta médica son más complejos y se encuentran en un estado más avanzado de su enfermedad que aquellos pacientes reclutados en los ensayos clínicos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

Hipótesis: El uso de los fármacos Telaprevir y Boceprevir conlleva tasas inferiores de RVS, una mayor frecuencia de efectos adversos y un coste global mayor en la terapia.

Este trabajo tiene como objetivo principal:

- Evaluar la proporción de pacientes mono infectados por VHC tratados con Boceprevir y Telaprevir que alcanzan RVS.

Los objetivos secundarios de este estudio son:

- Analizar el perfil de toxicidad de la terapia
- Analizar los costes asociados al tratamiento y al manejo de los efectos adversos en nuestra población de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo mediante una evaluación retrospectiva de los datos de los pacientes, siendo el periodo de tratamiento de los fármacos estudiados anterior a la fecha del análisis de los datos.

3.2. POBLACIÓN

Se analizaron los datos de los pacientes que recibieron tratamiento con los primeros antivirales de Acción directa contra el virus de la Hepatitis C (Boceprevir o Telaprevir) en la Unidad de pacientes externos (UPE) del Servicio de Farmacia A del Complejo Hospitalario de Navarra

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Infección crónica por cualquier genotipo del VHC, demostrada por la presencia de ARN-VHC detectable en plasma durante más de 6 meses.
- Iniciar una terapia que incluya un AAD.

Criterios de Exclusión:

- Co-infección por el VIH.

3.3. HERRAMIENTAS

Se llevó a cabo una revisión de la información recogida en el programa de dispensación farmacéutica de la consulta de pacientes externos y en la Historia Clínica Informatizada del Servicio Navarro de Salud. Ambas aplicaciones son las empleadas de forma rutinaria en el trabajo asistencial de la UPE.

El programa de dispensación farmacéutica FARHO, contiene la información relativa al tratamiento y a su dispensación, así como aspectos clínicos e intervenciones farmacéuticas desarrolladas en dicha Unidad.

La información se registra regularmente de manera normalizada en el contexto de la atención farmacéutica, con el objetivo de desarrollar un correcto seguimiento farmacoterapéutico e información a los pacientes.

Para garantizar la anonimización de la información analizada, se asignó a cada paciente un código interno que se correspondía con el número de orden que se adjudicó en la UPE al inicio del tratamiento con estos antivirales de acción de directa.

3.4. PROCEDIMIENTOS

Se llevó a cabo un análisis de las variables a evaluar desde el programa de dispensación farmacéutica y la historia clínica informatizada.

Se valoró la respuesta viral al final del tratamiento y la RVS mediante la revisión de los registros informáticos realizados en la UPE del Servicio de Farmacia como parte del trabajo asistencial.

Se analizó la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios como presencia de toxicidad hematológica (anemia, neutropenia o trombocitopenia), disgeusia, síntomas anorrectales, entre otros, registrados en la UPE del Servicio de Farmacia.

Para asignar el grado de toxicidad se consideró el valor más bajo de hemoglobina, recuento de neutrófilos y de plaquetas obtenido durante el seguimiento del tratamiento.

3.5. VARIABLES

Los parámetros evaluados se pueden clasificar en demográficos y clínicos, de eficacia, de seguridad y farmacoeconómicos.

- Variables demográficas y clínicas:
 - Edad y sexo
 - Genotipo viral
 - Polimorfismo IL28B
 - Grado de fibrosis
 - Tipo de respuesta a tratamientos previos, en caso de haberlos (recaedor, respondedor parcial y respondedor nulo)

- Variables de eficacia:
 - Respuesta viral al final del tratamiento
 - RVS
 - Pacientes que interrumpen el tratamiento en reglas de parada
- Variables de seguridad:
 - Efectos adversos registrados (gravedad e incidencia)
 - Consumo de recursos asociados a las reacciones adversas.
- Costes de los tratamientos

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra, con fecha 4 de mayo de 2015, y se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Fortaleza, Brasil, Octubre de 2013) así como la legislación vigente en España de acuerdo a lo dispuesto en la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Se garantiza la confidencialidad y seguridad de los datos en todas las etapas del estudio y una vez finalizado el mismo.

El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y asegurando el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica 1996. Los investigadores aceptaron las normas éticas nacionales e internacionales sobre investigación.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Se analizó una población total de 19 pacientes. Las principales características de los pacientes estudiados se muestran en la siguiente tabla (tabla1):

Tabla 1: Principales características de los pacientes estudiados. Elaboración propia.

	Nº pacientes	Boceprevir	Telaprevir
Total pacientes	19	8 (42,1%)	11 (57,9%)
Sexo			
Hombre	12 (63,2%)	7 (87,5%)	5 (45,5%)
Mujer	7 (36,8%)	1 (12,5%)	6 (54,5%)
Media de edad (años)	54,1	53,7	54,4
Desv. Típica de la Media de edad	5,8	4,3	6,9
Respuesta a tratamiento previo			
Naive	9 (47,4%)	1 (12,5%)	8 (72,3%)
Respondedor parcial	1 (5,3%)	1 (12,5%)	0
Respondedor nulo	5 (26,3%)	5 (62,5%)	0
Recaedor	4 (21,1%)	1 (12,5%)	3 (27,3%)
Genotipo viral			
1a	4 (21,1%)	1 (12,5%)	3 (27,3%)
1b	15 (78,9%)	7 (87,5%)	8 (72,7%)
Polimorfismo			
CC	4 (21,1%)	1 (14,3%)	3 (27,3%)
CT	11 (57,9%)	5 (71,4%)	6 (54,5%)
TT	3 (15,8%)	1 (14,3%)	2 (18,2%)
Grado de Fibrosis			
F2	8 (42,1%)	1 (12,5%)	7 (63,6%)
F3	3 (15,8%)	2 (25%)	1 (9,1%)
F4	8 (42,1%)	5 (62,5%)	3 (27,3%)

La edad media de los pacientes es de 54,1 años, con un rango de edad comprendido entre 59,9 años y 48,3 años. (Tabla 1)

El 52,6 % de los pacientes habían recibido algún tratamiento previo contra la Hepatitis C antes de iniciar la terapia con los antivirales de Acción directa de primera generación. (Figura 1)

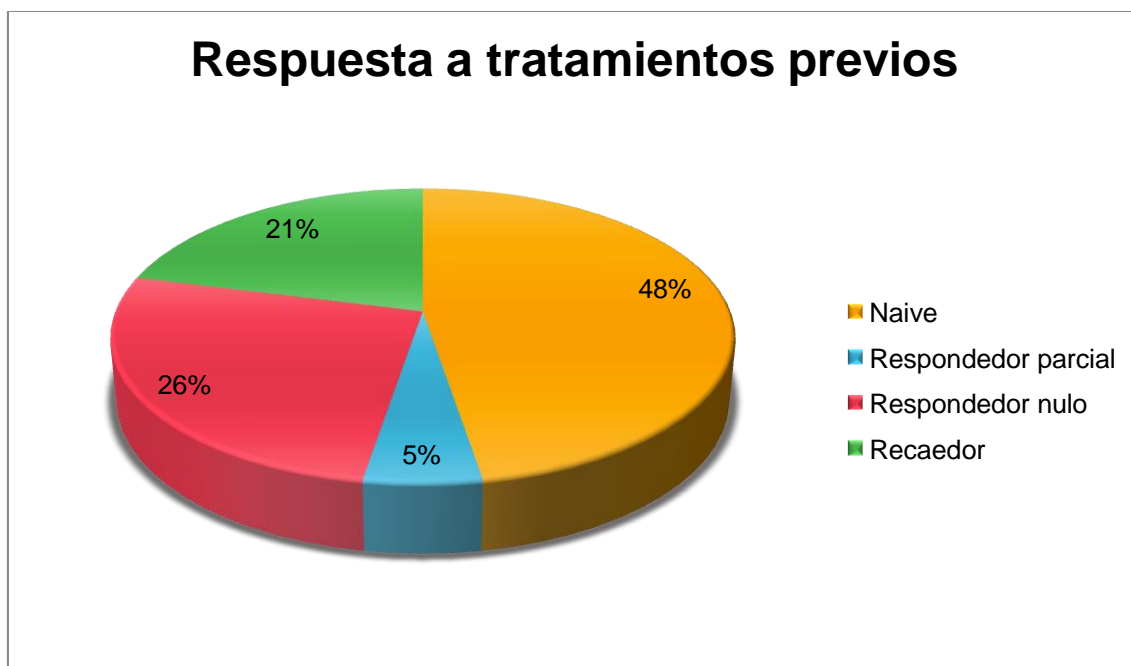


Figura 1. Tipo de respuesta a tratamientos previos frente a la Hepatitis C. Elaboración propia.

El tratamiento con Telaprevir se inició en el 57,9% de los pacientes, siendo tratados el resto de pacientes con Boceprevir (8 pacientes).

El 42,1 % (8 pacientes) presentaban un grado de fibrosis F4 según la escala METAVIR, 3 pacientes tenían un grado de fibrosis F3 y otros 8 pacientes un grado de fibrosis F2 al inicio del tratamiento con Boceprevir o Telaprevir.

Entre los pacientes que recibieron tratamiento con Telaprevir un 63,6% presentaban un grado de fibrosis F2, mientras que en el grupo de Boceprevir el 62,5% se encontraba con un grado de fibrosis F4 al inicio del tratamiento con el fármaco.(figura 2)

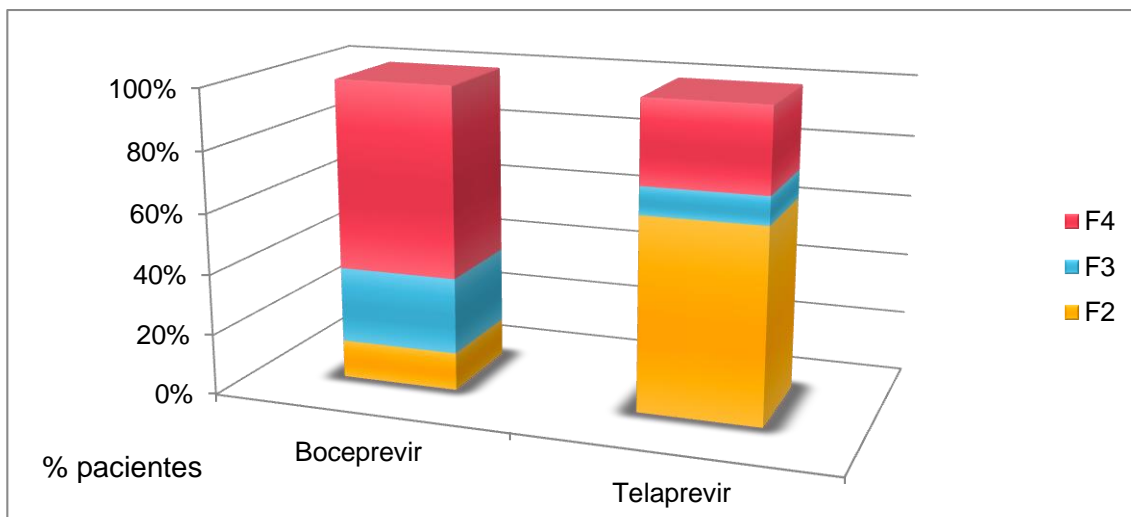


Figura 2. Grado de fibrosis al inicio del tratamiento con Boceprevir y Telaprevir. Elaboración propia.

El polimorfismo de la IL28B es de tipo CT en el 61,1% de los pacientes, 4 pacientes presentan polimorfismo CC, 3 pacientes polimorfismo TT y no se obtienen datos de un paciente.

Presentan polimorfismo CT el 71,4 % de los pacientes tratados con Boceprevir y el 54,5% de los pacientes tratados con Telaprevir.

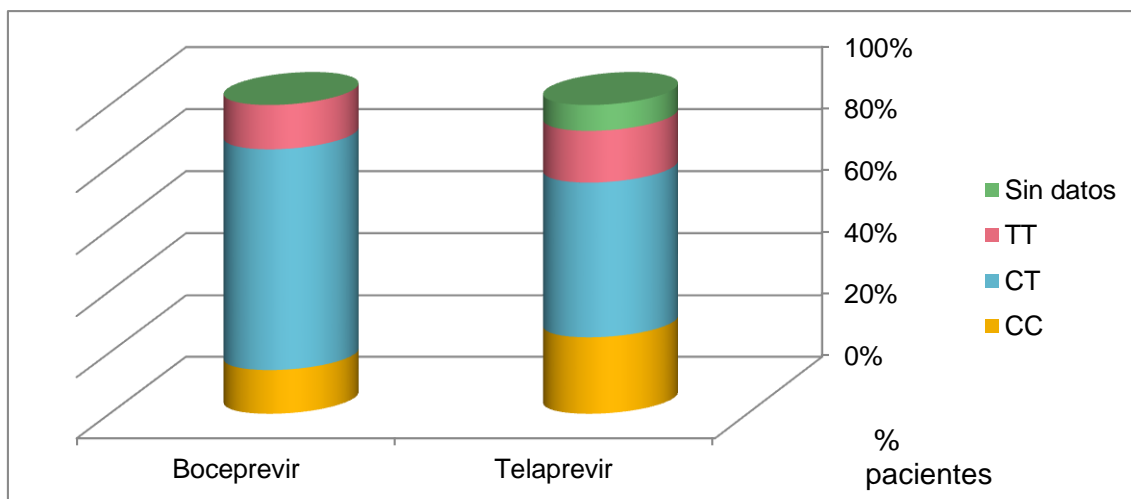


Figura 3. Relación entre el tipo de polimorfismo de la IL28B y el tipo de AADs de primera generación. Elaboración propia.

4.2. RESPUESTA VIRAL

Tabla 2. Respuesta viral de los AADs. (Datos acumulados)

	Boceprevir (n=8)	Telaprevir (n=11)
Respuesta Viral Rápida (RVR)	0	5 (26,3%)
Respuesta Viral Precoz	5 (62,5%)	11 (100%)
Respuesta Viral Final Tratamiento	5 (62,5%)	10 (90,9%)
RVS post 12 semanas	5 (62,5%)	10 (90,9%)

Se obtuvo respuesta viral rápida en el 26,3% de los pacientes, habiendo recibido todos ellos tratamiento con Telaprevir. Figura 4

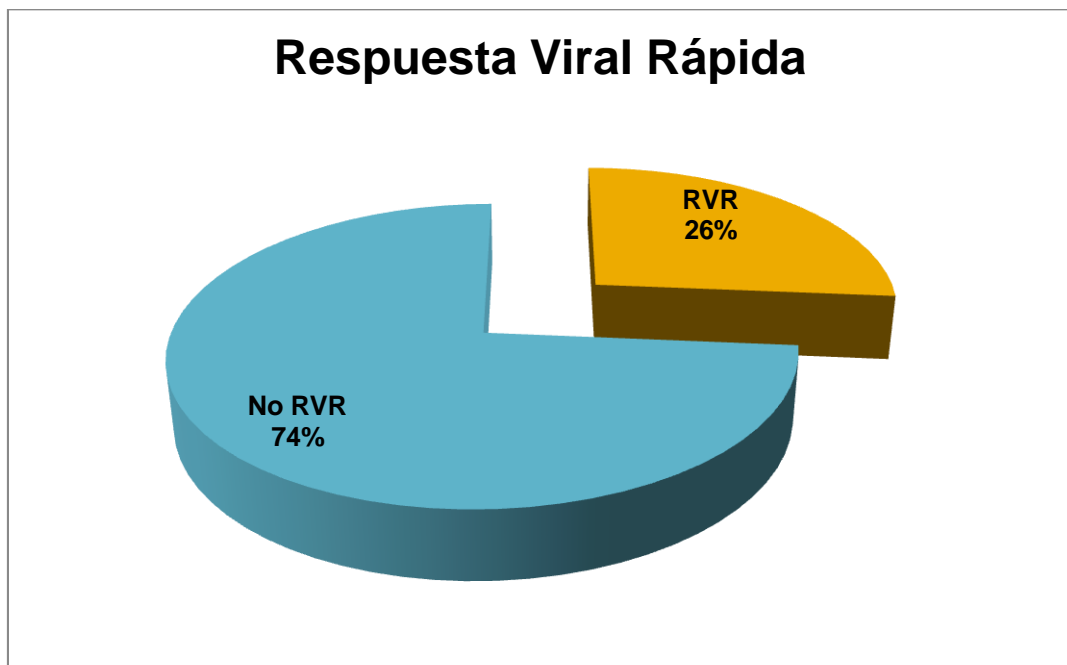


Figura 4. Respuesta Viral rápida. Elaboración propia.

Aparece respuesta viral precoz en el 84,2% (16 pacientes) de los pacientes tratados con AADs. Obtuvieron RVP el 62,5% de los pacientes tratados con Boceprevir y el 100% de los que recibieron tratamiento con Telaprevir.

Al final del tratamiento el 78,9% (15 pacientes) de los pacientes presentaban carga viral indetectable. En el grupo que recibió tratamiento con Telaprevir el 93,3 % de los pacientes obtuvieron respuesta viral al final del tratamiento y en el grupo tratado con Boceprevir el 62,5%.

Tabla 3. Características de pacientes con suspensión de tratamiento incluidos en el estudio (n=7)

Edad media	53,6 años
Hombres (%)	57,1 %
Subtipo VHC genotipo 1	1a: 1 paciente 1b: 6 pacientes (85,7%)
Grado de fibrosis	F2: 57,1 % F3: 14,3 % F4: 28,6 %
Polimorfismo I128B	CT: 57,1 % CC: 14,3% TT: 28,6 %
Tratamiento	Boceprevir: 42,8 % Telaprevir: 57,2 %

Del total de pacientes, 4 suspendieron el tratamiento con Telaprevir, suponiendo el 36,4 % del total de los pacientes que lo iniciaron, obteniendo RVS los 4 pacientes. Las causas de suspensión fueron toxicidad hematológica y toxicidad dérmica.

En el grupo de pacientes tratados con Boceprevir hubo 3 suspensiones de tratamiento por falta de eficacia al no conseguir negativización de la viremia o disminución de $>2 \log_{10}$ en las primeras 12 semanas de tratamiento. Tabla 3

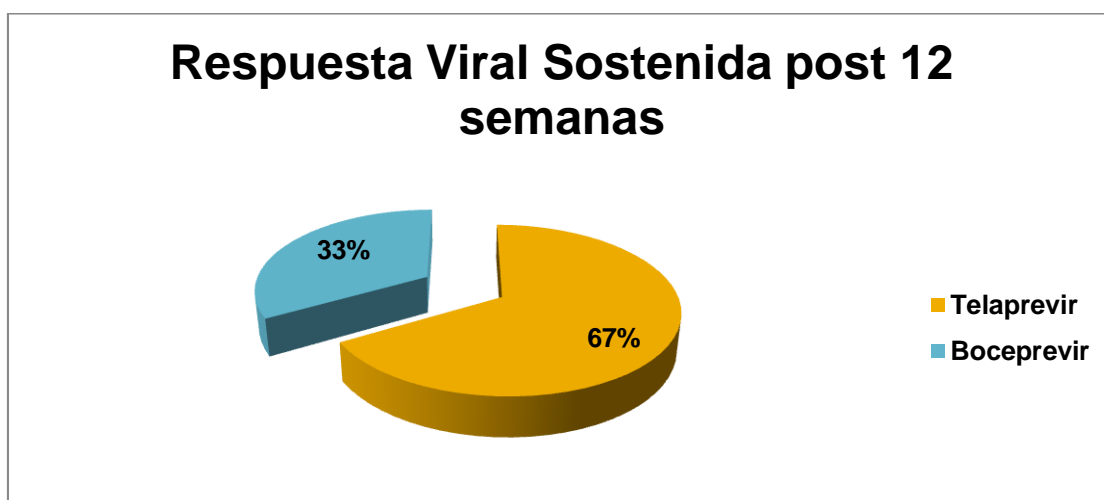


Figura 5. Pacientes con RVS a las 12 semanas post tratamiento.

A las 12 semanas post tratamiento presentaron RVS el 78,9% de los pacientes y la mantuvieron en la semana 24 post tratamiento. Figura 5

Tabla 4. Distribución de pacientes con RVS a las 12 semanas post tratamiento. (n=15)

Edad media	54,1 años
Hombres (%)	60 %
Subtipo VHC genotipo 1	1a: 3 pacientes (20 %) 1b: 12 pacientes (80 %)
Grado de fibrosis	F2: 53,3 % F3: 13,3 % F4: 33,3 %
Polimorfismo II28B	Sin datos: 1 paciente CT: 46,6 % CC: 26,6 % TT: 20 %
Tratamiento	Telaprevir: 66,6% Boceprevir: 33,33%

De los pacientes que mantuvieron la respuesta viral en la semana 24 post tratamiento el 53,3% eran pacientes naive, el 26,6% eran recaedores, el 13,3% eran respondedores nulos y el 6,6% respondedores parciales.

4.3. PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS REGISTRADOS

Los efectos secundarios que se registraron con mayor frecuencia fueron anemia, neutropenia, leucopenia, cansancio, prurito, exantema, disgeusia y molestias anorectales. (Tabla 5)

Tabla 5. Efectos adversos más frecuentes para Telaprevir y Boceprevir

VARIABLES DE SEGURIDAD			
	Boceprevir (n=8)	Telaprevir (n=11)	TOTAL
Anemia	7 (87,5%)	9 (81,8%)	16 (84,2%)
Trombocitopenia	8 (100%)	8 (72,7%)	16 (84,2%)
Neutropenia	7 (87,5%)	7 (63,6%)	14 (73,7%)
Leucopenia	7 (87,5%)	8 (72,7%)	15 (78,9%)
Cansancio	6 (75%)	7 (63,6%)	13 (68,4%)
Prurito	3 (37,5%)	9 (81,8%)	12 (63,1%)
Exantema	4 (50 %)	7 (63,6 %)	11 (57,9%)
Síndrome gripal	3 (37,5%)	5 (45,5 %)	8 (42,1%)
Disgeusia	5 (62,5%)	1 (9,1%)	6 (31,6%)
Molestias anorectales	1 (12,5%)	4 (36,4 %)	5 (26,3%)
Nauseas	2 (25%)	1 (9,1%)	3 (15,8%)
Diarrea	2 (25%)	2 (18,2 %)	4 (21,1%)

La incidencia global de anemia de cualquier grado fue del 84,2% (16 pacientes), de los cuales el 43,7% estaba recibiendo tratamiento con Boceprevir y el 56,3% con Telaprevir. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con anemia en la semana 12 de tratamiento ($p=0.922$). Un paciente precisó el empleo de EPO y 2 pacientes precisaron la administración de concentrados de hemáties. En 9 pacientes se recurrió a reducciones de dosis de Ribavirina para controlar la anemia.

Los casos de neutropenia entre los pacientes tratados con Boceprevir fueron 7 (87,5%) y en los tratados con Telaprevir fueron 7 (63,6%), diferencia estadísticamente significativa en la semana 12 de tratamiento ($p=0,034$).

Entre todos los pacientes estudiados, apareció trombocitopenia de cualquier grado en 16 de los 19 pacientes (84,2%), presentándose en la totalidad de pacientes tratados con Boceprevir y en el 73% de los tratados con Telaprevir, diferencia estadísticamente significativa en la semana 12 de tratamiento ($p=0.021$).

Respecto a la toxicidad dermatológica, se observó exantema en el 57,9% de los pacientes, de estos 5 pacientes precisaron consulta adicional con el dermatólogo y requirieron tratamiento corticoide con mometasona crema. Un paciente suspendió el tratamiento completo por dermatitis grado III.

Presentaron prurito el 63,1% de los pacientes en tratamiento con los AADs, de éstos el 75 % se trataron con Telaprevir y el 25 % con Boceprevir ($p=0.074$). Precisaron tratamiento con antihistamínicos 4 de ellos.

La disgeusia fue más frecuente en el grupo de Boceprevir afectando al 62,5% de los pacientes tratados con este fármaco, frente al 9,1% de los pacientes que recibieron tratamiento con Telaprevir ($p= 0.074$).

Se observaron con más frecuencia síntomas anorectales en el grupo de Telaprevir (36,4%) que en el grupo de Boceprevir (12,5%) ($p=0.338$).

El análisis estadístico de los efectos adversos, mediante la prueba de Fisher, nos muestra que hay una asociación estadísticamente significativa entre el fármaco Boceprevir y el efecto adverso disgeusia y cerca de ser significativa para la reacción adversa prurito.

En un paciente tratado con Telaprevir se produjo un cuadro de dolor torácico con disnea que derivó en un diagnóstico de cardiopatía isquémica.

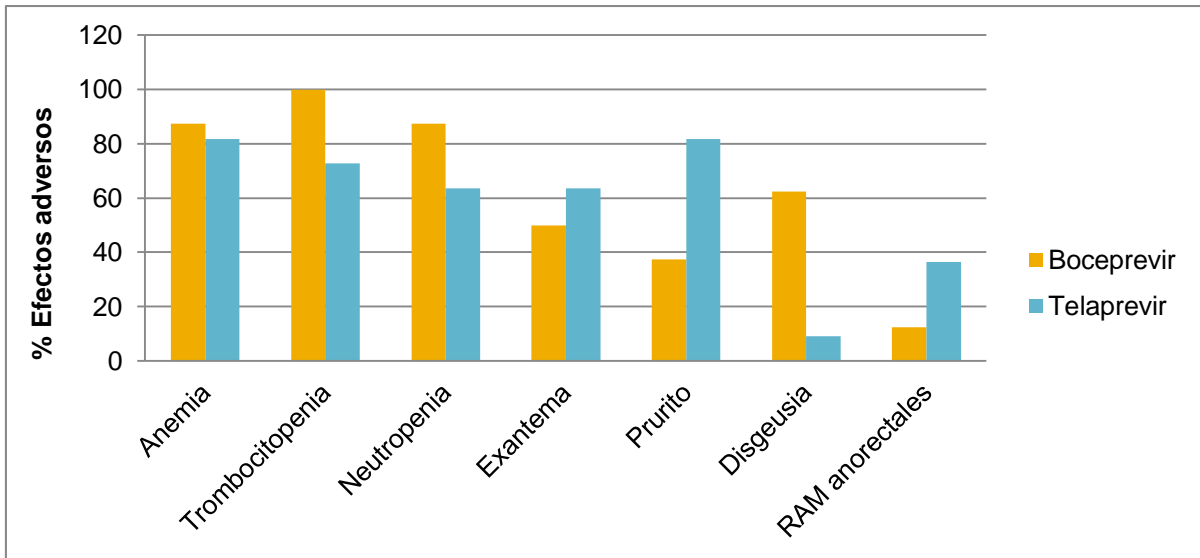


Figura 6. Porcentaje de efectos adversos presentados por los pacientes tratados con Telaprevir frente a los tratados con Boceprevir.

4.4. ANÁLISIS ECONÓMICO

El análisis económico realizado muestra que el coste medio mensual del tratamiento con Boceprevir es de 2.800 € y con Telaprevir es de 8.300 €, incluyendo sólo el coste de los antivirales de acción directa. Sin embargo, la triple terapia asocia los antivirales de acción directa con Ribavirina y PEG, fármacos que clásicamente se han empleado como biterapia, por lo que habría que tener en cuenta la duración global del tratamiento que varía entre 44 y 48 semanas, y los costes de estos fármacos. Además, el tratamiento con Telaprevir sólo se administra durante las 12 primeras semanas, por lo que el coste global de esta triple terapia estaría más concentrado en el período inicial del tratamiento.

Asumiendo una adherencia al tratamiento del 100%, se ha tenido en cuenta para cada perfil de paciente el coste de las diferentes pautas posológicas, que varían en función de la respuesta del paciente a la triple terapia, de su respuesta previa al tratamiento con biterapia y de su grado de deterioro hepático.

Los costes farmacológicos se calcularon a partir del precio de venta al laboratorio (PVL), aplicando la correspondiente deducción. Tabla 6.

La duración global del tratamiento fue de 48 semanas en 11 de los pacientes tratados, de los cuales 7 pacientes recibieron tratamiento con Telaprevir durante 12 semanas y 4 pacientes con Boceprevir durante 44 semanas, lo que supuso un coste medio por paciente de 30.810 € para la triple terapia con Telaprevir y de 36.324 € en los pacientes tratados con Boceprevir. Se produjo la suspensión del tratamiento por ineficacia o efectos secundarios en 3 pacientes tratados con Boceprevir, los cuales recibieron 4 semanas de biterapia y 4 semanas de triple terapia. El coste medio de las 8 semanas de tratamiento que recibieron estos pacientes fue de 3.780€. Sólo un paciente de los tratados con Boceprevir recibió tratamiento durante 28 semanas (24 semanas con AADs), con un coste de 20.202€.

La duración de la triple terapia con Telaprevir fue variable. Aunque la mayoría de pacientes recibieron tratamiento durante 48 semanas, hubo 2 pacientes que recibieron tratamiento durante 24 semanas, con un coste de 27.835 €. Otro paciente recibió tratamiento durante 20 semanas (coste de 27.340 €) y un último paciente durante 13 semanas (coste de 26.473 €) manteniendo la terapia con Telaprevir durante 12

semanas en todos los casos, excepto en un paciente en el que se mantuvo durante 11 semanas.

Los pacientes tratados con triple terapia podrían requerir mayor monitorización, analíticas de la carga viral, aumento de visitas a diferentes especialistas, visitas a urgencias e incluso ingresos hospitalarios por las reacciones adversas. Por lo que, para realizar un análisis económico de la terapia, no sólo hay que tener en cuenta el coste farmacológico, sino que también habrá que incluir el consumo de recursos sanitarios que se derivan de la terapia con estos fármacos.

Para ello, se identificaron el número de recursos necesarios (número de consultas médicas, pruebas diagnósticas, estancia hospitalaria, etc.) para la monitorización del tratamiento y el manejo de los efectos adversos que se produjeron. Tabla 6.

Tabla 6. Recursos adicionales consumidos durante el período de seguimiento del tratamiento antiviral

Recurso	TELAPREVIR (n=11)			BOCEPREVIR (n=8)			Total (n=19)		
	Unidades	Euros	Pacientes	Unidades	Euros	Pacientes	Unidades	Euros	Pacientes
Visita especialista	39	1.482	7 (63.6%)	25	950	6 (75%)	64	2.432	13 (68,4%)
Estancia hospitalaria (días)	10	2.670	3 (27.3%)	0	0	0	10	2.670	3 (15,8%)
Asistencia en Urgencias	2	262.4	2 (18.2%)	3	393.6	1 (12.5%)	5	656	3 (15,8%)
Concentrados de hematíes	10	1.551	2 (18.2%)	0	0	0	10	1.551	2 (10.5%)
Darboepoetina alfa	10	121.2	1 (9%)	0	0	0	10	121.2	1 (5.3%)
R(x) tórax	1	14.61	1 (9%)	3	43.83	2 (25%)	4	58.4	3 (15,8%)
ECG	2	29.72	1 (9%)	2	29.72	2 (25%)	4	59.4	3 (15.8%)
UVI-móvil	1	755	1 (9%)	0	0	0	1	755	1 (5.3%)
Cateterismo cardíaco	1	450.8	1 (9%)	0	0	0	1	450.8	1 (5.3%)
Ecocardiograma transesofágico	1	199.12	1 (9%)	0	0	0	1	199.1	1 (5.3%)

El coste total de los recursos adicionales utilizados para la atención de los pacientes incluidos fue de 8.953 euros, distribuidos entre 15 pacientes, con un valor medio de 597 euros/paciente.

El grupo de pacientes que consumió un mayor número medio de unidades de recursos, con un mayor coste, fueron los pacientes tratados con Telaprevir, con un coste medio por paciente de 837,3 euros. El consumo de recursos para los pacientes tratados con Boceprevir supuso un coste de 158,3 euros/paciente.

Las consultas adicionales a especialistas supusieron un coste medio de 188 euros/paciente. Los especialistas de dermatología, endocrinología y psiquiatría fueron a los que se recurrió para el diagnóstico y tratamiento de los efectos adversos asociados a la terapia.

Los ingresos hospitalarios fueron de corta duración en los tres pacientes en los que produjeron, con un coste medio de 890 euros/paciente.

El tratamiento de la anemia con la administración de concentrados de hematíes supuso un coste medio de 775 euros/paciente. Sólo se requirió en un paciente el uso de Darbopoetina alfa, con un coste total de 121,2 euros.

Las diferencias en el coste medio de los recursos adicionales en ambos grupos se deben, en parte, a que un paciente tratado con Telaprevir precisó traslado hospitalario en UVI-móvil, cateterismo cardíaco y pruebas diagnósticas como ecocardiograma transesofágico.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La incorporación de los antivirales de acción directa de primera generación al arsenal terapéutico frente a la infección por el VHC supuso un gran avance en el tratamiento contra la Hepatitis C incrementando la efectividad del tratamiento. En los ensayos clínicos se mostraba un aumento en la RVS respecto al tratamiento con Interferón pegilado y Ribavirina, pero el éxito de esta triple terapia se ve limitado por los problemas de tolerancia y seguridad derivados del uso de Boceprevir y Telaprevir.

5.1. ANÁLISIS DE LA EFICACIA

Este estudio incluyó a todos los pacientes que iniciaron triple terapia con Boceprevir y Telaprevir en el Hospital de Navarra. La elección del tratamiento antiviral se realizó según la práctica clínica habitual, adecuándose al perfil del paciente.

Al comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio con los existentes en los ensayos clínicos, se observan algunas discrepancias.

La variable principal de eficacia, RVS, que es la recomendada en las guías europeas, se alcanzó en un porcentaje superior en los pacientes tratados con Telaprevir (90.9%) que en los que recibieron terapia con Boceprevir (62.5%). Además el porcentaje de RVS fue menor en el subtipo 1a respecto el subtipo 1b (75% vs 80%). En concreto para Telaprevir, el 80% de los pacientes que obtuvieron RVS presentaban un genotipo 1b y un 20% presentaban genotipo 1a. Estos mismos valores se obtuvieron para los pacientes tratados con Boceprevir. En el ensayo ADVANCE (17) el 71% de los pacientes genotipo 1a y un 79% de los pacientes genotipo 1b obtuvieron RVS, datos similares a nuestro estudio para el genotipo 1b. Sin embargo, el tamaño reducido del número de pacientes del estudio, limita el uso de estos datos para la comparación de opciones terapéuticas.

Los pacientes no tratados previamente o naive alcanzaron una RVS del 88,8% en nuestro estudio.

El porcentaje de RVS en el grupo de pacientes naive tratados con Telaprevir fue del 87,5%, resultando superior a los datos obtenidos en el ensayo ADVANCE en el que la proporción de pacientes con RVS resultó ser del 69-75%. Sin embargo, la tasa de RVS con la triple terapia con Boceprevir en los pacientes naive en este estudio fue inferior a la obtenida en el ensayo SPRINT-2 (16) para Boceprevir, en el que se obtuvo RVS en el 63-66% de los pacientes.

Los pacientes pretratados no mostraron superioridad en el porcentaje de pacientes con RVS en tres de los tipos de respuesta previa: grupo de recaída, respondedores parciales y respondedores nulos. En los estudios de registro para el TVR se obtuvieron tasas de RVS del 29-33% para respondedores nulos y del 54-59% en respondedores parciales. Para Boceprevir, en el estudio RESPOND-2 (27) las tasas de RVS fueron de 69-75% en pacientes pretratados con recaída, 40-52% en respondedores parciales y del 38% en respondedores nulos.

En este estudio el 42,1% de los pacientes presentaban una fibrosis F4, a diferencia del estudio ADVANCE donde este subgrupo de pacientes no superaba al 6% o el ensayo SPRINT-2 donde el 9% presentaban cirrosis. Estas diferencias se pueden deber, en parte, a que los estudios pivotaes no suelen incluir a grupos de pacientes de alta complejidad. La razón de esto radica, en gran medida, a que los pacientes con enfermedad avanzada tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones durante el período de tratamiento y los resultados de los ensayos clínicos pueden verse afectados negativamente.

Sin embargo, la falta de datos en esta cohorte de pacientes hace que, en la práctica clínica diaria, se tomen decisiones de tratamiento extrapolando los datos obtenidos en pacientes más sanos y, en ocasiones, se detecten problemas desconocidos asociados al tratamiento en este tipo de pacientes. El estudio CUPIC (29) realizado en Francia, en el que se analizó una cohorte de pacientes cirróticos en tratamiento con los AADs de primera generación, puso en evidencia que en la práctica clínica, los pacientes con fibrosis F4 que llegan a la consulta médica, no presentan las mismas características que aquellos reclutados para los ensayos clínicos que, probablemente se encuentran en un estado menos avanzado de su enfermedad.

Cabe destacar que las diferencias con los resultados en los EECC se pueden deber, en cierta medida, a una de las limitaciones fundamentales de este estudio, su baja potencia. Se seleccionó la totalidad de los pacientes tratados con los primeros AADs en el Hospital de Navarra, pero debido a las características del centro y a la llegada de nuevos fármacos de segunda generación para la Hepatitis C el total de pacientes tratados con Telaprevir y Boceprevir no fue muy elevado.

5.2. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON BOCEPREVIR Y TELAPREVIR

Al comparar el perfil de efectos adversos descritos en los ensayos clínicos con el descrito en nuestra población de estudio encontramos diferencias. En líneas generales, la incidencia de los efectos adversos fue superior en nuestro estudio respecto a los datos descritos en los ensayos clínicos.

En la muestra, el 81,8% de los pacientes en tratamiento con Telaprevir y el 87,5% de los tratados con Boceprevir presentaron anemia en cualquier grado. Estos datos difieren de los recogidos en los ensayos clínicos en los que la incidencia de esta reacción adversa fue de 32,1% para Telaprevir y 49% para Boceprevir.

Estas discrepancias en la presencia de anemia entre nuestra muestra de estudio y los datos reflejados en los EECC pueden deberse a una infrarrepresentación de los pacientes cirróticos en éstos últimos, lo cual indica que los pacientes reclutados estaban en mejores condiciones para afrontar el tratamiento con triple terapia.

En el estudio REALIZE (18) de Telaprevir, sólo el 26% de los pacientes era cirrótico, en el estudio RESPOND-2 con Boceprevir este porcentaje fue incluso menor, tan sólo el 12.16% padecían cirrosis. Nuestros resultados, con un 42.1% de pacientes cirróticos, estarían en concordancia con aquellos reflejados en el estudio CUPIC (29) con una cohorte de pacientes cirróticos, en el que el porcentaje de aparición de anemia es elevado.

Se observa la misma tendencia con la aparición de neutropenia y de trombocitopenia en cualquier grado en los pacientes tratados con Telaprevir y el de los pacientes tratados con Boceprevir.

Así mismo, en el caso de la toxicidad dermatológica la incidencia observada en nuestros pacientes fue diferente a la obtenida en los EECC en los que el 56% de los pacientes tratados con Telaprevir y el 18-22% de los pacientes tratados con Boceprevir presentaron exantema cutáneo frente al 63.6% y 50% , respectivamente en nuestro estudio.

En los EECC la disgeusia está descrita en una proporción elevada en los pacientes tratados con Boceprevir, resultado que coincide con este estudio, donde un 62,5% de los pacientes se vieron afectados por este efectos adverso.

El porcentaje de pacientes que experimentaron molestias anorrectales fue superior con Telaprevir.

Ambos fármacos mostraron un perfil de toxicidad con efectos adversos como los descritos en la bibliografía, pero su proporción fue mayor en este estudio. Se aprecian claras diferencias que a su vez están en concordancia con el perfil de efectos adversos de cada fármaco, siendo más frecuentes para el tratamiento con Boceprevir efectos adversos como anemia, neutropenia, disgeusia y trombocitopenia, mientras que con el tratamiento con Telaprevir son más frecuentes reacciones como prurito, exantema y molestias anorrectales.

Las discrepancias observadas pueden deberse a distintos motivos. Uno de los principales sería el hecho de las características basales de los pacientes de nuestro estudio no fueron las mismas que las reflejadas en los EECC, ya que éstos contaron con unos estrictos criterios de inclusión.

5.3. ANÁLISIS ECONÓMICO

La llegada de los antivirales de primera generación frente al virus de la Hepatitis C supuso un salto cuantitativo en los resultados de las tasas de RVS y por tanto, en la curación de los pacientes. Sin embargo, paralelamente al aumento de los resultados de eficacia, se ha aumentado la complejidad y el coste del tratamiento.

Por tratarse de fármacos de elevado impacto económico y que pueden producir importantes efectos adversos, resulta pertinente analizar el consumo de recursos adicionales para controlar las reacciones adversas, que pueden incrementar el coste de la terapia.

En nuestra población de estudio, para una duración global del tratamiento de 48 semanas, el coste medio por paciente fue superior para el grupo tratado con Boceprevir (36.324 €), siendo el coste medio por paciente en el grupo de Telaprevir de 30.810€.

Sin embargo, el grupo de pacientes que consumió un mayor número medio de unidades de recursos, con un mayor coste, fueron los pacientes tratados con Telaprevir.

Los recursos adicionales más utilizados fueron las consultas a especialistas médicos, siendo dermatología, psiquiatría y endocrinología las especialidades más demandadas para diagnosticar y tratar los efectos secundarios de la terapia.

Además, también se analizaron los costes de las estancias hospitalarias y asistencia en urgencias, suponiendo un coste medio de 1.100 euros por paciente, en nuestra población de estudio.

El tratamiento de la anemia es uno de los efectos secundarios que más recursos consume cuando es necesario tratarla con transfusiones sanguíneas, la administración de concentrados de hematíes o EPO. En nuestra muestra, se recurrió a la administración de concentrados de hematíes en 2 pacientes y en un paciente se recurrió al uso de Darbopoetina alfa. El manejo de la anemia grave supuso un consumo de recursos adicionales, que llevó asociado un coste de 557.4 euros/paciente, en nuestra población de estudio.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- Los valores de RVS de la triple terapia con Telaprevir y Boceprevir en la práctica clínica habitual, son elevados en pacientes genotipo 1, al igual que los resultados mostrados en los EECC.
- El análisis previo del paciente candidato a esta terapia mediante el conocimiento de los predictores de respuesta, puede ayudar a maximizar el porcentaje de RVS evitando someter a otros pacientes con baja probabilidad de respuesta a efectos secundarios indeseables.
- La elevada incidencia de EA hace necesaria la utilización de recursos adicionales que incrementan el coste que la triple terapia supone para el sistema sanitario.
- El abordaje terapéutico por un equipo multidisciplinar es importante para poder detectar las múltiples interacciones farmacológicas y toxicidades producidas por estos fármacos y así evitar efectos secundarios graves.
- Son necesarios más estudios para valorar la seguridad y eficacia de esta terapia en su aplicación en la práctica clínica real.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Leyssen P, De Clercq E, Neyts J. Perspectives for the treatment of infections with Flaviviridae. *Clinical microbiology reviews*. 2000;13(1):67-82, table of contents.
2. Thong VD, Akkarathamrongsin S, Poovorawan K, Tangkijvanich P, Poovorawan Y. Hepatitis C virus genotype 6: virology, epidemiology, genetic variation and clinical implication. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(11):2927-40.
3. Kim CW, Chang KM. Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clinical and molecular hepatology*. 2013;19(1):17-25.
4. Lindenbach BD, Rice CM. The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. *Nature reviews Microbiology*. 2013;11(10):688-700.
5. Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle--an update. *Journal of hepatology*. 2014;61(1 Suppl):S3-S13.
6. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious diseases*. 2005;5(9):558-67.
7. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29 Suppl 1:74-81.
8. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *The New England journal of medicine*. 2011;364(25):2429-38.
9. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Seminars in liver disease*. 2004;24 Suppl 2:3-8.
10. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Mar J. Cost-effectiveness of protease inhibitor based regimens for chronic hepatitis C: a systematic review of published literature. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2014;14(3):387-402.

11. Kieran J, Schmitz S, O'Leary A, Walsh C, Bergin C, Norris S, et al. The relative efficacy of boceprevir and telaprevir in the treatment of hepatitis C virus genotype 1. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(2):228-35.
12. European Association of the Study of the L. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32 Suppl 1:2-8.
13. Cure S, Bianic F, Gavart S, Curtis S, Lee S, Dusheiko G. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in previously untreated chronic hepatitis C genotype 1 patients. *Journal of medical economics*. 2014;17(1):65-76.
14. Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2014;39(1):14-24.
15. Camma C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2012;56(3):850-60.
16. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2011;364(13):1195-206.
17. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*. 2011;364(25):2405-16.
18. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *The New England journal of medicine*. 2011;364(25):2417-28.

19. Blazquez-Perez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naive hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(10):919-31.
20. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *Journal of hepatology*. 2008;49(4):634-51.
21. Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(47):8963-73.
22. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2009;50(6):1142-54.
23. Bruguera M, Forns X. [Hepatitis C in Spain]. *Medicina clinica*. 2006;127(3):113-7.
24. Osinusi A, Naggie S. The Role of IL28B Genotype Testing in the Era of Direct Acting Antiviral Agents. *European gastroenterology & hepatology review*. 2012;1(2):33-9.
25. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blazquez A, Mar J. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C. *Gut*. 2014.
26. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *Journal of hepatology*. 2005;43(3):425-33.
27. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2011;364(13):1207-17.
28. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365(11):1014-24.

29. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147(1):132-42 e4.

ANEXOS

ANEXO I

Informe del comité ético de investigación clínica de Navarra.

04 MAYO 2015

SALIDA N.º 36

**Comité Ético
de Investigación Clínica**
Pabellón de Docencia
Irunlarrea, 3
31008 PAMPLONA
Tífono. 848 42 24 95
Fax 848 42 20 09

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE NAVARRA

Doña OLGA DÍAZ DE RADA PARDO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

CERTIFICA

Que este Comité, de conformidad con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, y con el resto de la normativa aplicable, ha evaluado la propuesta para la realización del estudio:

EO15/4
Evaluación de la efectividad y seguridad de los Antivirales de Acción Directa de primera generación en el tratamiento contra el Virus de la Hepatitis C
Protocolo v.2.0 de 14-4-2015
Promotor: María Dolores Pérez Fernández

En la sesión celebrada el día 29 de abril de 2015 ha acordado emitir **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización del estudio por los siguientes investigadores:

Investigador: María Dolores Pérez Fernández	Centro: Complejo Hospitalario de Navarra
--	---

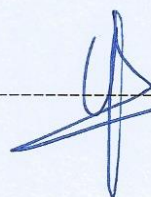
El CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Que a la fecha de aprobación de dicho ensayo, la composición del CEIC era la siguiente:

Presidente:	Jesús M ^a Arteaga Coloma	Nefrología
Vicepresidente:	Gonzalo Morales Blanquez	Neurofisiología
Secretaria:	Olga Diaz de Rada Pardo	Med. Prevent. y Salud Pública
Vocales:	Idoia Gaminde Inda	Sociología
	Belén Sádaba Díaz de Rada	Farmacología Clínica
	Daniel Aliseda Pérez de Madrid	Oftalmología
	Jose M ^a Aréjola Salinas	Medicina Interna
	M ^a José Lecumberri Biurrun	Oncología
	José Juan Rifón Roca	Hematología
	Victoria Gonzalez Toda	Asoc. Cons. Sta. M ^a la Real
	Ferrán Capdevila Bastons	Farmacia
	Sonsoles Martín Pérez	Enfermería
	Marta Fernández Lana	Derecho
	Jose Javier Elizondo Armendáriz	Farmacia

Y para que así conste, expido el presente certificado en Pamplona, a 4 de mayo de 2015,

Fdo.: _____



Gobierno de Navarra
Departamento de Salud

Comité Ético de
Investigación Clínica

ANEXO II

Artículo científico.