

RECOMENDACIONES DE USO DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DISTINTAS A LAS AUTORIZADAS

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

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

Fecha de publicación: 26 de julio de 2012

Referencia: RU/V2/20072012.2

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

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

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

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

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

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

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

EFICACIA Y SEGURIDAD DE BOCEPREVIR Y TELAPREVIR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En la actualidad existen ensayos clínicos en marcha en España en la subpoblación de pacientes co-infectados. **La AEMPS considera que la inclusión de los pacientes en estos ensayos debe considerarse como la opción prioritaria** ya que el entorno controlado de un ensayo clínico es la opción que mayor seguridad ofrece en el momento actual y la que garantiza un conocimiento de mejor calidad sobre cómo avanzar en el tratamiento de estos pacientes en el futuro. En la medida en que los pacientes puedan derivarse a centros en los que se realicen dichos ensayos debe contemplarse la derivación del paciente.

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

Criterios dependientes del VHC

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

Criterios dependientes del VIH¹

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

Tratamiento antirretroviral²

(6) Antirretrovirales permitidos con boceprevir

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

(7) Antirretrovirales permitidos con telaprevir

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

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

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

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

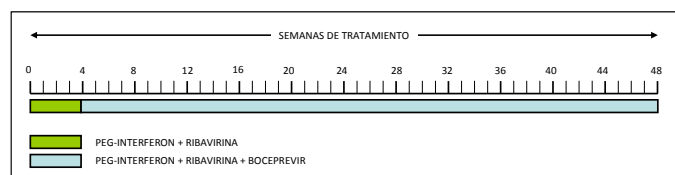
El tratamiento con ambos medicamentos debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH y de la hepatitis crónica por el VHC.

a. Boceprevir

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

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

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



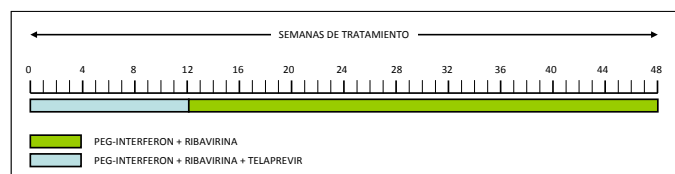
PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE BOCEPREVIR EN PACIENTES COINFECTADOS

b. Telaprevir

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

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

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



PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE TELAPREVIR EN PACIENTES COINFECTADOS

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

a. Para boceprevir

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

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

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

b. Para telaprevir

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En la actualidad existen ensayos clínicos en marcha en España en la subpoblación de pacientes trasplantados. La AEMPS considera que la inclusión de los pacientes en estos ensayos debe considerarse como la opción prioritaria ya que el entorno controlado de un ensayo clínico es la opción que mayor seguridad ofrece en el momento actual y la que garantiza un conocimiento de mejor calidad sobre cómo avanzar en el tratamiento de estos pacientes en el futuro. En la medida en que los pacientes puedan derivarse a centros en los que se realicen dichos ensayos debe contemplarse la derivación del paciente.

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

Criterios de inclusión

(1) Infección por VHC genotipo 1.

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

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

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

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

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

Criterios de exclusión

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

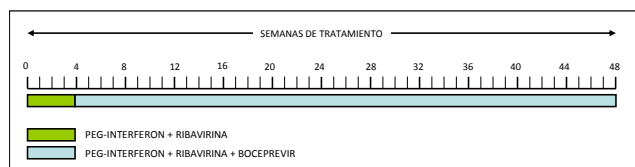
Dosis y pautas de administración en pacientes VHC trasplantados

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

a. Boceprevir

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

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

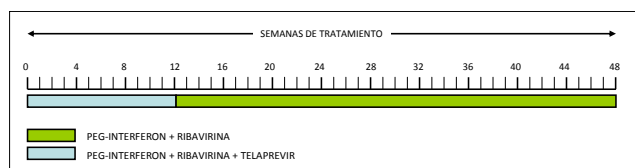


PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE BOCEPREVIR EN PACIENTES TRASPLANTADOS

b. Telaprevir

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

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



PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE TELAPREVIR EN PACIENTES TRASPLANTADOS

Criterios de suspensión del tratamiento en pacientes VHC trasplantados

a. Para boceprevir

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

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

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

b. Para telaprevir

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Procedimiento de registro de pacientes VHC trasplantados de hígado

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

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

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

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

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

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

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

3. NIÑOS Y ADOLESCENTES

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

CARACTERÍSTICAS DE LOS CENTROS

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

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

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

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

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

NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

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

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

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL EXANTEMA

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

Evaluación del grado de severidad

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones profilácticas

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

Recomendaciones de tratamiento

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO

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

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

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