

## EDITORIAL

# Un nuevo escenario terapéutico en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C

R. Morillo Verdugo<sup>1\*</sup> y M. Romero Gómez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Especialista en Farmacia Hospitalaria, Facultativo Especialista de Área, Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. <sup>2</sup> Profesor de Medicina, Especialista en Aparato Digestivo. Director Unidad de Gestión Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Universidad de Sevilla, Sevilla.

### Resumen

Ante la necesidad de nuevas alternativas para el tratamiento de la hepatitis crónica C, la aparición de los nuevos antivirales que actúan directamente sobre el ciclo de replicación del virus C, llamados agentes antivirales directos, han supuesto un avance espectacular en el incremento de las tasas de curación, tanto para los pacientes previamente nunca tratados.

Esta nueva etapa del tratamiento va a ser, indudablemente, más compleja y, por ello, requerirá una especialización aún mayor si cabe para conseguir un manejo óptimo de los pacientes. Teniendo en cuenta, además, que estos nuevos fármacos conllevarán un aumento significativo del gasto asociado a esta patología, circunstancia clave en el marco de crisis económica y de dificultad en la sostenibilidad que padece el sistema sanitario público español, la individualización y el establecimiento de los factores que pueden predecir el máximo beneficio de cada tipo de terapia resulta prioritario. Los factores predictivos de respuesta que pueden impactar en la toma de decisiones en práctica clínica son el estadio de fibrosis, el genotipo favorable de la IL28B y la consecución de respuesta viral rápida. El indudable impacto, tanto asistencial como farmacoeconómico que la llegada de boceprevir y telaprevir tendrán en los centros hospitalarios nos obliga a la optimización y consenso en el uso de estos fármacos y a la exigencia de obtener el máximo de respuestas de los mismos. Este último aspecto va muy ligado a la realización de un seguimiento farmacoterapéutico individualizado y de calidad, basados en un modelo de Atención Farmacéutica centrado en pilares básicos como la potenciación de la adherencia, dada la complejidad adicional que añaden los nuevos fármacos, la identificación, prevención y manejo de los efectos adversos inherentes a la triple terapia. Además de ello, resultarán claves el establecimiento de estrategias novedosas de gestión farmacoeconómica de este tipo de terapias basadas en resultados clínicos y con una participación multidisciplinar de todos los profesionales de la salud involucrados en el manejo de esta terapia.

### PALABRAS CLAVE

Hepatitis C; Atención Farmacéutica; Tratamiento

### A new therapeutic scene in the treatment of the chronic hepatitis for virus C

#### Abstract

The need of new alternatives for the treatment of the chronic hepatitis C, the appearance of the new antiviral ones that act directly on the cycle of replication of the virus C, so called antiviral agents, they have never supposed a spectacular advance in the increase of the rates of treatment, so much for the patients before treated or naive.

This new stage of the treatment is going to be, undoubtedly, more complex and, for this reason, a still major specialization will need if it is necessary to obtain an ideal managing of the patients.

In addition, that these new medicaments will carry a significant increase of the expense associated with this pathology, key circumstance in the frame of economic context and of difficulty in the sustainability that Spanish public suffers the sanitary system, the individualization and the establishment of the factors that can predict the maximum benefit of every type of therapy turns out to be priority. The predictive factors of response that can affect the capture of decisions clinical practice are the stadium of fibrosis, the favorable genotype of the IL28B and the attainment of viral rapid response. The undoubted impact, so much welfare as pharmacoeconomic that the arrival of boceprevir and telaprevir will have in the hospitable centers forces us to the optimization and consensus in the use of these medicaments and to the exigency of obtaining the maximum of answers of the same ones. The latter aspect is very tied to the accomplishment of a follow-up pharmaceutical individualized and of quality, based on a model of Pharmaceutical Care centred on basic props as the involution of the adherence, given the additional complexity that add the new medicaments, the identification, prevention and managing of the adverse effects inherent in the triple therapy. Besides it, they were turning out to be key the establishment of new strategies of management pharmacoeconomic of this type of based therapies in clinical results and with a multidisciplinary participation of all the professionals of the health involved in the managing of this therapy.

### KEYWORDS

Hepatitis C; Pharmaceutical Care; Treatment

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ralejandro.morillo.sspa@juntadeandalucia.es (R. Morillo Verdugo)

Alrededor del 3% de la población mundial, esto es, unos 180 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC). Entre el 50-80% de los pacientes desarrollan una hepatitis C crónica y, de ellos, aproximadamente el 20% de los casos termina en una cirrosis en el plazo de 25-40 años, siendo la hepatitis C a día de hoy, la principal causa de muerte por hepatopatía y de trasplante hepático. La hepatitis C supuso una gran epidemia en la segunda mitad del siglo XX debido al amplio uso de transfusión de hemoderivados en práctica clínica y el auge del consumo de drogas por vía parenteral entre los años 60 y 90. Esto hace que ahora, 30-60 años después se aprecie un incremento de pacientes con enfermedad hepática avanzada que supondrán un aumento del gasto sanitario en las próximas dos décadas. Con el tratamiento estándar actual, que resulta de la combinación de interferón pegilado y ribavirina (PegIFN+RBV) se logran tasas de curación, medidas por la consecución de respuesta viral sostenida (RVS) definida como ARN-VHC indetectable 24 semanas después de finalizar el tratamiento, de en torno al 60% de todos los casos tratados. Obviamente, estas respuestas siguen siendo mejorables, sobre todo en pacientes con genotipo 1, la población más abundante, ya que más del 50% de los individuos no responden al tratamiento debido, por un lado, a factores relacionados con el virus (carga viral alta y genotipo) o, por otro, a factores propios del paciente (genotipo CT/TT del gen de la interleucina 28B, resistencia insulínica, obesidad, coinfección por otros virus y fibrosis avanzada). Ante la necesidad de nuevas alternativas para el tratamiento de la hepatitis crónica C, la aparición de los nuevos antivirales que actúan directamente sobre el ciclo de replicación del virus C, llamados agentes antivirales directos (AAD), han supuesto un avance espectacular en el incremento de las tasas de curación, tanto para los pacientes previamente nunca tratados, con tasas de RVS entre 66-79% frente al 46% del tratamiento con biterapia, como para aquellos que han fracasado con PegIFN+RBV, en recaedores: 75-84% vs 22%, respondedores parciales: 52-61% vs 15% y en los pacientes con respuesta nula previa (solo telaprevir) L 31% vs 5%<sup>1-5</sup>. Hasta tal punto la llegada de boceprevir y telaprevir ha revolucionado el marco farmacológico en esta patología que en pocos meses, las guías de las diferentes sociedades implicadas en la patología señalan ya que la triple terapia con un inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C, en combinación con peginterferon y ribavirina, es, a día de hoy, el tratamiento de elección para los pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, con una evidencia de nivel 1 y grado de recomendación A.

Esta nueva etapa del tratamiento de la hepatitis crónica C va a ser, indudablemente, más compleja y, por ello, requerirá una especialización aún mayor si cabe para conseguir un manejo óptimo de los pacientes. Teniendo en cuenta, además, que estos nuevos fármacos conllevarán un aumento significativo del gasto asociado a esta patología, circunstancia

clave en el marco de crisis económica y de dificultad en la sostenibilidad que padece el sistema sanitario público español, la individualización y el establecimiento de los factores que pueden predecir el máximo beneficio de cada tipo de terapia resulta prioritario. A pesar de los indudables beneficios, medidos en porcentajes de respuesta, la triple terapia también tiene sus sombras. Por un lado, la aparición de efectos secundarios es prácticamente segura en la práctica totalidad de los pacientes tratados, siendo relevantes la presencia de exantema cutáneo, que hasta en un 5% de los casos pueden ser graves en el caso de telaprevir y de anemia (telaprevir y boceprevir) que puede requerir transfusiones de hemoderivados o disgeusia (boceprevir) con el considerable impacto en la calidad de vida del paciente. Todo ello, implica la necesidad de una selección minuciosa de los pacientes a tratar, un seguimiento estrecho y una colaboración multidisciplinar, aún mayor si cabe que la realizada en la actualidad.

Por otro lado, la ausencia de respuesta a la triple terapia se asocia de manera universal al desarrollo de mutaciones que confieren resistencia a los antivirales. Éstas, aunque parece que desaparecen de manera progresiva después de la suspensión del tratamiento, tienen, a día de hoy, un significado incierto<sup>6</sup>. Ningún estudio, en la actualidad, aporta información solvente para valorar la influencia de este hecho en la futura exposición de estos pacientes a otros antivirales de la misma familia. La ampliación del arsenal terapéutico en esta patología lleva parejo la necesidad de dar respuesta a diversas consideraciones científicas que son clave a la hora de llevar a cabo una adecuada optimización del uso de estos fármacos. La probabilidad de alcanzar RVS en los pacientes previamente nunca tratados que reciben boceprevir o telaprevir es muy alta, entre el 66%-79%. Sin embargo, este hecho no implica que todos los pacientes deban ser tratados con triple terapia. Los factores predictivos de respuesta que pueden impactar en la toma de decisiones en práctica clínica son el estadio de fibrosis, el genotipo favorable de la IL28B y la consecución de respuesta viral rápida. El estadio de fibrosis puede valorarse mediante biopsia hepática según la clasificación de Metavir o utilizando métodos no invasivos como la elastografía transitoria, que ha ganado importante predicamento por su inocuidad, facilidad de uso, rapidez y seguridad diagnóstica, que aunque no es superior a métodos serológicos, sí ha conseguido mayor penetración en la práctica clínica. Los pacientes con genotipo favorable para la curación, genotipo CC en el gen de la IL28B, muestran tasas de curación superiores al 80% tanto si se tratan con doble o triple terapia. Por último, la mayor seguridad de predicción de respuesta la presenta la respuesta viral rápida, es decir, la negativización de la carga viral a las 4 semanas de tratamiento con peginterferon + ribavirina<sup>7-8</sup>. En pacientes genotipo 1 las probabilidades de curación en caso de conseguir RVR son cercanas al 90% y además, es posible, en los pacientes RVR partiendo de una carga

viral basal baja (inferior a 400,00 cop/ml) acortar la duración del tratamiento a 24 semanas. Por otro lado, la determinación del genotipo IL28B permite identificar, a priori, los pacientes candidatos de beneficiarse de una terapia doble frente a la triple, evitando así efectos adversos, interacciones medicamentosas, emergencia de resistencias a los agentes antivirales y coste. La otra gran pregunta que se plantea es qué pacientes deben ser tratados con uno u otro fármaco. La respuesta no es sencilla. Probablemente, hasta la realización de estudios que comparen directamente la eficacia, seguridad, adecuación y costes asociados a boceprevir y telaprevir, cualquier intento de comparar estos fármacos, aunque sean de la misma familia terapéutica, resultará controvertido y requerirá de un exquisito análisis metodológico para su correcta interpretación, debido al diferente desarrollo e investigación clínica que ambos han llevado. No obstante, la evaluación de las diferencias y similitudes entre los fármacos se deberá realizar de acuerdo a los distintos tipos de pacientes o escenarios clínicos posibles; esto es, pacientes naives, pre-tratados con fracaso terapéutico, pacientes cirróticos, transplantados y pacientes coinfectados por VIH. Además es necesario disponer de un planteamiento terapéutico basado en una perspectiva a medio plazo ya que, existen un amplio abanico de fármacos en las últimas fases de desarrollo clínico que pueden estar disponibles en un futuro más o menos cercano y que pueden, en un escenario idílico, significar un aumento mayor de la tasa de curación, con menor tiempo de tratamiento y un menor número de efectos secundarios<sup>9</sup>. El indudable impacto, tanto asistencial como farmacoeconómico que la llegada de boceprevir y telaprevir tendrán en los centros hospitalarios nos obliga a la optimización y consenso en el uso de estos fármacos y a la exigencia de obtener el máximo de respuestas de los mismos. Este último aspecto va muy ligado a la realización de un seguimiento fármaco-terapéutico individualizado y de calidad, basados en un modelo de Atención Farmacéutica centrado en pilares básicos como la potenciación de la adherencia, dada la complejidad adicional que añaden los nuevos fármacos, la identificación, prevención y manejo de los efectos adversos inherentes a la triple terapia. Además de ello, resultaran claves el establecimiento de

estrategias novedosas de gestión farmacoeconómica de este tipo de terapias basadas en resultados clínicos y con una participación multidisciplinar de todos los profesionales de la salud involucrados en el manejo de esta terapia. En conclusión, desde la perspectiva del farmacéutico de hospital, este nuevo escenario farmacoterapéutico nos obliga a realizar una reevaluación de nuestra actividad en consultas de Atención Farmacéutica y a la necesidad de rediseñar el modelo de seguimiento farmacoterapéutico que actualmente se realiza, trabajando conjuntamente con los hepatólogos y enfermeros dedicados al cuidado de estos pacientes.

## Bibliografía

1. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-206.
2. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-17.
3. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-16.
4. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Illuminate Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365(11):1014-24.
5. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-28.
6. Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology*. 2011;53(5):1742-51.
7. Fried NW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55(1):69-75.
8. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461:339-401.
9. Vermehren J, Sarrazin C. New HCV therapies on the horizon. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):122-34.
10. Grupo de Expertos Hepatitis C Crónica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Criterios y recomendaciones para el acceso precoz al tratamiento con inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC). Julio 2011. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criteriosRecomenda\\_virusHepatitis\\_C.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criteriosRecomenda_virusHepatitis_C.pdf). [consultado 26/12/2011].