



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO

# EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES ANTI-VHC

**Autor/a:** M<sup>a</sup> Pilar Barreda León

**D.N.I.:** 77133312Y

**Tutor:** Francisco Javier Bécares Martínez (Jefe de Servicio de Farmacia FJD)

**Convocatoria:** Febrero 2016

# HEPATITIS C

---

## ÍNDICE

RESUMEN.....	Pg. 3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	Pg. 4
○ Plan estratégico del Ministerio de Sanidad de mayo de 2015.....	Pg. 4
○ Epidemiología y prevalencia.....	Pg. 4
○ Virus de la hepatitis C.....	Pg. 5
• Aspectos biológicos.....	Pg. 5
○ Hepatitis C.....	Pg. 5
• Transmisión.....	Pg. 5
• Diagnóstico del daño hepático.....	Pg. 6
OBJETIVOS.....	Pg. 7
○ Líneas estratégicas frente a la hepatitis C.....	Pg. 7
○ Tratamiento.....	Pg. 7
○ Genotipos, grado de fibrosis y su principal tratamiento.....	Pg. 8
METODOLOGÍA.....	Pg. 11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	Pg.12
○ Nuevos tratamientos antivirales.....	Pg. 12
○ Resultado del seguimiento de los primeros pacientes.....	Pg. 13
CONCLUSIONES.....	Pg. 18
BIBLIOGRAFÍA.....	Pg. 19

# RESUMEN

---

**Introducción y antecedentes:** La infección por el virus de la hepatitis C es un problema que afecta a nivel mundial, por ello en España se han tomado medidas para combatir esta enfermedad a través de un plan estratégico emitido por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, a partir de la salida al mercado de nuevos tratamientos antivirales, más eficaces y seguros que los que ya existían. La transmisión del virus de la hepatitis C se produce principalmente por vía parenteral y tanto su diagnóstico como la determinación del daño hepático por elastografía o biopsia, son imprescindibles antes de empezar el tratamiento.

**Objetivos:** Existen cuatro líneas estratégicas en el plan nombrado, cuyo objetivo es disminuir la prevalencia y la transmisión de la enfermedad, así como aumentar la tasa de curación a través del seguimiento de los pacientes y adecuando a cada paciente según el genotipo que porte del virus y su estadio de fibrosis hepática, un tratamiento individualizado y óptimo para cada situación.

**Metodología:** Durante el estudio del Plan Estratégico del Ministerio de Sanidad, se consultaron diferentes bases de datos bibliográficas contrastadas y datos de pacientes, facilitados por el personal del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

**Resultados y discusión:** Según el estudio basado en el seguimiento de los 307 pacientes del Hospital antes nombrado, los nuevos tratamientos antivirales han resultado ser bien tolerados y han dado lugar a pocos efectos adversos y de menor gravedad que los que resultaban de los tratamientos antiguos.

**Conclusión:** De los nuevos tratamientos cabe destacar Harvoni®, Viekirax®, Exviera®, Sovaldi®, Olysio® y Daklinza®, por su mayor uso en ese orden. Todos ellos tienen un perfil de seguridad amplio, resultando muy eficaces y muy bien tolerados. Los efectos adversos más comunes en estos tratamientos fueron de gravedad leve por lo general siendo: FATIGA, CEFALEA e INSOMNIO.

Se sigue estudiando la manera de ampliar el número de pacientes que puedan optar a las nuevas terapias, pero es una tarea difícil debido al alto coste de cada tratamiento y al ser todos ellos subvencionados por el Sistema Nacional de Salud, su dispensación se complica debido al gran impacto económico que produce en el gasto público.

# INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

---

La hepatitis C es una enfermedad del hígado causada por un virus RNA perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*. Este virus (VHC) puede causar una infección, tanto aguda como crónica, cuya gravedad varía entre una dolencia leve que dura algunas semanas, y una enfermedad grave de por vida.<sup>1</sup>

## PLAN ESTRATÉGICO DEL MINISTERIO DE SANIDAD DE MAYO DE 2015

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud que afecta a más de 185 millones de personas en el mundo según los datos más actualizados de la OMS.<sup>2</sup> Por ello, el 21 de mayo de 2015 se aprobó, en España, un plan estratégico para el abordaje de dicha enfermedad, cuyo principal objetivo era disminuir la morbimortalidad causada por el virus de la hepatitis C (VHC) en la población española, abordando eficientemente la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes.<sup>3</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA

La hepatitis C es una enfermedad muy frecuente y en la actualidad constituye la primera causa de enfermedad crónica del hígado en el mundo occidental y, por lo tanto, en España.<sup>4</sup>

En los últimos años la hepatitis C se notificó con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (razón 2:1) y más de la mitad (54 %) del total de casos de hepatitis C se encontraban en el grupo de edad entre 25 y 44 años. Un 9,5% de los casos eran menores de 25 años.<sup>5</sup> La inyección de drogas como vía de transmisión representó el 76,7 % de los casos de hepatitis.<sup>6</sup>

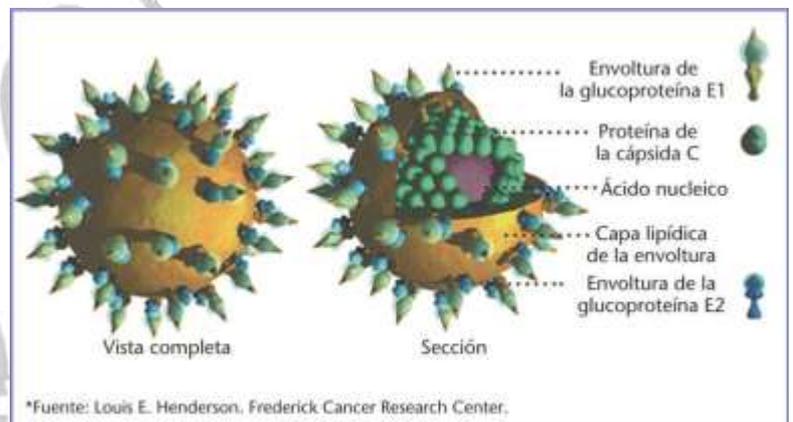
En España los datos disponibles de publicaciones recientes muestran cifras de prevalencia de viremia en adultos del **1,2%** (0,3-1,8%), lo que correspondería en valores absolutos a un total de **472.000** adultos con viremia. La distribución de los casos por genotipos más frecuentes es como sigue: **1b** (43,8%), **1a** (25,5%) y **3** (19,6%).<sup>7</sup>

El VHC es el causante de un 20% de las hepatitis agudas, del 70% de las hepatitis crónicas, del 40% de las cirrosis hepáticas, del 60% de los hepatomas y del 50% de los trasplantes hepáticos. Lo que concluye a que a infección por el VHC, además de ser una causa importante de morbilidad, cuando cronifica puede desembocar en la muerte del paciente.<sup>8</sup> En España, el número de fallecimientos atribuibles al VHC se estimó en 4.342 en el año 2000 sobre un total de 360.391 fallecimientos totales.<sup>9</sup>

## VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

### Aspectos Biológicos

El VHC es un virus de ARN de simple cadena positiva, de unos 9500 nucleótidos. Se le considera el único representante del género *Hepacivirus*, perteneciente a la familia de los *Flaviviridae*. Es un virus con envuelta glicolípida cuyo genoma contiene una única pauta de lectura abierta (*open reading frame*, ORF) que codifica para una poliproteína precursora flanqueada por dos regiones no codificantes (NC) en ambos extremos: 5' y 3'. De éste virus se conocen 7 genotipos, el último descrito recientemente, y al menos 67 subtipos distintos.<sup>1</sup>



## HEPATITIS C

La Hepatitis C es una inflamación del hígado producida por la infección del virus de la hepatitis C<sup>10</sup>. Esta infección puede ser aguda o crónica. En la mayoría de las personas la enfermedad es asintomática. No obstante, algunos de los síntomas que se pueden presentar son fatiga, inapetencia y dolor abdominal. Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas elimina el virus espontáneamente en un plazo de seis meses. Cuando esta infección perdura más de seis meses y se confirma la presencia en sangre del ARN-VHC (material genético del virus), hablamos de hepatitis C crónica; es por eso que decimos que el otro 55-85% de las personas desarrollará la infección crónica, y de esas personas, el 15-30% correrá el riesgo de cirrosis hepática en un plazo de 20 años. La hepatitis C puede afectar a personas de cualquier edad, sexo y condición social.<sup>11</sup>



## TRASMISIÓN

La cantidad de virus transmitidos es uno de los factores clave para la transición de infección aguda a persistente, de manera que cuando se produce la transmisión masiva del virus, la infección se convierte en persistente en el 80-100% de los casos; mientras que cuando se transmite un inóculo

pequeño la persistencia ocurre concretamente tan solo en un 0.013-10% de los trabajadores sanitarios que han sufrido un pinchazo accidental y en un 2-7% de los hijos nacidos de madre VHC positiva.<sup>12</sup>

El virus de la hepatitis C se transmite principalmente por vía parenteral, por la exposición percutánea o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados con el virus. Es por ello que se atribuye la transmisión a actividades de riesgo como el consumo de drogas inyectables, transfusiones de sangre, uso de hemoderivados, trasplantes, reutilización o esterilización inadecuada de equipo médico, incumplimiento de las reglas de higiene en procedimientos quirúrgicos, accidentes biológicos, tatuajes y piercings.<sup>13</sup>

El VHC se puede transmitir también por vía sexual, o vertical (no hay transmisión por lactancia materna), por consumo de drogas vía intranasal y por contactos percutáneos inadvertidos intrafamiliares, siendo estas formas de transmisión menos frecuentes.<sup>3</sup>

## DIAGNÓSTICO DEL DAÑO HEPÁTICO

Dado que la infección aguda con el VHC es generalmente asintomática o paucisintomática, frecuentemente pasa desapercibida, lo que dificulta su diagnóstico precoz, y por tanto el conocimiento real de su incidencia.<sup>3</sup>

En cuanto a las personas que desarrollan la infección crónica con el VHC, ésta puede permanecer sin diagnóstico hasta que se haya producido un grave daño hepático. Es por ello, que el diagnóstico precoz puede prevenir problemas de salud derivados de la infección, y también la transmisión del virus. Éste diagnóstico se lleva a cabo mediante un test serológico positivo y una posterior determinación de RNA viral (PCR).<sup>3</sup>

Antes de iniciar el tratamiento es necesario realizar una determinación cuantitativa del RNA para conocer la viremia basal, un marcador crucial para el seguimiento de la eficacia del tratamiento.

Una vez diagnosticada la hepatitis C crónica deberá evaluarse la gravedad del daño hepático, un factor clave para establecer la estrategia terapéutica y el seguimiento de los pacientes. La biopsia hepática puede proporcionar información semicuantitativa sobre la cuantía y el patrón de distribución del colágeno en el hígado. La cuantía de colágeno hepático suele clasificarse utilizando la escala de fibrosis METAVIR que comprende 5 estadios desde F0 (ausencia de fibrosis) a F4 (cirrosis). La biopsia hepática no está exenta de complicaciones, por lo que existe otro método que se denomina elastografía hepática, la cual proporciona información instantánea sobre el grado de rigidez del hígado y permite diferenciar con exactitud los pacientes con probabilidad alta o baja de fibrosis avanzada o cirrosis.<sup>14</sup>

# OBJETIVOS

---

## LÍNEAS ESTRATÉGICAS FRENTE A LA HEPATITIS C

En el plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud, aprobado el 21 de mayo de 2015, se establecieron cuatro líneas estratégicas para mejorar la situación de la enfermedad en España. Las líneas estratégicas son las siguientes:

- 1) Cuantificar la magnitud del problema, describir las características epidemiológicas de los pacientes con infección por virus de la hepatitis C y establecer las medidas de prevención.
- 2) Definir los criterios científico-clínicos que permitan establecer la adecuada estrategia terapéutica considerando el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis C en el ámbito del Sistema Nacional de Salud.
- 3) Establecer los mecanismos de coordinación para la adecuada implementación de la Estrategia para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud.
- 4) Fomentar el avance en el conocimiento de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud a través de actuaciones específicas en el área de la I+D+i.<sup>3</sup>

## TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento es alcanzar una respuesta virológica sostenida, al asociarse ésta a una disminución de la mortalidad, de la necesidad de trasplante hepático y del desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Los antivíricos pueden curar aproximadamente el 90% de los casos de infección por el virus de la hepatitis C, lo que reduce el riesgo de muerte por cáncer de hígado y cirrosis, pero el acceso al diagnóstico y tratamiento es limitado.

Los grupos de pacientes prioritarios para el tratamiento con antivirales orales de acción directa incluyen:

- Pacientes con una fibrosis hepática avanzada (F2-F4), independientemente de la existencia o no de complicaciones previas de la hepatopatía.

- ❑ Pacientes en lista de espera de trasplante (hepático o no hepático) y pacientes trasplantados hepáticos con recidiva de la infección en el injerto hepático y trasplantados no hepáticos, independientemente de la existencia o no de complicaciones y del estadio de fibrosis.
- ❑ Pacientes que no han respondido a triple terapia con inhibidores de la proteasa de primera generación.
- ❑ Pacientes con hepatitis C con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes del VHC, independiente del estadio de fibrosis hepática.

En estos pacientes, salvo situaciones excepcionales, el régimen terapéutico elegido debe ser libre de interferón.<sup>3</sup>

En los pacientes con fibrosis F0-F1, el tratamiento se puede diferir y considerar su indicación individualmente. Estos pacientes deberán monitorizarse de manera estrecha y tratarse si se producen cambios relevantes en su evolución o en la progresión de su enfermedad.

En cualquier caso y con independencia del grado de fibrosis se debe indicar tratamiento en:

- ❑ Pacientes con riesgo elevado de transmisión de la infección
- ❑ Mujeres en edad fértil con deseo expreso de embarazo

Se establecen las siguientes normas generales de la terapia con antivirales orales libre de interferón:

- La duración recomendada del tratamiento en los pacientes sometidos a regímenes libres de interferón con dos o más antivirales orales es por lo general de 12 semanas, en función del medicamento utilizado. Ocasionalmente, la duración del tratamiento podrá ser superior o inferior a 12 semanas.<sup>15</sup>
- Es recomendable la adición de RBV al régimen terapéutico establecido, aunque se debe individualizar en función de las características y tolerancia del paciente, dado que en algunos casos permite reducir el tratamiento de 24 a 12 semanas.
- No se debe efectuar terapia guiada por la respuesta en pacientes sometidos a terapia con agentes antivirales directos libres de interferón.<sup>3</sup>

## **GENOTIPOS, GRADO DE FIBROSIS Y SU PRINCIPAL TRATAMIENTO**

Siguiendo la tercera línea del plan estratégico, los factores que definen las diferentes opciones terapéuticas son el genotipo y el estadio de fibrosis.<sup>16</sup>

### Genotipo 1 con fibrosis significativa (F2-F4)

Los pacientes infectados con el genotipo 1 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo deben ser tratados con una de las pautas de antivirales orales libres de interferón indicadas a continuación. En la mayoría de los regímenes terapéuticos recomendados no existen comparaciones entre las diferentes pautas. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles son:

- ◆ Sofosbuvir más simeprevir con / sin RBV
- ◆ Sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV
- ◆ Sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV
- ◆ Paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir con / sin RBV

#### ➤ **Pacientes con fracaso al tratamiento con inhibidores de la proteasa**

Todos los pacientes en los que haya fracasado la triple terapia basada en inhibidores de la proteasa de primera generación, deben recibir un tratamiento con AADs libre de PEG-IFN. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles son:

- ◆ Simeprevir más sofosbuvir con RBV
- ◆ Sofosbuvir más ledipasvir con RBV
- ◆ Sofosbuvir más daclatasvir con RBV

### Genotipo 2 con fibrosis significativa (F2-F4)

Los pacientes infectados con el genotipo 2 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo, pueden ser tratados con las pautas que se indican a continuación. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles y recomendados en pacientes naïve o sin respuesta a un tratamiento previo (con una eficacia superior al 90%) son:

- ◆ Sofosbuvir y RBV
- ◆ Sofosbuvir más RBV, más PEG-IFN más si se tolera éste o en pacientes cirróticos que no han respondido con anterioridad

### Genotipo 3 con fibrosis significativa (F2-F4)

Los pacientes infectados con el genotipo 3 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo, pueden ser tratados con las pautas que se indican a continuación. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles en este momento son:

- ◆ Sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV
- ◆ Sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV

- ◆ Sofosbuvir más RBV y PEG-IFN, en pacientes susceptibles de ser tratados con PEG-IFN y en pacientes cirróticos que no han respondido con anterioridad

Únicamente para pacientes con fibrosis F2 - F3, pues son combinaciones subóptimas (tasas de RVS) inferiores al 70%) para pacientes con cirrosis:

- ◆ Sofosbuvir más daclatasvir
- ◆ Sofosbuvir más RBV

#### Genotipo 4 con fibrosis significativa (F2-F4)

Los pacientes infectados con el genotipo 4 con una fibrosis significativa (F2 - F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo, pueden ser tratados con las pautas que se indican a continuación. En el caso del genotipo 4, todos los regímenes señalados tienen una eficacia superior al 90%. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles son:

- Naïve y recaídas
  - ◆ Sofosbuvir más ledipasvir
  - ◆ Sofosbuvir más daclatasvir
  - ◆ Paritaprevir/ritonavir más ombitasvir más RBV en no cirróticos
  - ◆ Sofosbuvir más simeprevir. No existen resultados de esta combinación, pero se esperan similares a los observados en Genotipo 1
- No respondedores
  - ◆ Sofosbuvir más simeprevir con / sin RBV
  - ◆ Sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV
  - ◆ Sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV
  - ◆ Paritaprevir/ritonavir más ombitasvir más RBV en no cirróticos

#### Pacientes infectados por el VHC genotipos 5 y 6

Los genotipos 5 y 6 tienen una prevalencia muy baja en España y su tratamiento será individualizado caso a caso. Se han tratado de forma similar al genotipo 1, esto es, con PEGIFN y RBV durante 24 semanas, con tasas de RVS ligeramente superiores a éste. En estos momentos, la única alternativa a la biterapia con PEG-IFN y RBV disponible sería Sofosbuvir más PEG-IFN y RBV durante 12 semanas, basándose en los datos de 7 pacientes (1 paciente con genotipo 5 y 6 pacientes con genotipo 6) donde todos alcanzan RVS (estudio Neutrino).<sup>15</sup>

# METODOLOGÍA

---

Para la revisión bibliográfica, se ha seguido principalmente el Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en España emitido por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno de España en mayo de 2015.

Durante la realización de este documento, se revisaron bibliográficamente las fichas técnicas de los antivirales descritos en él, la opinión de la AEMPS en cada uno de los casos, así como el libro oficial y actualizado “Vademécum” para obtener información de dichos medicamentos.

También se recurrió a la página oficial de la OMS, teniendo siempre presente lo que ésta dicta para seguir a cabo las instrucciones pertinentes.

Por otro lado, se consultó el libro: *Avances en Patología Digestiva 4: HEPATITIS C*. 1ª Edición de C. Guarner y J. Enríquez; y artículos científicos de la base de datos SCIELO, derivándonos a los artículos de ELSEVIER, así como la base de datos BOT PLUS para encontrar información sobre los medicamentos.

Se consultó la página oficial del Consejo General de colegios Oficiales de Farmacéuticos en España para obtener información contrastada de la farmacovigilancia de los distintos tratamientos nuevos que se llevaron a cabo en el estudio.

Para el análisis del seguimiento de los pacientes siguiendo el plan estratégico oficial y los primeros efectos adversos observados en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, se revisó la base de datos donde se registra la atención farmacéutica de los 307 pacientes que empezaron los nuevos tratamientos antivirales contra la hepatitis C del 01/04/15 al 01/10/15. Así pues, se recogió la siguiente información, que se consideró más relevante: número de pacientes por tratamiento, fecha de inicio, reacciones adversas, respuesta del tratamiento y suspensión del tratamiento si lo hubo. Respecto a este análisis, siempre se respetó la confidencialidad y derecho a la intimidad del paciente, recogidos en la Ley de Autonomía del paciente 15/1999.

En el hospital, también se revisaron las fichas técnicas de los medicamentos y la información que se entrega al paciente sobre el tratamiento la primera vez que se le dispensa a éste.

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## NUEVOS TRATAMIENTOS ANTIVIRALES

Hasta agosto de 2014, en España, los tratamientos aprobados para tratar la hepatitis C eran:

- Biterapia con interferón más ribavirina para los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6.
- Triple Terapia (interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de la proteasa del VHC antiviral de acción directa de primera generación (boceprevir (Victrelis®) o telaprevir (Incivo®)) solo para el genotipo 1 del VHC.

La Triple Terapia supuso un punto de inflexión muy importante en el tratamiento de la infección crónica por VHC, con un incremento considerable de la efectividad de la terapia que permitió la curación de muchos pacientes, pero a costa de bastantes efectos secundarios.<sup>17</sup>

Como estamos experimentando, la reciente aparición en el mercado de nuevos fármacos antivirales contra la hepatitis C, más eficaces, seguros y mejor tolerados que los tratamientos precedentes permite vislumbrar un cambio radical en el abordaje actual de la enfermedad. La utilización de los antivirales de acción directa, simplifica el tratamiento, reduce considerablemente las necesidades de seguimiento, aumenta las tasas de curación de la infección y retrasa la aparición de las complicaciones tardías y severas de la enfermedad.

Los nuevos medicamentos que han aparecido últimamente en el mercado y que protagonizan las nuevas terapias antivirales son:

### MEDICAMENTOS AUTORIZADOS Y FINANCIADOS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

PRINCIPIO ACIVO	MEDICAMENTO	AUTORIZACIÓN COMERCIALIZACIÓN	ALTA FINANCIACIÓN
RIBAVIRINA EFG	RIBAVIRINA EFG	07/05/2009	01/12/2009
SOFOSBUVIR	SOLVALDI®	05/03/2014	01/11/2014
SIMEPREVIR	OLYSIO®	03/06/2014	01/08/2014
DACLATASVIR	DAKLINZA®	08/09/2014	01/02/2015
SOFOSBUVIR + LEDIPASVIR	HARVONI®	15/12/2014	01/05/2015
OMBITASVIR + PARITAPREVIR + RITONAVIR	VIEKIRAX®	03/02/2015	01/05/2015
DASABUVIR	EXVIERA®	03/02/2015	01/05/2015

El Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (FJD) cumple con el plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C, de tal manera que realiza el seguimiento exhaustivo de los pacientes que empezaron el tratamiento a partir de abril de 2015.

## RESULTADO DEL SEGUIMIENTO DE LOS PRIMEROS PACIENTES

Las nuevas terapias que se llevan a cabo en este hospital se indican en la siguiente tabla junto con el número pacientes que incluye cada terapia durante el periodo del 01/04/15 al 01/10/15:

NUEVAS TERAPIAS	Número de pacientes
1. Harvoni® +/- RBV	148
2. Viekirax® +/- Exviera® +/- RBV	137
3. Sovaldi® + Daklinza® +/- RBV	14
4. Olysio® + Daklinza®	3
5. Olysio® + Peginterferon + RBV	2
6. Sovaldi® + RBV	2
7. Sovaldi® + Olysio®	1

A continuación se detalla de cada uno de los siete anteriores tratamientos, su mecanismo de acción, los pacientes a los que van dirigidos, la farmacovigilancia y los efectos adversos más frecuentes observados durante los primeros meses de seguimiento en los pacientes del hospital.

### 1. Harvoni® +/- RBV: 148 pacientes

#### a) Mecanismo de acción

Los principios activos de Harvoni, ledipasvir y sofosbuvir, bloquean dos proteínas esenciales para que el virus de la hepatitis C se multiplique. El sofosbuvir bloquea la acción de una enzima denominada «ARN-polimerasa dependiente de ARN NS5B», mientras que el ledipasvir actúa sobre una proteína denominada «NS5A». Al bloquear estas proteínas, Harvoni detiene la multiplicación del virus de la hepatitis C y la infección de nuevas células.

#### b) Genotipos a los que va dirigido el tratamiento

Este tratamiento ha demostrado ser eficaz frente a los genotipos 1, 3 y 4.

#### c) Farmacovigilancia

Un estudio de la AEMPS indica que se han notificado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco con la administración de Harvoni® en pacientes que se encuentren en tratamiento previo con amiodarona.<sup>18</sup>

#### d) Efectos adversos más frecuentes (más de 1 de un paciente de cada 10)

- ✗ Fatiga (43)
- ✗ Dolor de cabeza, cefalea (31)
- ✗ Insomnio (15)

Llama la atención que de los 148 pacientes, el 43.9% no destacó haber percibido efecto adverso alguno. Esto se traduce a un dato muy positivo frente a esta terapia.

## 2. Viekirax® +/- Exviera® +/- RBV: 137 pacientes

### a) Mecanismo de acción

Los tres principios activos de Viekirax actúan de distintas formas: el ombitasvir bloquea la actividad de una proteína del virus de la hepatitis C denominada NS5A/4A y el paritaprevir bloquea la acción de otra proteína denominada NS3/4A, ambas necesarias para que el virus se multiplique. Al bloquear estas proteínas, el medicamento impide la multiplicación del virus de la hepatitis C y la infección de nuevas células. El tercer principio activo, el ritonavir, no actúa directamente contra el virus de la hepatitis C, pero bloquea la acción de una enzima denominada CYP3A que degrada el paritaprevir. La inhibición de la CYP3A reduce la velocidad con la que el paritaprevir se elimina del organismo, lo que permite que actúe contra el virus durante más tiempo.<sup>19</sup>

El dasabuvir es un inhibidor no nucleósido de la polimerasa de ARN dependiente del ARN del VHC codificada por el gen NS5B, que es imprescindible para la replicación del genoma viral. El dasabuvir inhibe la actividad polimerasa de la NS5B recombinante de los genotipos del VHC 1a y 1b.

### b) Genotipos a los que va dirigido el tratamiento

Este tratamiento ha demostrado ser eficaz frente a los genotipos 1a y 1b y el genotipo 4.

### c) Farmacovigilancia

El perfil de seguridad se basa en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 2 y 3, procedentes de más de 2.600 pacientes que recibieron Exviera y Viekirax con o sin ribavirina.

### d) Efectos adversos más frecuentes (más de 1 de un paciente de cada 10):

- ✗ Fatiga (cansancio) (33)
- ✗ Prurito (picor) (33)
- ✗ Insomnio (19)
- ✗ Astenia (debilidad) (19)
- ✗ Náuseas (13)

⚠ Durante este periodo de estudio, el tratamiento tuvo que suspenderse en 3 pacientes por la aparición de efectos adversos considerados de alta gravedad para el paciente:

- I) Dolor abdominal, ardor, vómitos, náuseas, deposiciones con sangre
- II) Epigastralgia (el propio paciente fue el que suspendió el tratamiento)
- III) Alergia

De los 137 pacientes, 123 percibieron algún efecto adverso, lo que concluye que el 10% de los pacientes no experimentaron ningún efecto adverso.

### 3. Sovaldi® + Daklinza®: 14 pacientes

#### a) Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del sofosbuvir se describe en el apartado 1a. Respecto al del daclatasvir, es un inhibidor de la proteína no estructural 5A (NS5A), una proteína multifuncional que es un componente esencial del complejo de replicación del VHC. El daclatasvir inhibe tanto la replicación del ARN viral como el ensamblaje del virión.<sup>20</sup>

#### b) Genotipos a los que va dirigido el tratamiento

Este tratamiento ha demostrado ser eficaz frente a los genotipos 1, 3 y 4.

#### c) Farmacovigilancia

El perfil de seguridad global de daclatasvir se basa en datos de 1899 pacientes con infección crónica por el VHC que recibieron Daklinza una vez al día en combinación con sofosbuvir con o sin ribavirina (n=363, datos agrupados) o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (n=1536, datos agrupados) de un total de 12 estudios clínicos. En combinación con sofosbuvir, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cansancio, cefalea y náuseas. No se notificaron reacciones adversas de Grado 3 o 4.<sup>21</sup>

Un estudio de la AEMPS indica que se han notificado casos de bradicardia severa y bloqueo cardíaco con la administración de Sofosbuvir y Daclatasvir en pacientes que se encuentren en tratamiento previo con amiodarona.<sup>18</sup>

#### d) Reacciones adversas más comunes

- ✗ Fatiga (cansancio) (3)
- ✗ Dolor de cabeza (2)
- ✗ Aumento de peso (1)
- ✗ Molestias musculares en las piernas (1)

De los 14 pacientes estudiados, 5 no experimentaron efectos adversos, lo que representa que el tratamiento fue perfectamente tolerado en un 35.7% de los pacientes.

### 4. Olysio® + Daklinza®: 3 pacientes

#### a) Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del daclatasvir está descrito en el apartado 3a. Respecto al simeprevir, es un agente antiviral activo frente a virus de la hepatitis C, que actúa inhibiendo específicamente el complejo de serina proteasa NS3/4A, lo que impide la replicación viral.

#### b) Genotipos a los que va dirigido el tratamiento

Este tratamiento ha demostrado ser eficaz frente a los genotipos 1 y 4.

### **c) Farmacovigilancia**

La farmacovigilancia del daclatasvir se describe en el punto anterior. En el caso del simeprevir, su eficacia y su seguridad en la indicación autorizada han sido contrastadas mediante varios ensayos clínicos: dos de fase 3 en pacientes no pretratados, uno de fase 3 en pacientes con recidiva viral tras tratamiento con interferón alfa, otro en combinación con sofosbuvir (con o sin ribavirina) en pacientes no respondedores a peginterferón alfa y ribavirina y en pacientes naïve, y uno de fase 2b en pacientes con recidiva vital tras tratamiento con interferón alfa y ribavirina. En todos los casos, la variable primaria de eficacia utilizada fue la tasa de pacientes con respuesta viral sostenida (menos de 25 copias/ml de ARN de VHC a la semana 12 después de haber finalizado el tratamiento completo).<sup>22</sup>

### **d) Reacciones adversas más comunes observadas**

De los 3 pacientes solo uno experimentó estos efectos adversos, el resto ninguno.

- ✗ Gases (1)
- ✗ Picor (1)
- ✗ Erupción cutánea (1)

## **5. Olysio® + PEG + RBV: 2 pacientes**

### **a) Mecanismo de acción**

Ya descrito anteriormente en el punto 4a.

### **b) Genotipos a los que va dirigido el tratamiento**

Este tratamiento ha demostrado ser eficaz frente a los genotipos 1 y 4

### **c) Farmacovigilancia**

Ya descrita anteriormente en el punto 4c.

### **d) Reacciones adversas más comunes**

Estas reacciones fueron experimentadas por uno de los dos pacientes de nuestro estudio:

- ✗ Sequedad piel , nariz, garganta (1)
- ✗ Mucosidad (1)

## **6. Sovaldi® +/- RBV: 2 pacientes**

### **a) Mecanismo de acción**

El principio activo de Sovaldi, es el sofosbuvir, y su mecanismo inhibitor de la enzima RNA polimerasa dependiente de RNA NS5B, ha sido descrito en el apartado 1a de este documento.

### **b) Genotipos a los que va dirigido el tratamiento**

Sovaldi actúa contra todos los genotipos del virus de la hepatitis C, pero este tratamiento en concreto se lleva a cabo sobre todo en pacientes con el genotipo 2 del virus.

### **c) Farmacovigilancia**

Durante el tratamiento con sofosbuvir en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa y ribavirina, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas concordaron con el perfil de seguridad previsto para el tratamiento con ribavirina y peginterferón alfa, sin un aumento de la frecuencia ni de la gravedad de las reacciones adversas previstas; por lo que se puede concluir que Sovaldi no aumentó la frecuencia ni la gravedad de estos efectos adversos.

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos combinados de cinco ensayos clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados).

No se han identificado reacciones adversas específicas para sofosbuvir.

### **d) Reacciones adversas más comunes**

Los efectos adversos más frecuentes de Sovaldi combinado con ribavirina y peginterferón alfa fueron similares a los notificados habitualmente con ribavirina y peginterferón alfa, como ya se explica en el párrafo anterior, e incluyen: fatiga, dolor de cabeza, náuseas e insomnio; sin embargo en este estudio, solo uno de los dos pacientes declaró haber tenido efectos adversos, y estos fueron:

- ✗ Insomnio (1)
- ✗ Alteraciones gastrointestinales (1)
- ✗ Picor leve (1)

## **7. Solvaldi® + Olysio®: 1 paciente**

### **a) Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción del sofosbuvir se ha detallado anteriormente en este documento en el apartado 1a y el simeprevir en el 4a.

### **b) Genotipos a los que va dirigido el tratamiento**

Este tratamiento ha demostrado ser eficaz frente a los genotipos 1 y 4.

### **c) Farmacovigilancia**

La farmacovigilancia de estos principios activos ha sido descrita en los apartados anteriores de este estudio.

### **d) Reacciones adversas más comunes**

- ✗ Cefaleas (1)
- ✗ Escalofríos (1)
- ✗ Sequedad de boca (1)

# CONCLUSIÓN

---

Del estudio realizado en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, podemos concluir que los nuevos tratamientos propuestos para el abordaje de la Hepatitis C han sido en sus primeros meses un éxito y un gran avance en la medicina.

Respecto a los tres más comunes se puede decir que:

- \* Harvoni<sup>®</sup> constituye la primera línea de tratamiento y por lo general es muy bien tolerado por los pacientes. Es el tratamiento para la hepatitis C que más se dispensa en este hospital.
- \* De la misma manera, Sovaldi<sup>®</sup> y Daklinza<sup>®</sup> se han tolerado de una manera excepcional en los pacientes del hospital.
- \* Viekirax<sup>®</sup> y Exviera<sup>®</sup> constituyen la segunda línea de tratamiento con más pacientes, y aunque por lo general han sido dos antivirales bien tolerados, hemos observado la suspensión del tratamiento en 3 de las 137 personas que lo recibieron.

Los efectos adversos más comunes que hemos observado en estos nuevos tratamientos antivirales son por lo general de una gravedad muy leve. De éstos los que más se repiten son: FATIGA, CEFALEA e INSOMNIO.

Se siguen estudiando los casos para que la mayoría de las personas con Hepatitis C puedan acceder al tratamiento, el principal problema es que estos nuevos fármacos son de momento financiados por el Sistema Nacional de Salud, pero constituyen un gran impacto económico para el país debido a su elevado coste, por lo que desgraciadamente y aunque sería lo que la mayoría de la sociedad desearía, no todo el mundo está a disposición de ellos.

# BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup>Guarner, C. y Enríquez, J. *Avances en Patología Digestiva 4: HEPATITIS C*. Colección: Avances en Patología Digestiva. Barcelona: MARGE MEDICA BOOKS, 1ª Edición, 2008
- <sup>2</sup>OMS: Hepatitis C: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/> (Octubre 2015)
- <sup>3</sup>*Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c en el sistema nacional de salud*. Mayo 2015, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Gobierno de España.
- <sup>4</sup>Smith DB, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *HEPATOLOGY*, Vol. 59, No. 1, 2014
- <sup>5</sup>European Centre for Disease Prevention and Control. *Hepatitis B and C surveillance in Europe*. 2012. Stockholm: ECDC; 2014.
- <sup>6</sup>Gower E. et al. *Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection* Journal of Hepatology 2014 vol. 61 j S45–S57
- <sup>7</sup>Bruggmann P. et al. *Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries*. Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21, (Suppl. 1), 5–33
- <sup>8</sup>ELSEVIER: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-sociedad-valenciana-patologia-digestiva-160-articulo-epidemiologia-hepatitis-c-13039760> (Octubre 2015)
- <sup>9</sup>García- Fulgueiras A, et al. *Hepatitis C and hepatitis B related mortality in Spain*. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2009; 21(8):895-901
- <sup>10</sup>MedlinePlus: Hepatitis C: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000284.htm> (Octubre 2015)
- <sup>11</sup>WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>
- <sup>12</sup>HVC sin fronteras: News Medical: life sciences & medicine: [http://www.news-medical.net/health/Hepatitis-C-History-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Hepatitis-C-History-(Spanish).aspx) (Octubre 2015)
- <sup>13</sup>Bruguera M, Forn X. *Hepatitis C en España*. MedClin (Barc). 2006; 127(3):113-7
- <sup>14</sup>Martínez-Rebollar M, et al. *Estado actual de la hepatitis aguda C*. EnfermInfeccMicrobiolClin. 2011; 29(3):210–215
- <sup>15</sup>Fichas técnicas de los medicamentos autorizados. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- <sup>16</sup>Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M,etal.Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013; 368: 1878-87.
- <sup>17</sup><http://asscat-hepatitis.org/tratamiento-hepatitis-c/nuevas-estrategias-investigacion-nuevos-farmacos-contr-hepatitis-c/> (Enero 2016)

<sup>18</sup>AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH\\_FV\\_06-antivirales-VHC-amiodarona.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_06-antivirales-VHC-amiodarona.htm) (Diciembre 2015)

<sup>19</sup>FICHA TÉCNICA EXVIERA: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130446/anx\\_130446\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130446/anx_130446_es.pdf) (Noviembre 2015)

<sup>20</sup>VADEMECUM: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d096.htm> (Enero 2016)

<sup>21</sup>FICHA TÉCNICA DAKLINZA: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003768/WC500172848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf) (Enero 2016)

<sup>22</sup>CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS EN ESPAÑA: <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2014/12/11/80563.pdf> (Enero 2016)

