

I. COMUNIDAD AUTÓNOMA

3. OTRAS DISPOSICIONES

Consejería de Sanidad y Política Social

Servicio Murciano de Salud

10631 Instrucción 3/2012, de 29 de junio de 2012, de la Dirección Gerencia del Servicio Murciano de Salud sobre la introducción de los inhibidores de la proteasa en la guía Farmacoterapéutica de los Hospitales del Servicio Murciano de Salud.

En la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, a iniciativa de la Dirección General de Planificación, Ordenación Sanitaria y Farmacéutica e Investigación y del Servicio Murciano de Salud, se creó un grupo de expertos regionales con objeto de revisar los protocolos y recomendaciones del grupo de trabajo de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios de los nuevos medicamentos autorizados para el tratamiento de la hepatitis C crónica.

La propia Agencia ha convocado un grupo de expertos y emitido un documento (Anexo I) en el que se recogen una serie de recomendaciones y limitaciones en el uso de estos medicamentos en pacientes mono infectados en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, documento que ha sido aprobado por el Consejo Interterritorial con fecha 19 de abril de 2012, incluyendo, entre otros acuerdos, la creación de un registro nacional de casos.

La Agencia ha emitido también un segundo documento, elaborado por el mismo grupo de expertos, en el que se establecen las condiciones de uso fuera de indicación de estos medicamentos en algunos grupos de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento, aunque no existan datos concluyentes de ensayos clínicos que permitan su autorización como indicación, y estableciendo, entre otras, la obligación de comunicar los casos a la Agencia.

Los nuevos tratamientos con los nuevos inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (boceprevir y telaprevir) en triple terapia asociados a ribavirina y peginterferon, suponen un importante avance en el tratamiento de la hepatitis C, pudiéndose alcanzar tasas de curación en pacientes infectados por el genotipo 1 del virus muy superiores a las alcanzadas con la terapia anterior. Sin embargo, en la actualidad no están indicados para el tratamiento de la hepatitis crónica por el Virus de la Hepatitis C (VHC) causada por otros genotipos. Además la triple terapia se asocia con un aumento de efectos indeseables que pueden ser graves. Por otra parte, la falta de respuesta se asocia a la aparición de mutaciones en el virus que le proporcionan resistencia al antiviral y cuyo significado es incierto hoy en día.

Todo esto hace necesario un seguimiento y evaluación de los pacientes más minucioso, ya que un inicio generalizado de tratamientos, sin aplicar criterios de priorización en función del estado de los pacientes, tendría una repercusión asistencial y presupuestaria inasumible.

Por todo lo anterior, y considerando el panorama actual en el que hay una gran cantidad de medicamentos en investigación, que pueden ser tan efectivos como los disponibles y con efectos adversos menos graves, es conveniente

establecer el procedimientos para el uso de los nuevos Inhibidores de la Proteasa (IP) del virus C conforme a las evidencias disponibles, adaptando los criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes monoinfectados según el documento elaborado por expertos de la Agencia y de las Comunidades Autónomas, publicado en abril de 2012 así como el segundo documento sobre uso de estos medicamentos fuera de indicación, documentos validados por un grupo de trabajo de la Región de Murcia formado por expertos en el tratamiento de la hepatitis C.

En virtud de lo expuesto, de conformidad con el artículo 21 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común y con el artículo 8.1 x) del Decreto 148/2002, de 27 de diciembre, por el que se establece la estructura y funciones de los órganos de participación, administración y gestión del Servicio Murciano de Salud, se aprueba la siguiente

Instrucción

Primera: Objeto

El objeto de esta instrucción es regular:

- la utilización de telaprevir y boceprevir en el tratamiento de la hepatitis C crónica, en el ámbito del Servicio Murciano de Salud
- los procedimientos de registro de casos
- la autorización de tratamientos y notificación de reacciones adversas y notificaciones a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios de los casos de utilización fuera de indicación, en aplicación del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, y según los acuerdos del Consejo Interterritorial.

Segunda: Indicación

Los nuevos IP del virus C están indicados para el tratamiento de pacientes infectados por virus de la hepatitis C genotipo 1.

Se seguirán los criterios y recomendaciones de utilización recogidos en los siguientes documentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios:

- "Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes monoinfectados", Informe de utilidad terapéutica, UT/V1/28022012 (Anexo I).
- "Recomendaciones de uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas, RU/V1/20032012.1" (Anexo II).

Tercera: Criterios de inclusión

1) Pacientes monoinfectados:

- a) Pacientes monoinfectados con grado F3 ó F4 de fibrosis hepática diagnosticado mediante biopsia hepática, Fibroscán o elastografía hepática cuantificable.
- b) Pacientes monoinfectados no tratados con grado de fibrosis F2 e IL28 tipo TT o TC.

En cualquier caso serán de obligado cumplimiento las recomendaciones vigentes en cada momento de la Agencia.

2) Criterios de uso fuera de indicación: pacientes con infección VIH, transplantados de hígado y pacientes pediátricos.

La recomendación del grupo de trabajo de expertos regionales y de la Agencia es que para un mejor control de los efectos del medicamento se incluyan a estos pacientes, siempre que sea posible, en alguno de los ensayos clínicos en marcha, ya que hasta la fecha no existen estudios que avalen su eficacia. Si esto no fuera posible, la Agencia acepta la inclusión en triple terapia como situación excepcional fuera de indicación de paciente coinfectados (HVC+VIH) o en transplantados de hígado.

En todos estos casos deberán cumplirse los criterios explicitados como criterios de inclusión y exclusión recogidos en el documento de la Agencia "Recomendaciones de uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas (RU/V1/20032012.1)" (Anexo II), y/o actualizaciones futuras, y deberán tenerse en cuenta las contraindicaciones con otros posibles fármacos que esté tomando el paciente, incluidos en los formularios de la historia clínica electrónica.

Cuarta: Autorización para la prescripción

El acceso a los formularios para la prescripción de los nuevos IP del virus de la hepatitis C, requiere autorización por parte de los servicios centrales del SMS.

Las Gerencias de Área deberán comunicar a la Dirección General de Asistencia Sanitaria el listado de médicos especialistas encargados de la asistencia y seguimiento de pacientes afectados por la hepatitis crónica tipo C en los supuestos previstos en los Anexos I y II. Así como a farmacéuticos, especialistas en farmacia hospitalaria, que se van a hacer cargo del seguimiento y atención farmacéutica de estos pacientes.

Cualquier variación en los puestos asistenciales de médicos especialistas que realizan esta función deberá ser también comunicada, con objeto de proceder a las actualizaciones.

Una vez sean autorizados para la prescripción del inhibidor de la proteasa del VHC por la Dirección General de Asistencia Sanitaria, se les proporcionará acceso a los formularios de registro de pacientes en tratamiento con triple terapia.

Se autoriza a las Comisiones de farmacia de Área y/o a los Servicios de Farmacia Hospitalarios a supervisar la indicación de los nuevos tratamientos en los pacientes infectados por virus de la Hepatitis C.

Quinta: Registro normalizado y centralizado de pacientes

Siguiendo los acuerdos del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y del Grupo de Trabajo de la Región de Murcia, se crea un Registro Regional de pacientes tratados con triple terapia frente al virus de la hepatitis C en el aplicativo de historia clínica Selene con objeto de:

- Registrar las indicaciones de triple terapia conforme a los protocolos clínicos
- Validar y autorizar la dispensación de los tratamientos correspondientes por parte de los Servicios de Farmacia y/o Comisiones de Farmacia del Área correspondiente
- Notificar los casos al Registro Estatal acordado por el Consejo Interterritorial
- Comunicar los casos fuera de indicación ordenados por la Agencia
- Evaluar la utilización de la triple terapia en el seno del SMS y su posible uso como contribución a la investigación y conocimiento sobre la eficacia, efectividad

y eficiencia de la triple terapia en el abordaje de la infección crónica por el virus de la hepatitis C.

La cumplimentación del citado formulario Selene, en todos aquellos casos en que se inicie la pauta recomendada por la Agencia y validada por el grupo de expertos regionales, será obligada por parte de los facultativos que planteen iniciar un tratamiento con los nuevos inhibidores de la proteasa.

La posible utilización del Registro, a efectos de investigación, podrá solicitarse, de forma motivada, por los profesionales que estén utilizándolo mediante la presentación de una memoria justificativa, y requerirá la autorización por parte de la Dirección General u órgano competente en materia de Investigación, de acuerdo a los procedimientos establecidos sobre acceso y utilización de los registros que contienen datos de carácter personal, previo acuerdo con el grupo de trabajo.

Sexta: Técnicas analíticas y diagnósticas para la clasificación de los pacientes

La correcta catalogación de los pacientes, de acuerdo a los criterios recogidos en los documentos emitidos por la Agencia (Anexos I y II) y aprobados por el Consejo Interterritorial, requiere al menos la utilización de algunas técnicas no extendidas en todas las Áreas de Salud. Respecto a:

1) La determinación del genotipo de la infección por HVC

. Se realizará por el procedimiento habitual

. La identificación del genotipo 1 será discriminatoria para indicar y aceptar la indicación de tratamiento con triple terapia.

2) La determinación del grado de fibrosis hepática mediante biopsia hepática, fibroscán o elastografía cuantificable mediante ecografía.

o En ausencia de biopsia hepática, y como procedimiento no invasivo, se determina el procedimiento de elastografía hepática ecográfica como prioritario en el seno del SMS (aquellos pacientes que tengan determinado previamente el grado correspondiente de fibrosis hepática mediante biopsia o Fibroscán serán considerados como incluidos en criterios de indicación sin necesidad de nueva técnica)

o A efectos del presente protocolo, el SMS habilita mediante acuerdo previo, mientras no se incorpore esta técnica a otras Áreas de Salud, la posibilidad de que aquellos pacientes que reúnan criterios clínicos de indicación o uso fuera de indicación, y que no tengan previamente identificado el grado correspondiente de fibrosis hepática para entrar en los criterios de inclusión o recomendaciones avalados por la Agencia, que puedan derivarse al Hospital Virgen de la Arrixaca, ya que este dispone de los recursos necesarios para determinar el grado de fibrosis hepática mediante técnicas no invasivas de elastografía hepática cuantificable.

3) En aquellos casos en que el protocolo lo exija, la determinación de interleukina 28 será realizada en el Servicio de Inmunología del Hospital Virgen de la Arrixaca, siguiendo las instrucciones que se recogen en el Anexo III de esta resolución.

Séptima: Esta Instrucción entrará en vigor al día siguiente de su publicación en el BORM.

Murcia, 29 de junio de 2012.—El Director Gerente del Servicio Murciano de Salud, José Antonio Alarcón González.



Anexos

- I.- Protocolo monoinfectados AEMPS
- II.- Uso fuera de indicación AEMPS
- III.- Instrucciones para la determinación de interleukina.

DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO**INFORME DE UTILIDAD TERAPÉUTICA
UT/V1/28022012****Crterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados**

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud grave en el mundo occidental, donde las tasas de infectados crónicos oscilan en la mayoría de los países entre el 1,5 y el 3 %. El tratamiento actual de la infección, con la combinación de interferón pegilado (P-IFN) y ribavirina (RIB), consigue curar alrededor del 50 % de los casos de los enfermos infectados por el genotipo 1, que es la forma más común (75 % de los infectados).

La comercialización de boceprevir y telaprevir, los primeros inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C, supone un cambio esperanzador en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC. La introducción de la triple terapia que incluye, además de P-IFN y RIB, un agente antiviral directo (AAD) como telaprevir o boceprevir puede permitir que se alcance una tasa de curación del 75 % en los enfermos infectados por el genotipo 1 que no hayan recibido tratamiento alguno (enfermos naïve) y de cerca del 50 % en los que no hayan presentado respuesta a un tratamiento doble previo. Boceprevir y telaprevir no están actualmente indicados en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC causada por otros genotipos.

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 C.

Estos avances en el tratamiento de la hepatitis C crónica hay que interpretarlos, además, en dos escenarios 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 para el VHC incrementará la eficacia del tratamiento y acortará en muchos enfermos la duración del

tratamiento, pero también que aumentará notablemente el coste y el número y la intensidad de sus efectos adversos.

Por ello, resulta razonable adoptar unos criterios que permitan la máxima eficiencia (mejores resultados posibles con el coste de la acción que se emprenda) y la mayor seguridad de los pacientes (prevención de los efectos adversos y actuación lo más rápida posible cuando aparezcan).

La introducción de nuevos medicamentos en la práctica diaria – desde su autorización a su uso en los pacientes – es un proceso en el que participan diferentes actores. Los medicamentos han sido autorizados por la Comisión Europea mediante un procedimiento centralizado acelerado dados sus prometedores resultados. En España y otros países han sido objeto de programas de acceso precoz mediante el uso compasivo de cohorte en atención a estos mismos datos. Los procedimientos de decisión sobre precio y financiación han sido también rápidos. La comercialización efectiva de ambos medicamentos abre un grupo muy numeroso de pacientes que potencialmente pudieran utilizarlos, aquellos pacientes mono infectados para los que existe ya una indicación autorizada pero también genera expectativas en pacientes en los que potencialmente puede haber un uso fuera de indicación (co-infectados por el VHC y VIH, pacientes trasplantados o niños). Ello además, mientras están en marcha ensayos clínicos con boceprevir, telaprevir y otro enorme grupo de nuevos antivirales que arrojarán respuestas sobre algunas dudas que aún persisten en determinadas subpoblaciones e incrementarán las posibilidades de curación de la enfermedad.

En esta encrucijada, cambiante además en plazos muy cortos de tiempo, surge la necesidad de desarrollar unos criterios partiendo de dos máximas. En primer lugar, en el conjunto de pacientes mono infectados, la máxima efectividad se conseguirá iniciando la triple terapia en pacientes con infección crónica y enfermedad hepática, reservando a aquellos con escasa afectación para futuras terapias que serán previsiblemente más eficaces y con menos efectos secundarios y promoviendo, en la medida de lo posible, que aquellos con enfermedad más grave y menor probabilidad de responder a la triple terapia participen de los ensayos clínicos de nuevos medicamentos que se están desarrollando. En segundo lugar, que para los usos fuera de indicación (que son objeto de unas recomendaciones de uso por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) sigue habiendo ensayos clínicos en marcha y que éstos son el mejor modo de incrementar el conocimiento sobre la enfermedad y su tratamiento, de modo que el uso en estas poblaciones 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.

Todo ello sin obviar que existe una justa expectativa entre los pacientes infectados por el VHC que hay que satisfacer, pero garantizando su seguridad y la eficiencia de los recursos empleados en su tratamiento.



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 por VHC, coinfectados con VIH y trasplantados hepáticos. A ellos se han sumado expertos designados por las Comunidades Autónomas de Cataluña, Madrid, Andalucía y Galicia (ver anexo para el listado de autores). Las recomendaciones en pacientes mono infectados se han basado en el documento de recomendaciones elaborado por la Societat Catalana de Digestiu.¹

EFICACIA Y SEGURIDAD DE BOCEPREVIR Y TELAPREVIR

Boceprevir y Telaprevir han demostrado un perfil beneficio/riesgo favorable para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C (VHC) 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.

CRITERIOS DE USO PARA PACIENTES MONOINFECTADOS

1. EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS ENFERMOS CON HEPATITIS CRÓNICA POR EL VHC PARA DECIDIR SI SE TIENEN QUE TRATAR Y QUÉ TRATAMIENTO TIENEN QUE RECIBIR

En los enfermos con hepatitis crónica por el VHC en los que se prevé la aplicación de un tratamiento antiviral, la buena praxis médica justifica la aplicación de la siguiente sistemática:

(1). Determinación del genotipo del virus y de la carga viral para poder establecer la estrategia terapéutica más adecuada.

(2). Estimación del grado de fibrosis hepática*² del paciente a través de cualquiera de los siguientes procedimientos:

a) Biopsia hepática reciente, aplicando un sistema de puntuación de la fibrosis, como Metavir, criterios de Scheuer u otros.

b) Fibroscan, considerando que hay una fibrosis significativa (equivalente a F2 o más) a partir de un valor de 7.6 kilopascals

(3). Determinar el polimorfismo de la IL28B.

(4). Clasificar a los enfermos con hepatitis crónica por el VHC en alguna de las siguientes categorías en función de si habían recibido o no un tratamiento previo con interferón y ribavirina y, en caso afirmativo, resultado del mismo:

- Enfermos naïve
- Recidivados después de un tratamiento con IFN + RIB
- No respondedores con respuesta parcial a IFN + RIB
- No respondedores por tratamiento inadecuado o pacientes de quienes se ignora cómo se comportó el enfermo durante el tratamiento
- No respondedores absolutos (respondedores nulos)

2. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN PACIENTES MONOINFECTADOS

Enfermos mono infectados naïve

Enfermos con fibrosis F0-F1 en biopsia ó Fibroscan <7.6 kilopascals

EL tratamiento con boceprevir y telaprevir no está recomendado.

Enfermos con fibrosis F2 en biopsia ó Fibroscan entre 7.6-9.5 Kilopascals

- Con genotipo CC de la IL28B

Prescribir tratamiento con P-IFN y RIB,

a) Si hay una Respuesta Viral Rápida (RVR) mantener el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina hasta 24 semanas cuando la carga viral es inferior a 400.000 *UI/ml; en el resto de casos (carga viral >400.000 *UI/ml), se mantendrá hasta 48 semanas, siguiendo en todos los casos las reglas de suspensión del tratamiento habituales en la práctica clínica.

b) Si no hay RVR se recomienda mantener el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina hasta las 48 semanas, siguiendo en todos los casos las reglas de suspensión del tratamiento habituales en la práctica clínica.

- Con genotipo TT o CT de la IL28B

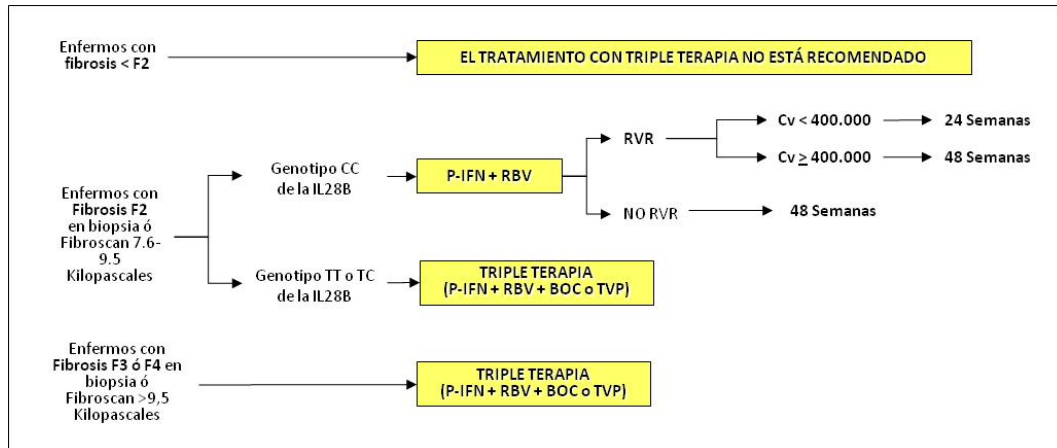
Iniciar tratamiento triple siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de los medicamentos.

Enfermos con fibrosis F3 ó F4 en biopsia ó Fibroscan >9.5 Kilopascals

Independientemente del genotipo de la IL28B, iniciar tratamiento triple siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de los medicamentos.

¹ Comisión ad hoc constituida por Drs. Miquel Bruguera (Hospital Clínic), Rafael Esteban (Hospital de la Vall d'Hebron), Xavier Forn (Hospital Clínic), Ramón Planas (Hospital Germans Trias i Pujol), Juan Carlos Quer (Hospital Joan XIII), Ricard Solà (Hospital del Mar) y Mercè Vergara (Hospital Parc Taulí).

² Los pacientes con manifestaciones extrahepáticas graves son candidatos al tratamiento con triple terapia independientemente del estadio de fibrosis hepática.



ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES NAÏVE. P-IFN = interferón pegilado; RBV = Ribavirina; BOC = boceprevir; TVP = telaprevir; RVR = respuesta viral rápida; Cv = carga viral. En pacientes F2 en biterapia deben considerarse las reglas de suspensión para ribavirina e interferon pegilado habituales en práctica clínica.

Enfermos mono infectados recidivantes al tratamiento con peg-interferón + ribavirina

Independientemente del genotipo de la IL28 y del grado de fibrosis, iniciar tratamiento triple durante 24 o 48 semanas según la cinética de la respuesta viral inicial y siguiendo las recomendaciones de ficha técnica.

Enfermos mono infectados no respondedores con respuesta parcial a un tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina

Enfermos con fibrosis muy modesta (F0-F1 en biopsia ó Fibroscan < 7.6 kilopascals)

Es recomendable esperar a tratamientos mejores.

Enfermos con fibrosis significativa (\geq F2 ó $>$ 7.6 kilopascals)

Independientemente del genotipo de la IL28, iniciar tratamiento triple siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de los medicamentos.

Enfermos mono infectados con respuesta nula a un tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina o en los que se ignora la respuesta a tratamientos previos

Enfermos con fibrosis muy modesta (F0-F1)

Es recomendable esperar a tratamientos mejores.

Enfermos con fibrosis significativa (\geq F2 ó $>$ 7.6 kilopascals)

Antes de iniciar tratamiento se recomienda la valoración de la repuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar. Debe considerarse el riesgo de una

“monoterapia funcional” en pacientes que no presenten al menos una disminución de 1 log₁₀ en RNA VHC en la semana 4 de biterapia con interferón pegilado y ribavirina.

Si ha habido respuesta añadir un inhibidor de la proteasa (tratamiento triple) y mantener el tratamiento durante 48 semanas.

Si no ha habido respuesta, es decir no ha bajado el RNA del VHC por lo menos 1 log₁₀ a las 4 semanas, se recomienda suspender el tratamiento interferón pegilado y ribavirina, y no iniciar tratamiento con triple terapia.

3. DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN EN PACIENTES MONOINFECTADOS

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

3.1. 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).

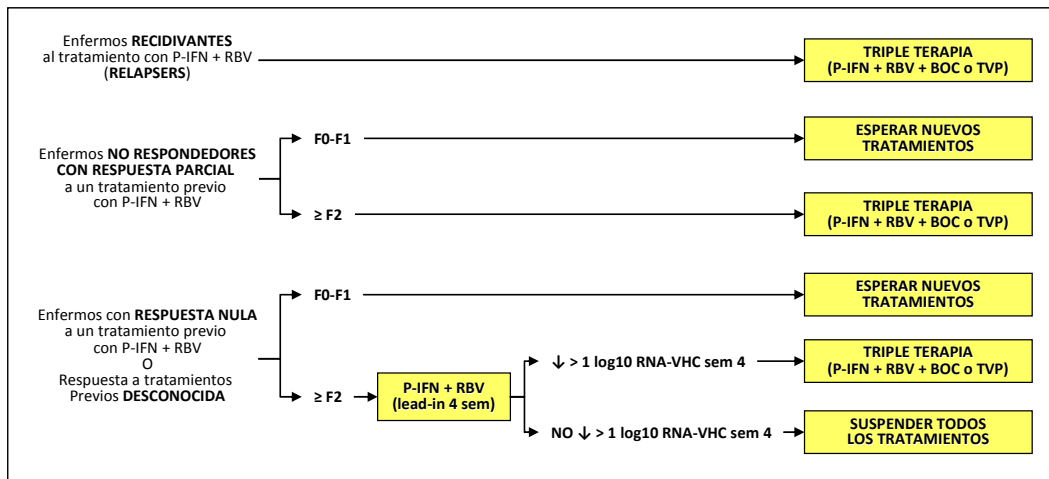
Como norma general, la duración total del tratamiento es de 48 semanas. Boceprevir debe administrarse en combinación con P-IFN alfa (2a o 2b) y RBV, iniciándose después de un periodo de 4 semanas de «lead-in» sólo con P-IFN alfa (2a o 2b) y RBV. La triple terapia (boceprevir, P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV) debe mantenerse durante 32 semanas más, seguidos de 12 semanas de P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento, según controles de carga viral y situación clínica del paciente recogidos en ficha técnica (ver criterios de suspensión del tratamiento).

En los pacientes cirróticos y respondedores nulos, la duración recomendada de la triple terapia es de 48 semanas, iniciándose



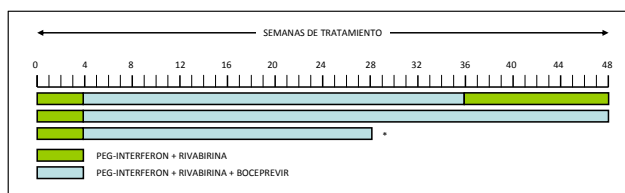
después de un periodo de 4 semanas de «lead-in» sólo con P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV (siguiendo las reglas de parada especificadas arriba). En todo caso, la duración de la triple terapia en estos casos no debe ser inferior a 32 semanas, pudiéndose seguir el esquema

mencionado en el párrafo anterior («lead-in» más 32 semanas de triple terapia, más 12 semanas de doble terapia) en el caso de intolerancia a boceprevir.



ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS. P-IFN = interferón pegilado; RBV = Ribavirina; BOC = boceprevir; TVP = telaprevir; RVR = respuesta viral rápida; Cv = carga viral.

Sólo en el subgrupo de pacientes naïve sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 8 y 24 de tratamiento total, los tres medicamentos pueden ser suspendidos en la semana 28 de tratamiento total.



PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN DE BOCEPREVIR. * Sólo en los pacientes naïve sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 8 y 24 de triple terapia (semana 12 y 28 incluyendo la fase de «lead-in», la duración de la triple terapia puede ser de 28 semanas

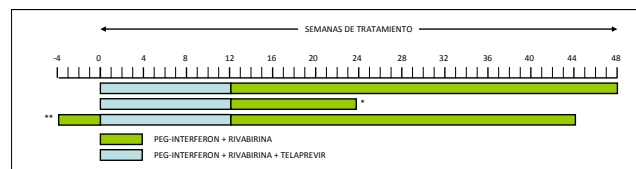
3.2. Telaprevir

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).

Como norma general, la duración total del tratamiento es de 48 semanas. Telaprevir debe administrarse en combinación con P-IFN alfa (2a o 2b) y RBV durante 12 semanas, seguidas de 36 semanas de tratamiento con P-IFN alfa (2a o 2b) y RBV hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento, según controles de carga viral y situación clínica del paciente recogidos en ficha técnica (ver criterios de suspensión del tratamiento).

En los subgrupos de pacientes naïve y recidivantes sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de tratamiento total, P-IFN alfa (2a o 2b) y RBV pueden ser suspendidos en la semana 24 de tratamiento.

En el subgrupo de pacientes con fibrosis \geq F2 con respuesta nula o en aquellos en los que se desconoce la respuesta al tratamiento previo se recomienda previo al inicio del tratamiento triple con telaprevir la valoración de la repuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar. Debe considerarse el riesgo de una “monoterapia funcional” en pacientes que no presenten al menos una disminución de 1 log10 en RNA VHC en la semana 4 de biterapia con interferón pegilado y ribavirina.



PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE TELAPREVIR. * Sólo en los pacientes naïve sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de triple terapia, la duración total del tratamiento puede ser de 24 semanas. ** En el subgrupo de pacientes con fibrosis \geq F2 con respuesta nula o en aquellos en los que se desconoce la respuesta al tratamiento previo se recomienda previo al inicio del tratamiento triple con telaprevir la valoración de la repuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar.



4. CRITERIOS DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES MONOINFECTADOS

a. Para boceprevir

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

(2) Determinar el RNA-VHC en la semana 24 de tratamiento (semana 20 de la triple terapia), y si el RNA-VHC 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 RIB, también se tiene que suspender el boceprevir

b. Para telaprevir

(1) Determinar RNA-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 RNA-VHC en la semana 12 de tratamiento, y si es superior a 1.000 UI/ml todos los tratamientos (P-IFN y RBV) deben ser suspendidos.

(3) Determinar el RNA-VHC en la semana 24 de tratamiento, y si el RNA-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 RIB, también se tiene que suspender el telaprevir.

5. ENSAYOS CLÍNICOS AUTORIZADOS EN ESPAÑA CON BOCEPREVIR, TELAPREVIR U OTROS MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES MONOINFECTADOS

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

6. 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 diagnósticas necesarias para actuar con racionalidad y eficiencia. Prolongar indebidamente el tratamiento con 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.

7. 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.

8. 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, 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 líquen 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).

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 RNA 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 periodos 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 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.

9. 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 del Medicamento y Productos Sanitarios.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Juan Berenguer Berenguer

Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH. Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid

José Luis Calleja Panero

Servicio de Gastroenterología (Unidad de Hepatología). Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Rafael Esteban Mur

Servicio de Hepatología. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

M^a Jesús Fernández Cortizo

División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Xavier Forn Bernhardt

Servicio de Hepatología. Hospital Clinic de Barcelona, Ciberehd, IDIBAPS

Juan González García

Servicio de Medicina Interna (Unidad de VIH). Hospital Universitario La Paz de Madrid

Antonio López Navas

División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

M. Antònia Mangues

Servei de Farmàcia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Luis Margusino Framiñán

Servicio de Farmacia. Hospital de La Coruña

Ramón Morillo Verdugo.

Servicio de Farmacia. Hospital de Valme, Sevilla

Óscar Pinar López

Subdirección de C. De Farmacia y Productos Sanitarios. Servicio Madrileño de Salud

Alba Prat i Casanovas

Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries. CatSalut

Manuel Romero Gómez

Unidad de Gestión Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas y ciberehd. Hospital Universitario de Valme. Universidad de Sevilla

Belén Ruiz Antorán

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Arantxa Sancho López

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Maria Jesús Téllez Molina

Servicio de Medicina Interna (Unidad de VIH). Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Miguel Angel von Wichmann de Miguel

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Donostia (San Sebastián)



RECOMENDACIONES DE USO DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DISTINTAS A LAS AUTORIZADAS RU/V1/20032012.1

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.

20 de marzo de 2012

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 para el VHC incrementará la eficacia del tratamiento 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 por el VHC causada por otros genotipos distintos del genotipo 1 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

^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 Clínic 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.



ambos es similar ateniéndose a las recomendaciones de uso que se establecen en este documento.

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

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 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 por VHC, 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 VIH ²

- (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 antirretroviral ³

- (6) Antirretrovirales permitidos con boceprevir
 - Análogos de nucleósidos: **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 (Enfuvirtide) No están permitidos por el momento
- (7). Antirretrovirales permitidos con telaprevir
 - Análogos de nucleósidos: **Abacavir; Emtricitabina; Lamivudina; Tenofovir**
 - Análogos no nucleósidos **Efavirenz** (incrementando la dosis de telaprevir a 1.125 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

Independientemente del estadio de fibrosis, serán candidatos a iniciar terapia triple aquellos pacientes coinfectados 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 coinfectados por VIH y VHC

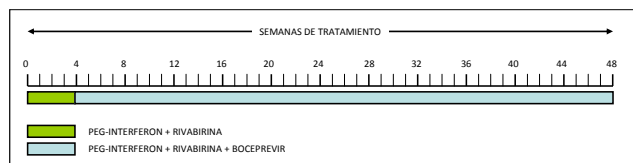
El tratamiento con ambos medicamentos debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH y de la hepatitis crónica por el VHC.

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 o 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

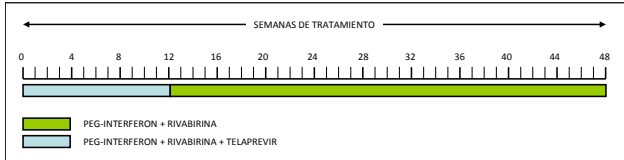
La dosis de telaprevir es de 750 mg (2 comprimidos) cada 8 horas, administrados con comida. Los pacientes deben tragar los comprimidos enteros (sin masticar o triturar o disolver). Cuando se utilice EFV, la dosis recomendada es de 1.125 mg (3 comprimidos) cada 8 horas

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

² No 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.

³ La información al respecto de los antirretrovirales permitidos se mantendrá actualizada en base a los datos procedentes de los diferentes ensayos clínicos actualmente en marcha.



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 RIB, también se tiene que suspender el boceprevir.

b. Para telaprevir

(1) Determinar RNA-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 RNA-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 RNA-VHC en la semana 24 y 36 de tratamiento, y si el RNA-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 RIB, también se tiene que suspender el telaprevir

Ensayos clínicos autorizados en España con boceprevir, telaprevir u otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis 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, etcétera)

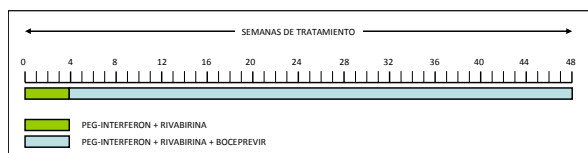
Dosis y pautas de administración en pacientes VHC trasplantados

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 o 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.



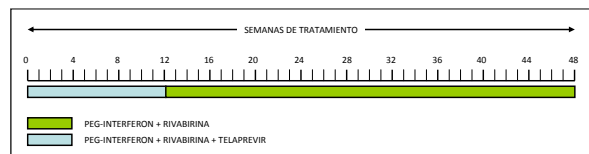
PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE BOCEPREVIR EN PACIENTES TRASPLANTADOS

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 o 2b) y RBV durante 12 semanas, seguidas de 36 semanas de tratamiento con P-IFN alfa (2a o 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 RIB, también se tiene que suspender el boceprevir.

b. Para telaprevir

(1) Determinar RNA-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 RNA-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 RNA-VHC en la semana 24 y 36 de tratamiento, y si el RNA-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 RIB, 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 con 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, 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 escarpela, 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 escarpela 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 escarpela 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).

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 RNA 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 periodos 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 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 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.

ANEXO III

Estudio de polimorfismo de IL-28B en pacientes VHC (Servicio Inmunología H.U.V.Arrixaca)

1. Pacientes atendidos en H.U.V. Arrixaca

a. Peticiones y extracción de muestras de sangre PERIFÉRICA.

- i. Las peticiones se enviarán en la **hoja de petición de Inmunología** de forma similar al impreso de petición a inmunología, indicando la técnica solicitada en el **recuadro de observaciones: Variantes de IL-28B** (ver modelo escaneado, anexo a la resolución-instrucción del Director Gerente del Servicio Murciano de Salud).
- ii. Todos los facultativos clínicos que soliciten esta prueba deben enviar SIEMPRE junto a la petición de la prueba, el modelo de **consentimiento informado** preparado para la misma firmado por el paciente (Se adjunta archivo con el modelo de Consentimiento informado) y deben cumplimentar el apartado "orientación diagnóstica" con objeto de que el laboratorio de inmunología pueda informar adecuadamente el resultado.
- iii. Para todos los pacientes que se solicite estudio, se enviarán **muestras de sangre periférica** a Inmunología extraídas desde la planta si el paciente está ingresado y desde el Servicio de Extracciones si el paciente proviene de consultas.
- iv. Los días de extracciones serán **lunes y martes**, y las peticiones se citarán por orden de fecha de llegada al Servicio de Admisión, hasta un **máximo de 10 cada lunes y otras 10 cada martes**.
- v. Las muestras serán remitidas **a nombre de D. Alfredo Minguela y/o Dña Lourdes Gimeno Arías. Unidad de citometría e Inmunología molecular**

b. Tubos de RECOGIDA Y Condiciones de ENVÍO DE MUESTRAS a inmunología

- i. Para cada paciente se recogerán **2,5 ml. de sangre periférica anticoagulada en E.D.T.A.** (1 tubo Wintrobe).
- ii. Una vez extraídas (cualquiera que sea el lugar de extracción) se mantendrán **a temperatura ambiente y se enviarán en la misma mañana de la extracción** al Servicio de Inmunología del H. U. Virgen de la Arrixaca.

2. Pacientes atendidos en otros centros de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.

- a. Las peticiones extraídas en otros Centros debe cumplir también todos los requisitos señalados arriba para la ARRIXACA y en especial no olvidar el envío con cada muestra del consentimiento informado cumplimentado.
- b. Las muestras deben ser enviadas al H.U.V Arrixaca en la misma mañana de su extracción. Los envíos de muestras deben cuidar con exquisitez:
 - i. La anticoagulación de la muestra (E.D.T.A. – tubo Wintrobe)
 - ii. Que la temperatura tras la extracción y durante el transporte se mantenga siempre a Tª. Ambiente (no remitir en nevera)

3. Para cualquier otra consulta, pueden llamar al Servicio de Inmunología al teléfono 968369250.



ETIQUETA IDENTIFICATIVA

Nº HC:	Nº SS:	
1º Apellido:		
2º Apellido:		
Nombre		
Sexo:	Edad:	Fecha
Nacimiento:		
Dirección:		
Teléfono:		

Servicio / Unidad: **Immunología**

Autorización para
Estudios Genómicos en pacientes con Hepatitis C crónica

DECLARO QUE HE COMPRENDIDO ADECUADAMENTE la información que me ha sido facilitada, y en consecuencia, **AUTORIZO** al Servicio de Inmunología, para que se me realice **Estudios Genómicos de la Interleucina 28 (IL28)**. He aclarado todas mis dudas en entrevista personal con el Dr./Dra

Estoy satisfecho con la información que se me ha proporcionado y **entiendo que este documento puede ser REVOCADO** por mí en cualquier momento antes de la realización del procedimiento. **Se me entrega COPIA** de este documento.

Para que así conste, firmo el presente documento después de leído.

En Murcia, a

Firma del paciente

Firma del médico

DNI:

Colegiado:

Sólo en caso de REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Yo, el paciente, con DNI: , **no doy** la autorización para la realización de esta intervención, o revoco el consentimiento previo si lo hubiere otorgado. Tomo esta decisión habiendo sido informado suficientemente de los riesgos que asumo por este motivo.

En Murcia, a

Firma del paciente

COPIA PARA EL PACIENTE

La información sobre **NOMBRE DEL PROCEDIMIENTO** que debo comprender está en la(s) hoja(s) siguiente(s)



Nombre del Procedimiento

Descripción del procedimiento ¿En qué consiste?

Donar y permitir la utilización y conservación de una muestra de células de sangre periférica de unos 5 mL para realizar estudios moleculares relacionados con las características inmunológicas del paciente que pueden condicionar la respuesta al tratamiento de la Hepatitis C.

Finalidad ¿Para qué sirve?

Identificación de variantes genéticas en las respuestas al tratamiento de la hepatitis C crónica

Consecuencias relevantes o de importancia

Mejor conocimiento de la capacidad de respuesta inmunológica del paciente y de su relación con el tratamiento de la Hepatitis C. Además de acuerdo al resultado se puede indicar tratamientos individualizados más efectivos y eficientes

Riesgos del procedimiento

Hematoma en la zona de extracción de sangre, pero es muy poco frecuente.

Riesgos personalizados

No se han descrito

Contraindicaciones

No se han descrito

Alternativas al procedimiento

Ninguno



ETIQUETA IDENTIFICATIVA		
Nº HC:	Nº SS:	
1º Apellido:		
2º Apellido:		
Nombre		
Sexo:	Edad:	Fecha
Nacimiento:		
Dirección:		
Teléfono:		

Servicio / Unidad: **Immunología**

**Autorización para
Estudios Genómicos en pacientes con Hepatitis C crónica**

DECLARO QUE HE COMPRENDIDO ADECUADAMENTE la información que me ha sido facilitada, y en consecuencia, **AUTORIZO** al Servicio de Inmunología, para que se me realice **Estudios Genómicos de la Interleucina 28 (IL28)**. He aclarado todas mis dudas en entrevista personal con el Dr./Dra.

Estoy satisfecho con la información que se me ha proporcionado y **entiendo que este documento puede ser REVOCADO** por mí en cualquier momento antes de la realización del procedimiento. **Se me entrega COPIA** de este documento.

Para que así conste, firmo el presente documento después de leído.

En Murcia, a

Firma del paciente

Firma del médico

DNI:

Colegiado:

Sólo en caso de REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Yo, el paciente, con DNI: _____, no doy la autorización para la realización de esta intervención, o revoco el consentimiento previo si lo hubiere otorgado. Tomo esta decisión habiendo sido informado suficientemente de los riesgos que asumo por este motivo.

En Murcia, a

Firma del paciente

COPIA PARA LA HISTORIA CLÍNICA

La información específica sobre Estudios Genómicos en pacientes con Hepatitis C crónica ha sido impresa y facilitada al paciente

Consentimiento nº: *Nº registro CI*
Acreditado el: *Fecha de acreditación*
Revisión: *Fecha de revisión*



SERVICIO DE INMUNOLOGÍA



Teléfono de información: 968 36 96 92 (Laborables de 8 a 15 horas)

Etiqueta Código de Barras EXTRACCION

Dejar libre este espacio

Etiqueta identificación del Paciente: N° Hist Clínica, N° S. Social, Apellido 1º, Apellido 2º, Nombre, Fecha Nacimiento, Sexo (Mujer/Hombre)

DATOS DEL PETICIONARIO: Facultativo, Servicio, Destino, CAMA, Fecha Extracción

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA (para resumen de H.C. utilizar el dorso):

TIPOS DE MUESTRA: Suero, Plasma, Orina, LCR, Sangre Periférica, Médula Ósea, Lavado broncoalveolar, Nódulo linfático

PERFILES

- ANOS, Tiroiditis, Síndrome anti-fosfolípido, Gastritis crónica/Anemia perniciosa, Esclerodermia, S. Sjogren, EMTc, Polimiositis, LUPUS, Hepatopatía, Inmunoglobulinas, Subclases de IgG, Angioedema, Paraproteíemia, BOC en LCR, Donante Médula Ósea Voluntario, Estudio TRALI, Rechazo humoral, T.P.H. Familiar, Pretrasplante Hepático, Pretrasplante Renal, Pretrasplante Cardíaco o Pulmonar

AUTOINMUNIDAD

- ANCA - IFI, Anti-nucleares - IFI, Anti-mitocondriales - IFI, Anti-músculo iso - IFI, Anti-célula parietal - IFI, Anti-factor intrínseco(ATPasa), Anti-LKM - IFI, Anti-Reticulina - IFI, Anti-epitelio cutáneo - IFI, Anti-músculo estriado - IFI, Anti-ovario - IFI, Anti-islotas pancreáticos - IFI, Anti-Adrenales - IFI, Anti-neuronales - IFI, Anti-Gangliósidos, Anti-DNA, Anti-Histonas, ENA-Screen, Anti-Centromero (IgG), Anti-PR3, Anti-MPO, Anti-Memb. Basal Glom., Anti-Peptidos citrulinados, Anti-t-Transglutaminasa IgA, Anti-Tiroglobulina, Anti-Peroxidasa tiroidea, ASCAs (IgG.A), Anti-Cardiolipinas (IgG,M), Anti-Beta2-GPI, Anti-Aspergillus (IgG), Anti-P.S. Paloma (IgG)

INMUNOQUÍMICA

- Albumina, Prealbumina, Ceruloplasmina, α-1 Antitripsina, IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, Kappa-Libre, Lambda-Libre, Cociente Kappa/Lambda, Proteinuria de Bence J.

INMUNOALERGIA

- C3, C4, C1q, C1-inh cuantitativo, Crioglobulinas, CH 100 - Via clásica, CH 100 - Via alternativa, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, C1-inh funcional

INMUNOLOGÍA CLÍNICA E INMUNODEFICIENCIAS

- IL6, IL8, Interleucinas séricas (Th1/Th2), Interleucinas séricas (inflamación), Ac. anti-pneumococo (pre-post-vacuna), Ac. anti-haemophilus (pre-post-vacuna), Ac. anti-tétanos (pre-post-vacuna), Expresión de Btk, Ac. anti-neutrófilos, Especificidades de Ac. anti-neutrófilos, Alotipos de plaquetas, Fenotipo de neutrófilos, Genotipo de neutrófilos, Función oxidativa de neutrófilos, Test de fagocitosis, Poblaciones linfocitarias en inmunodeficiencias, Respuestas proliferativas in vitro, Producción de factores solubles in vitro, Inducción de moléculas y receptores in vitro, Citotoxicidad in vitro, Apoptosis in vitro, QTF IFNg - TB (solicitar tubos), QTF IFNg - CMV (solicitar tubos)

CITOMETRÍA E INMUNOLOGÍA CELULAR Y TUMORAL

- Poblaciones linfocitarias (T, B y NK), CD34, CD133, CD20 (tto Rituximab), Ac. anti-plaquetas (4 tubos EDTA), Solo MARTES, Recuperación inmune post-TMO, Inmunofenotipo, Enfermedad mínima residual, Ciclo celular, Hemoglobinuria (HPN), Células tumorales circulantes, Niveles de ATP en CD4+, Monitorización trasplante de órganos, Tubos: 3, 2, 1, Purificación de células (Sorting / Magn.)

HISTOCOMPATIBILIDAD

- HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA clase I y II (-A, -B, -DR), HLA clase II (-DR, -DQ), CHLA-B*27, Ac. Anti-HLA, Ac. Anti-MICA, Pruebas cruzadas, Mutaciones gen HFE (Hemocromatosis), Quimerismo TPH, HLA para búsqueda DNE, HLA-B*5701 y Abacavir, HLA-B*51, HLA-DPB1, HLA alta resolución, HLA y enfermedad (especificar)

INMUNOLOGÍA MOLECULAR

- Imprescindible orientación clínica: BCR-ABL (p210), PML-RARα, Jak2-V617F, MPLw515 L/K, Clonalidad T, Clonalidad B, Clonalidad Mielode/NK, BCL-1, BCL-2, Marcadores LMA y LLA, Polimorfismo KIR, Secuenciación otros genes de la respuesta inmunitaria, Secuenciación HLA, FISH - Melodisplasia, FISH - LLC-B, FISH - Linfoma, FISH - Meloma, FISH - LMC (BCR/ABL), FISH - LMA, FISH - LLA, FISH - Quimerismo XY, FISH - FIP121-PDGFRα, Genotipo PI α1-AA, Estudios genéticos y moleculares, Tubo suero (con gel), Tubo Citrato Sódico, Tubo EDTA, Tubo Heparina Sódica (NH), Tubo ACD, Tubo Suero (sin gel), Tubo CellSave, Envío a 37°

OTRAS DETERMINACIONES (especificar):

VARIANTES DE IL-28B



Cumplimentación

- Correcta, Incorrecta

- 1. Usar bolígrafo o rotulador al marcar las peticiones. 2. Deben cumplimentarse todos los datos del encabezamiento. 3. El nombre y apellidos será escrito en mayúsculas.

- 4. Se debe cumplimentar de forma legible el diagnóstico. 5. Serán rechazadas todas las peticiones que no cumplan estos requisitos. 6. NO USAR bolígrafo tinta roja

21941

