Estrategia terapéutica recomendada para el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C (VHC) en el ámbito del sistema nacional de salud (SNS)

Documento acordado por la Comisión Permanente de Farmacia del SNS

Introducción

El tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica por virus C (VHC) está experimentando numerosos cambios como consecuencia de la autorización sucesiva en un corto periodo de tiempo de nuevos antivirales de acción directa contra el VHC. Estos nuevos medicamentos, y otros que se encuentran en proceso de autorización y de decisión sobre precio y reembolso, se unen a los ya existentes, incrementando las posibilidades de combinación para el tratamiento de pacientes en diferentes situaciones clínicas, diferentes genotipos de virus, etcétera.

Con la autorización de los dos primeros nuevos antivirales, la Comisión Permanente de Farmacia del SNS acordó la publicación del documento "*Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con Boceprevir y Telaprevir en la hepatitis C (VHC)*" y de un anexo que recogía la "*Estrategia terapéutica recomendada para el uso de inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la hepatitis crónica c (VHC) en pacientes mono-infectados en el ámbito del Sistema Nacional de Salud*" en el que se ordenaba el acceso a dichos tratamientos en el SNS. Estos documentos han servido de guía para la utilización en el SNS de estos dos medicamentos tanto en pacientes mono-infectados como trasplantados y co-infectados.

Como resumen del proceso, sobre el primero de los documentos desaparece la consideración del uso de estos medicamentos en co-infectados y trasplantados como uso fuera de indicación ya que estos grupos se considera que se encuentran incluidos en la indicación aprobada. No obstante, se han mantenido dos documentos por separado especialmente por las peculiaridades de las interacciones con otra medicación utilizada por estos pacientes. Por otro lado, teniendo en cuenta el volumen de pacientes F3 y F4 tratados desde febrero-mayo de 2012 hasta enero-abril 2014, se consideró la incorporación a estos tratamientos de los pacientes F2 mono-infectados, trasplantados y co-infectados, valorando en que los pacientes F2 son los que mejor responden y más se benefician de la triple terapia.

Por otra parte, en mayo de 2013 se puso en marcha un sistema de colaboración entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, y los representantes de las Comunidades Autónomas en la Comisión Permanente de Farmacia del SNS para la elaboración de Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de nuevos medicamentos. En el marco de este acuerdo de colaboración, se han elaborado y aprobado en el Grupo de Coordinación para el Posicionamiento Terapéutico (GCPT) los IPT de nuevos medicamentos para la hepatitis crónica por el VHC como simeprevir

y sofosbuvir que ya tienen una decisión de financiación y precio fijado. Otros nuevos medicamentos se encuentran en diferentes fases del proceso de autorización de comercialización, precio y financiación cuyo IPT está en elaboración o se elaborará en su momento.

Por lo tanto, dado el creciente arsenal de medicamentos autorizados y en investigación para el tratamiento de los pacientes con esta patología, la propia variabilidad de situaciones clínicas a las que se enfrentan los clínicos/facultativos, las diferencias en la investigación realizada y los resultados obtenidos con los medicamentos, así como la dificultad de abordar de forma inmediata el tratamiento de todos los pacientes, se hace necesario establecer una estrategia y ordenamiento en el acceso a estos nuevos medicamentos.

Tomando como referencia los IPT de los nuevos medicamentos así como las recomendaciones de uso de los primeros inhibidores de la proteasa frente al VHC, la Comisión Permanente de Farmacia del SNS ha acordado establecer una **“Estrategia terapéutica recomendada para el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C (VHC) en el ámbito del sistema nacional de salud (SNS)”**, que facilite el acceso a los nuevos tratamientos priorizando aquellas situaciones en las que se carece de alternativas terapéuticas adecuadas y ordenando el acceso a los tratamientos de forma se obtengan los mejores resultados en salud de la forma más eficiente.

Junto a esta estrategia se publican una actualización de los documentos que han servido de base para su elaboración: las recomendaciones de uso de boceprevir y telaprevir tanto en pacientes mono como co-infectados y trasplantados (en 2012 y 2013), así como en los IPT de los nuevos medicamentos comercializados simeprevir y sofosbuvir.

Con respecto al IPT de simeprevir, este medicamento se configura como una alternativa a boceprevir y telaprevir con un perfil de seguridad mejorado y la posibilidad de tratar también pacientes con genotipo 4. Sin embargo, se contempla alguna restricción en pacientes con genotipo 1a y polimorfismo basal Q80K. Con respecto a sofosbuvir, el IPT establece un conjunto de situaciones clínicas, que son aquellas que se priorizan en esta estrategia, en las que existe necesidad de tratamiento urgente debido al avanzado estado de la enfermedad y/o alto riesgo de morbi-mortalidad asociada y la ausencia de alternativas terapéuticas o bien las existentes no son adecuadas debido a problemas de seguridad.

A esta estrategia terapéutica se irán sumando los IPT de los medicamentos para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC que vayan siendo autorizados y sobre los que haya una decisión de precio y financiación. La propia estrategia será actualizada a la luz de los nuevos medicamentos, los nuevos conocimientos sobre los resultados obtenidos y la experiencia adquirida por los profesionales de los Servicios de Salud durante el uso de estos tratamientos. En definitiva, esta estrategia se mantendrá viva conforme se vayan incorporando nuevos medicamentos y aunará, de forma práctica, aquellas recomendaciones y valoraciones generales para el SNS que están contenidas

en los respectivos IPT pero proponiendo formas y vías de acceso al tratamiento concretas a situaciones clínicas también concretas.

En todo caso se mantienen los criterios generales utilizados en el acuerdo inicial, basados en el principio de prudencia e incorporación ordenada a los tratamientos, de forma que el respeto de los mismos mantenga la equidad en el acceso para el conjunto del SNS. Asimismo, dada la necesidad de realizar un seguimiento frecuente de cada paciente, pueden existir ciertas limitaciones en cuanto al número de pacientes que pueden ser incorporados al tratamiento en cada centro.

Evaluación clínica de los pacientes con hepatitis crónica C para decidir si se tienen que tratar y qué tratamiento tienen que recibir

En los enfermos con la hepatitis crónica por VHC en los que se prevé la necesidad de tratamiento antiviral, es necesaria la siguiente evaluación clínica:

1. Determinación del genotipo y subtipo del virus y de la carga viral para poder establecer la estrategia terapéutica más adecuada.
2. Estimación del grado de fibrosis hepática 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 igual o superior a 7.6 Kilopascales.
3. Determinación del polimorfismo IL28B y del polimorfismo basal Q80K si el VHC es genotipo 1a y se considera la opción de tratamiento con simeprevir.
4. Clasificación de los pacientes con hepatitis crónica por 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:
 - a. Pacientes naïve
 - b. Pacientes que han recaído después de un tratamiento con interferón pegilado + ribavirina (pacientes recidivantes)
 - c. Pacientes no respondedores con respuesta parcial a interferón pegilado + ribavirina
 - d. Pacientes no respondedores por tratamiento inadecuado o pacientes en los que se ignora cómo fue la respuesta al tratamiento previo.
 - e. Pacientes no respondedores absolutos (respondedores nulos)

Las mismas categorías (pacientes recidivantes, no respondedores con respuesta parcial, no respondedores por tratamiento inadecuado o pacientes respondedores nulos) son aplicables a la triple terapia o a las nuevas combinaciones conforme se incorporen los nuevos tratamientos,

Características de los centros

La incorporación de los nuevos tratamientos para la infección crónica por el VHC plantea problemas, como es el manejo de los efectos adversos inducidos por estos medicamentos, y el acceso rápido a los resultados de las pruebas de laboratorio necesarias para actuar con racionalidad y eficiencia. Prolongar indebidamente el tratamiento, cuando no se produce respuesta, incrementa la aparición de mutaciones de resistencia en el virus, la exposición innecesaria a los efectos adversos de los fármacos e incrementa innecesariamente el coste.

La decisión de tratamiento y su seguimiento 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 atendidos en el contexto de unidades que estén acostumbradas a la detección y manejo de las potenciales complicaciones. La idoneidad de los centros resulta particularmente relevante en los pacientes F4 con enfermedad muy avanzada, pacientes co-infectados por el VIH y pacientes trasplantados. La posibilidad de consulta con especialistas que puedan abordar el manejo de problemas extra-hepáticos resulta imprescindible.

Algunos de estos tratamientos exigen unas reglas de suspensión estrictas que están reguladas por la determinación del ARN-VHC, que se debe realizar de manera muy frecuente. Cualquier centro o unidad que utilice estos medicamentos debe disponer de los resultados de esta determinación en menos de una semana (máximo 7 días). Igualmente, tienen que poder disponer del resultado del polimorfismo IL28B o Q80K de manera regular y rápida.

Estrategia terapéutica

Las siguientes recomendaciones generales se refieren a pacientes adultos mono-infectados y co-infectados por el VHC/VIH.

1. Pacientes infectados por el VHC Genotipo 1

1.1. Pacientes F2 naïve con IL28B CC

Se recomienda tratamiento con interferón pegilado más ribavirina siempre que presenten una respuesta viral rápida (RVR).

Alternativamente, y en todo caso siempre que no presente RVR, pueden ser tratados con interferón pegilado más ribavirina más un inhibidor de la proteasa.

1.2. Pacientes naïve con grado de fibrosis hepática F2-F3

Genotipo 1a sin polimorfismo Q80K o Genotipo 1b

Tratamiento con triple terapia interferón pegilado más ribavirina más un inhibidor de la proteasa del VHC (boceprevir o telaprevir o simeprevir, aunque este último presenta un perfil de seguridad más favorable).

Genotipo 1a con polimorfismo Q80K

Tratamiento con triple terapia con interferón pegilado más ribavirina más boceprevir o telaprevir.

1.3. Pacientes naïve con grado de fibrosis hepática F4 compensados

Genotipo 1a sin polimorfismo Q80K o Genotipo 1b

Tratamiento con triple terapia interferón pegilado más ribavirina más simeprevir.

Genotipo 1a con polimorfismo Q80K

Tratamiento con triple terapia con interferón pegilado más ribavirina más sofosbuvir en pacientes con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes (ver apartado 10).

1.4. Pacientes naïve con grado de fibrosis hepática F4 descompensados

Combinaciones sin interferón basadas en criterios de eficiencia.

1.5. Pacientes tras fracaso a biterapia con grado de fibrosis hepática F2-F3

Genotipo 1a sin polimorfismo Q80K o Genotipo 1b

Tratamiento con triple terapia interferón pegilado más ribavirina más un inhibidor de la proteasa del VHC (boceprevir o telaprevir o simeprevir, aunque este último presenta un perfil de seguridad más favorable).

Genotipo 1a con polimorfismo Q80K

Tratamiento con triple terapia con interferón pegilado más ribavirina más boceprevir o telaprevir.

1.6. Pacientes tras fracaso a biterapia con grado de fibrosis hepática F4 compensados

Genotipo 1a sin polimorfismo Q80K o Genotipo 1b

Tratamiento con triple terapia interferón pegilado más ribavirina más simeprevir.

Genotipo 1a con polimorfismo Q80K

Tratamiento con triple terapia con interferón pegilado más ribavirina más sofosbuvir en pacientes con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes (ver apartado 10).

1.7. Pacientes tras fracaso a biterapia con grado de fibrosis hepática F4 descompensados

Combinaciones sin interferón basadas en criterios de eficiencia.

1.8. Pacientes con contraindicación a interferón pegilado

Tratamiento con simeprevir más sofosbuvir o combinaciones sin interferón basadas en criterios de eficiencia, priorizando aquellos pacientes F4 con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes (ver apartado 10). La decisión de extender esta recomendación a pacientes F4 compensados, F3 y F2 debe basarse en criterios de eficiencia.

1.9. Pacientes con fracaso a triple terapia

Tratamiento con triple terapia interferón pegilado más ribavirina más simeprevir.

La triple terapia con simeprevir no está indicada en pacientes que han fracasado virológicamente (respondedores nulos o respondedores parciales) a un tratamiento previo con boceprevir o telaprevir. Sin embargo, la triple terapia con simeprevir puede considerarse en pacientes recaedores tras tratamiento con boceprevir o telaprevir (evaluando la respuesta viral a la semana 4 de tratamiento).

En el caso de pacientes intolerantes a triple terapia, si se trata de reacciones adversas claramente documentadas e imputables a boceprevir o telaprevir, puede considerarse el uso de simeprevir debido a que su perfil de seguridad es más favorable

Alternativamente se pueden valorar otras combinaciones basadas en criterios de eficiencia priorizando a los pacientes F4 con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes (ver apartado 10).

2. Pacientes infectados por el VHC Genotipo 2

2.1. Pacientes naïve con grado de fibrosis hepática F2-F3

Tratamiento con interferón pegilado más ribavirina.

2.2. Pacientes naïve con grado de fibrosis hepática F4 compensados

Tratamiento con sofosbuvir más ribavirina priorizando a los pacientes F4 con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes (ver apartado 10).

2.3. Pacientes naïve con grado de fibrosis hepática F4 descompensados

Combinaciones sin interferón basadas en criterios de eficiencia.

2.4. Pacientes tras fracaso a biterapia con grado de fibrosis hepática F4 compensados

Tratamiento con triple terapia con interferón pegilado más ribavirina más sofosbuvir en pacientes con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes (ver apartado 10).

2.5. Pacientes tras fracaso a biterapia con grado de fibrosis hepática F4 descompensados

Combinaciones sin interferón basadas en criterios de eficiencia.

2.6. Pacientes con contraindicación a interferón pegilado

Sofosbuvir más ribavirina (16 semanas) en pacientes F4. La decisión de extender esta recomendación a pacientes F3 y F2 (12 semanas) debe basarse en criterios de eficiencia priorizando aquellos pacientes con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes.

3. Pacientes infectados por el VHC Genotipo 3

3.1. Pacientes naïve con grado de fibrosis hepática F2-F3

Tratamiento con interferón pegilado más ribavirina.

3.2. Pacientes naïve con grado de fibrosis hepática F4 compensados

Tratamiento con sofosbuvir más ribavirina más interferón pegilado priorizando a los pacientes F4 con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes (ver apartado 10).

3.3. Pacientes naïve con grado de fibrosis hepática F4 descompensados

Combinaciones sin interferón basadas en criterios de eficiencia.

3.4. Pacientes tras fracaso a biterapia con grado de fibrosis hepática F4 compensados

Tratamiento con triple terapia con interferón pegilado más ribavirina más sofosbuvir en pacientes con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes (ver apartado 10).

3.5. Pacientes tras fracaso a biterapia con grado de fibrosis hepática F4 descompensados

Combinaciones sin interferón basadas en criterios de eficiencia.

3.6. Pacientes con contraindicación a interferón pegilado

Sofosbuvir más ribavirina (24 semanas) en pacientes F4 naïve. La decisión de extender esta recomendación a pacientes F3 y F2 (24 semanas) debe basarse en criterios de eficiencia priorizando aquellos pacientes con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes.

Combinaciones sin interferón basadas en criterios de eficiencia en pacientes F4 pretratados.

4. Pacientes infectados por el VHC Genotipo 4

4.1. Pacientes naïve o tras fracaso a biterapia con grado de fibrosis hepática F2-F3

Tratamiento con triple terapia interferón pegilado más ribavirina más simeprevir.

4.2. Pacientes naïve o tras fracaso a biterapia con grado de fibrosis hepática F4 compensados

Tratamiento con triple terapia interferón pegilado más ribavirina más simeprevir.

4.3. Pacientes naïve o tras fracaso a biterapia con grado de fibrosis hepática F4 descompensados

Combinaciones sin interferón basadas en criterios de eficiencia.

4.4. Pacientes con contraindicación a interferón pegilado

Combinaciones sin interferón basadas en criterios de eficiencia, priorizando a los pacientes F4 con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes (ver apartado 10).

5. Pacientes infectados por el VHC genotipo 5 y 6

Los genotipos 5 y 6 tienen una prevalencia muy baja en España y su tratamiento será individualizado caso a caso. En pacientes con grado de fibrosis F2/F3 se recomienda tratamiento con interferón pegilado y ribavirina. Considerar el uso de antivirales directos en pacientes F4 con contraindicación a interferón o tras fracaso a la biterapia priorizando aquellos con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes (ver apartado 10).

6. Excepciones

6.1. Pacientes con grado de fibrosis hepática F0-F1

En los pacientes con fibrosis F0-F1 en biopsia ó Fibroscan < 7.6 Kilopascales no se recomienda iniciar tratamiento con independencia del genotipo en el momento actual salvo que se cumplan las excepciones contempladas a continuación:

- Pacientes con alta carga viral y con alto nivel de contagio, en función de su situación social/profesional
- Pacientes con manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad
- Mujeres jóvenes con deseos de procrear.

7. Pacientes trasplantados

7.1. Lista de espera de trasplante hepático

Todos los pacientes en lista de espera de trasplante hepático, con independencia del genotipo, deben recibir tratamiento antiviral tan pronto como se incluyan en lista activa de trasplante con el objetivo de evitar la reinfección del injerto y sus consecuencias negativas sobre la supervivencia del paciente y del injerto.

En pacientes con función hepática preservada y sin citopenias significativas se puede considerar un tratamiento basado en interferón pegilado. En este caso, podría valorarse el uso de interferón pegilado más ribavirina más simeprevir o interferón pegilado más ribavirina más sofosbuvir. Alternativamente pueden usarse combinaciones sin interferón basadas en criterios de eficiencia.

En pacientes con función hepática no preservada o contraindicación a interferón pegilado, tratamiento con combinaciones sin interferón basadas en criterios de eficiencia.

El tratamiento debe mantenerse hasta el momento del trasplante hepático, garantizando una duración mínima del tratamiento de 12 semanas. También hay que considerar el tiempo de espera probable en lista de trasplante y permanecer al menos un mes previo al transplante sin carga viral detectable.

7.2. Pacientes trasplantados hepáticos

Puede valorarse el uso de interferón pegilado más ribavirina más simeprevir, o interferón pegilado más ribavirina más sofosbuvir, o combinaciones sin interferón basadas en criterios de eficiencia.

Se considera que deben priorizarse aquellos pacientes con alguno de las siguientes condiciones:

- Trasplantados hepáticos de menos de un año de evolución con recurrencia agresiva de la infección que se manifiesta por:
 - Hepatitis colestásica fibrosante ó
 - F3 o F4 por biopsia hepática ó
 - presión portal de más de 10 mmHg) ó

- F2 en los que se cumplan los criterios de riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes que se indican en el apartado 10
- Trasplantados hepáticos de más de un año de evolución con cirrosis en los que se cumplan los criterios de riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes que se indican en el apartado 10.

8. Uso de antivirales en situaciones especiales

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantiene abiertos programas de acceso a la mayor parte de los nuevos medicamentos indicados en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC, mediante la autorización de usos especiales. Estos programas están orientados a solventar aquellas necesidades en situaciones graves no cubiertas por medicamentos ya comercializados con medicamentos que aun no están en esta situación pero que cuentan ya con datos derivados de un desarrollo clínico avanzado como para asegurar que el conocimiento sobre el nuevo producto ofrece un valor añadido en eficacia o seguridad para una población concreta.

9. Ensayos clínicos para hepatitis crónica por el VHC

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publica en su página web el listado de ensayos clínicos autorizados en España dentro del Registro Español de estudios clínicos (REec). Dada la escasa representación de algunas subpoblaciones en los ensayos clínicos pivotales de algunos de los nuevos antivirales para la hepatitis crónica por el VHC, la inclusión de los pacientes en los ensayos clínicos en curso se sigue considerando una alternativa válida y con posible interés clínico.

10. Criterios de riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes

Se considera que los pacientes con riesgo inminente de descompensación hepática o muerte dentro de los 12 meses siguientes son aquellos que cumplen lo siguiente:

- Fibroscan >40kPa; o
- Cuando se cumplan todos los siguientes criterios:
 - albúmina sérica <3,5g/dl,
 - cifra de plaquetas <100.000/mm³ no atribuible a causas diferentes al hiperesplenismo,
 - hipertensión portal clínicamente significativa definida por alguno de estos criterios: varices esofágicas, gradiente de presión venosa hepática (GPVH)>10mm de Hg o rigidez hepática >20kPa (>25kPa en caso de pacientes co-infectados con VIH)

11. Criterios de contraindicación del tratamiento con interferón

- Hipersensibilidad al principio activo, a los interferones alfa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección
- Hepatitis autoinmune o historia de enfermedad autoinmune
- Disfunción hepática grave o cirrosis descompensada
- Historia de enfermedad cardíaca previa grave, incluida la cardiopatía inestable o no controlada durante los seis meses previos
- Pacientes VIH-VHC con cirrosis y un índice Child-Pugh ≥ 6 , excepto si sólo se debe a hiperbilirrubinemia indirecta causada por medicamentos como atazanavir e indinavir
- Combinación con telbivudina
- Recién nacidos y niños de hasta 3 años a causa del alcohol bencílico contenido como excipiente
- En pacientes pediátricos, la presencia o antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave, especialmente depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio.

Si se considera necesario el tratamiento con interferón pegilado en pacientes con existencia o con historial de acontecimientos psiquiátricos graves, éste solamente se debe iniciar tras haber garantizado un diagnóstico individualizado apropiado y un tratamiento terapéutico de los acontecimientos psiquiátricos.