



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-BOC/TEL-MONOINF/V2/01112014

# Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados

Fecha de publicación: 18 de Noviembre de 2014

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 oscila en la mayoría de los países entre el 1,5 y el 3%. El tratamiento de la hepatitis crónica C (HCC) con la combinación de interferón pegilado (P-IFN) alfa 2a ó 2b y ribavirina (RBV), consigue una respuesta viral sostenida (RVS) en alrededor del 50 % de los pacientes infectados por el genotipo 1, el genotipo más común en nuestro entorno (75 % de los infectados).

Boceprevir y telaprevir, los primeros agentes anti-VHC directos comercializados, están indicados, en combinación con P-IFN y RBV, para el tratamiento de pacientes adultos con HCC (genotipo 1) con enfermedad hepática compensada. Esta indicación se basa en los resultados de ensayos clínicos realizados en pacientes mono-infectados.

La triple terapia basada en P-IFN alfa, RBV y un agente antiviral directo como boceprevir o telaprevir mejora la tasa de RVS hasta un 75% (pacientes naïve) y hasta un 50 % en el caso de pacientes que han fracasado al tratamiento previo. Sin embargo, la triple terapia puede asociarse a ciertas reacciones adversas tales como exantema cutáneo (telaprevir), que puede ser grave hasta en un 5% de los casos, anemia (telaprevir y boceprevir) o disgeusia (boceprevir). Por otro lado, la ausencia de respuesta a la triple terapia se asocia de manera casi universal al desarrollo de mutaciones de resistencia en el VHC. Estas mutaciones tienden a desaparecer de manera progresiva con el tiempo, pero su significado clínico es incierto ya que no hay ningún estudio que haya valorado la respuesta al tratamiento con otros antivirales de la misma familia de pacientes con variantes víricas con mutaciones de resistencia. Así mismo, se debe tener en cuenta que existen un número elevado de agentes antivirales directos en distintas fases de desarrollo (incluidos dos actualmente en fase de registro), que pueden estar disponibles en un futuro próximo y que pueden significar un incremento aún mayor de la tasa de respuesta, con menor tiempo de tratamiento y un menor número de efectos adversos. Por tanto, se debe adoptar una actitud prudente en cuanto a la incorporación a la práctica de estas primeras pautas triples.

En definitiva, la triple terapia tiene una eficacia superior a la del tratamiento clásico, pero ocasiona generalmente más efectos adversos e implica, además, 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 HCC así como en el coste asociado al tratamiento.

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).

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 beneficio/riesgo de ambos es similar cuando se usan ateniéndose a las recomendaciones que se establecen en este documento.

Las recomendaciones de tratamiento con triple terapia para pacientes mono-infectados con HCC recogidas en este documento se han elaborado partiendo de los utilizados para el programa de acceso precoz de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 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 HCC. 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.<sup>†</sup>

Hay poblaciones en las que el grado de conocimiento es más limitado que en los pacientes mono-infectados como es el caso de los pacientes coinfectados por VIH y los pacientes trasplantados hepáticos, en los que existe, así mismo, una expectativa (apoyada por los datos que ya hay disponibles) de que la triple terapia también mejora la respuesta sobre aquella observada con la combinación de P-IFN y RBV. En consecuencia, se han elaborado los criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir en pacientes infectados por el VIH y en trasplantados de hígado que se encuentran disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

## CRITERIOS DE USO PARA PACIENTES MONOINFECTADOS

### 1. 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 HCC en los que se prevé la necesidad de 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 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 Kilopascasles
- (3) Determinación del polimorfismo IL28B.
- (4) Clasificación de los pacientes con HCC 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:

<sup>†</sup> Comisión ad hoc constituida por Drs. Miquel Bruguera (Hospital Clínic), Rafael Esteban (Hospital de la Vall d'Hebron), Xavier Forns (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).

- (a) Pacientes naïve
- (b) Pacientes que han recaído después de un tratamiento con IFN + RBV (pacientes recidivantes)
- (c) Pacientes no respondedores con respuesta parcial a IFN + RBV
- (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)

## 2. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN PACIENTES MONOINFECTADOS

### Pacientes naïve

Pacientes con fibrosis F0-F1 en biopsia ó Fibroscan < 7.6 Kilopascuales

Es recomendable esperar a la disponibilidad de nuevos tratamientos.

Pacientes con fibrosis F2, F3 ó F4 en biopsia ó Fibroscan ≥ 7.6 Kilopascuales

El tratamiento con triple terapia con boceprevir o telaprevir es el tratamiento de elección.

El genotipo IL28B debe considerarse exclusivamente en pacientes F2 antes de iniciar el tratamiento con triple terapia.

En el caso particular de pacientes F2 con genotipo favorable CC, se recomienda iniciar tratamiento con P-IFN y RBV, valorando la carga viral basal y la Respuesta Viral Rápida (RVR, definida como la ausencia de detección del ARN del VHC a las 4 semanas de tratamiento). Si hay RVR, se recomienda mantener el tratamiento con P-IFN y RBV hasta 24 semanas cuando la carga viral basal 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. Si no hubiera RVR, se recomienda utilizar triple terapia.

En pacientes F2 (con genotipo CT o TT), F3 y F4, independientemente del genotipo IL28B se recomienda iniciar tratamiento triple (ver el apartado 3 para la duración recomendada de tratamiento de estos pacientes). En pacientes F4 con enfermedad hepática avanzada con antecedentes de descompensación, trombopenia <100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y albúmina <3,5 g/dl, la consideración de tratamiento con triple terapia debe tener en cuenta la mayor frecuencia de efectos adversos asociados a la misma, que pueden implicar una mayor gravedad y complicaciones en estos pacientes y que pueden tener desenlace mortal. Antes de comenzar el tratamiento en estos pacientes, se deben considerar otras alternativas. En caso de iniciar la triple terapia, el tratamiento debe realizarse en centros con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad hepática avanzada/pacientes descompensados y con fácil accesibilidad al trasplante hepático.

Por el contrario, en los pacientes F2 (fibrosis moderada) es donde el tratamiento triple se ha mostrado más efectivo y seguro, con una tasa de efectos adversos muy inferior a los pacientes con fibrosis avanzada. Es necesario recordar que la historia natural, en términos de evolución hacia cirrosis o descompensación, de los pacientes con F2 no es muy diferente de los pacientes F3. El diagnóstico de estos grados intermedios de fibrosis es difícil, especialmente por métodos no invasivos.

### Pacientes recidivantes al tratamiento con peg-interferón + ribavirina

Independientemente del genotipo IL28B en pacientes con fibrosis ≥F2, se debe iniciar tratamiento triple durante 24 o 48

semanas según la cinética de la respuesta viral inicial y siguiendo las recomendaciones de ficha técnica.

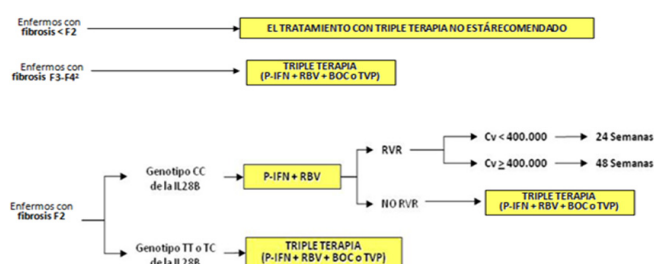
### Pacientes no respondedores con respuesta parcial al tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina

Pacientes con fibrosis F0-F1 en biopsia ó Fibroscan <7.6 Kilopascuales

Es recomendable esperar a la disponibilidad de nuevos tratamientos.

Pacientes con fibrosis ≥F2, F3 ó F4 en biopsia ó Fibroscan ≥7.6 Kilopascuales

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



ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES NAÏVE. P-IFN = interferón pegilado; RBV = Ribavirina; BOC = boceprevir; TVP = telaprevir; Cv = carga viral plasmática basal del VHC. \*Se aconseja precaución en caso de enfermedad hepática avanzada con antecedentes de descompensación hepática, trombopenia (<100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) y albúmina <3,5 g/dl

### Pacientes con respuesta nula al tratamiento previo con peg-interferón + ribavirina o en los que se ignora la respuesta a tratamientos previos

Pacientes con fibrosis F0-F1 en biopsia o Fibroscan < 7.6 Kilopascuales

Es recomendable esperar a la disponibilidad de nuevos tratamientos.

Pacientes con fibrosis F2, F3 ó F4 en biopsia ó Fibroscan ≥ 7.6 Kilopascuales

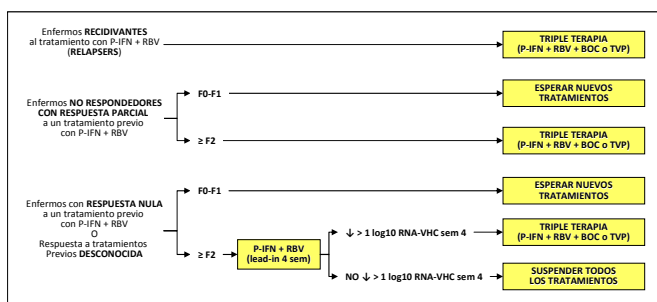
Antes de iniciar tratamiento se recomienda la valoración de la respuesta tras cuatro semanas de biterapia con P-IFN y RBV a dosis estándar. Debe considerarse el riesgo de una "monoterapia funcional" en pacientes que no presenten al menos una disminución de 1log<sub>10</sub> del RNA-VHC en la semana 4 de biterapia con P-IFN y RBV.

En caso de respuesta (disminución de al menos 1log<sub>10</sub> en el ARN-VHC a las 4 semanas de terapia doble) se debe añadir un inhibidor de la proteasa (tratamiento triple) y mantener el tratamiento durante 48 semanas.

Si no ha habido respuesta se recomienda suspender el tratamiento con P-IFN y RBV y no iniciar tratamiento con triple terapia.

### Pacientes con manifestaciones extra-hepáticas graves

Los pacientes con manifestaciones extra-hepáticas graves son candidatos al tratamiento con triple terapia independientemente del estadio de fibrosis hepática.



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

### 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 C.

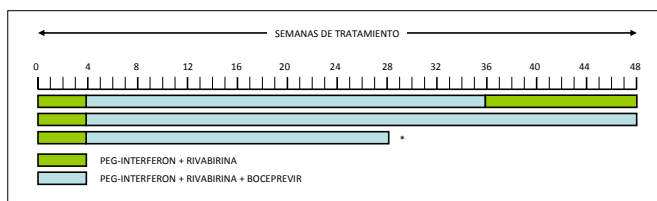
#### 3.1 Boceprevir

La dosis de boceprevir es de 800mg (4 cápsulas) cada 8 horas (el intervalo entre tomas no debe exceder de 7 a 9 horas), administrados con comida. Las cápsulas deben tragarse enteras.

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 inicial de 4 semanas («lead-in») sólo con P-IFN y RBV. La triple terapia (boceprevir, P-IFN y RBV) debe mantenerse durante 32 semanas más, seguidos de 12 semanas de P-IFN y RBV hasta completar 48 semanas de tratamiento total, 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 en los respondedores nulos, se recomienda que todos los pacientes reciban 48 semanas de tratamiento total, iniciándose boceprevir después de un periodo inicial de 4 semanas («lead-in») sólo con P-IFN y RBV (siguiendo las reglas de parada antes especificadas en la semana 4 de biterapia). 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.

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



PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN DE BOCEPREVIR. \* En los pacientes naïve y recidivantes 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 del tratamiento total puede acortarse a 28 semanas.

#### 3.2 Telaprevir

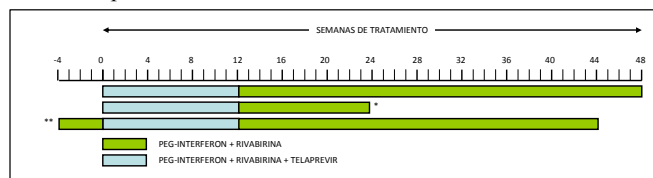
La dosis de telaprevir es de 1.125mg (3 comprimidos) dos veces al día, administrados con comida. Los pacientes deben tragar los comprimidos enteros (sin masticar, triturar o disolver). De manera

alternativa y en las mismas condiciones, telaprevir puede ser administrado en dosis de 750mg (2 comprimidos) cada 8 horas.

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 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 pacientes 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 P-IFN y RBV a dosis estándar. Debe considerarse el riesgo de una «monoterapia funcional» en pacientes que no presenten al menos una disminución de  $1 \log_{10}$  en el ARN-VHC en la semana 4 de biterapia.



PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN DE TELAPREVIR. \* Sólo en los pacientes naïve y pacientes recidivantes sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de tratamiento total. P-IFN alfa (2a ó 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 al inicio del tratamiento con telaprevir la valoración de la respuesta tras cuatro semanas de biterapia con P-IFN alfa y RBV a dosis estándar.

### 4. CRITERIOS DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

#### 4.1. Para boceprevir

(1) Determinación del ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento (semana 8 de triple terapia), y si es superior a 100 UI/ml todos los tratamientos (boceprevir, P-IFN y RBV) deben ser suspendidos. En los pacientes que no han disminuido  $3 \log_{10}$  con respecto al valor basal en la semana 8 la tasa de RVS es 0%, por lo que puede valorarse una suspensión precoz del tratamiento en estos pacientes.

(2) Determinación del ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento (semana 20 de la triple terapia), y si el ARN-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 RBV, también se debe suspender el boceprevir

#### 4.2. Para telaprevir

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

(2) Determinación del ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento, y si es superior a 1.000 UI/ml P-IFN y RBV deben ser suspendidos.

(3) Determinación del ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento, y si es detectable P-IFN y RBV deben ser suspendidos.

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

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

Puede consultarse un listado completo y actualizado de los ensayos clínicos autorizados en España para el tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes mono-infectados en la dirección <http://www.aemps.gob.es>. Desde enero de 2013 esta información está disponible también en el Registro Español de estudios clínicos, en la dirección <https://reec.aemps.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 cuando no se produce respuesta, incrementa la aparición de mutaciones de resistencia en el virus, y el coste de forma innecesaria.

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 idoneidad de los centros resulta particularmente relevante en los pacientes F4 con enfermedad muy avanzada. La posibilidad de consulta con especialistas que puedan abordar el manejo de problemas extra-hepáticos, como depresión o manifestaciones cutáneas resulta imprescindible.

Estos tratamientos exigen unas reglas de suspensión muy 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 fármacos debe disponer de los resultados de esta determinación en menos de una semana (máximo 7 días).

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

Los centros que no cumplan estos requisitos tendrían que poder remitir a los pacientes que consideren potencialmente tributarios de recibir triple terapia a otro centro.

## 7. NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, pudiéndose realizar a través de la web <https://www.notificaram.es>

Estos medicamentos son de reciente comercialización y están sujetos a un seguimiento adicional por lo que la notificación de sospechas de reacciones adversas es prioritaria.

## 8. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL EXANTEMA

El manejo y tratamiento de la toxicidad cutánea debe llevarse a cabo en base a la práctica clínica habitual, recomendándose

adicionalmente los siguientes procedimientos para la evaluación y manejo de la misma:

### 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 necrolisis 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 del ARN del VHC y debido a la sospecha de interacciones farmacológicas, éstos sólo deberán utilizarse cuando sea clínicamente necesario y tras haber empleado otros tratamientos y medidas. Se permitirá el uso de corticosteroides tópicos, aunque deberá limitarse a períodos breves, p. ej., un máximo de 2 semanas de uso continuo o regular y limitado al 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 P-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 P-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 deberá considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento con RBV y/o P-IFN alfa de forma secuencial o simultánea. Si se considera médicamente indicado, podría ser necesaria una interrupción o discontinuación de RBV y P-IFN alfa de forma temprana. Se podrán interrumpir los tres fármacos simultáneamente si está clínicamente indicado. En todo caso, los pacientes que presenten un exantema grave progresivo o aquellos 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 P-IFN alfa o RBV por un exantema, podrá reanudarse si éste mejora en los 14 días siguientes a la interrupción del medicamento respectivo. Si no es posible su reintroducción, debería suspenderse todo el tratamiento pues la monoterapia no está justificada en estos pacientes. 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 el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica (NET), interrumpirán todo el tratamiento de manera inmediata y definitiva. Tal y como se indica en la Ficha Técnica de telaprevir, durante la experiencia postcomercialización se han notificado casos de NET con desenlace mortal.

Se recomienda la derivación a un dermatólogo como en el caso anterior.

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**

En primer lugar, la estrategia recomendada para el manejo de la anemia inducida por el tratamiento es la reducción de las dosis de ribavirina. Los cambios en la dosis de ribavirina deben hacerse basándose en las recomendaciones de la ficha técnica del producto. Debido a la limitada experiencia clínica con el uso de ribavirina a dosis inferiores a 600mg al día, no se recomiendan reducciones de dosis por debajo de ésta en la medida de lo posible. La reducción de la dosis de ribavirina debe hacerse con especial precaución en pacientes con cirrosis ya que la evidencia del impacto en la tasa de curación es más escasa. 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.



Otras intervenciones para el manejo de la anemia, incluyendo el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AES) y la trasfusión de concentrado de hematíes, pueden ser necesarias si las medidas anteriores son insuficientes. No obstante, deben tenerse en cuenta el riesgo de eventos trombóticos asociados al uso de AES en estos pacientes, así como las advertencias específicas de la AEMPS sobre el riesgo de aplasia eritrocítica pura, mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, y proliferación tumoral.

## **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<sup>a</sup> Jesús Fernández Cortizo**

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

### **Xavier Forns 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

### **Luis Margusino Framiñán**

Servicio de Farmacia. Hospital A Coruña, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

### **Ramón Morillo Verdugo**

Servicio de Farmacia. Hospital de Valme, Sevilla

### **Óscar Pinar López**

Subdirección de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios. Servicio Madrileño de Salud

### **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)

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

Este documento ha sido aprobado por el Grupo de Coordinación del posicionamiento Terapéutico, que ha elevado, a su vez, un documento de revisión de la estrategia terapéutica recomendada para el uso de inhibidores de la proteasa en el tratamiento de la hepatitis c crónica (VHC) a la Comisión Permanente de Farmacia.