



# **ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PARA LA HEPATITIS CRÓNICA CAUSADA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

## **Recomendaciones generales y pautas actuales de tratamiento**

Plan Estratégico para el abordaje de la  
hepatitis C, aprobado en el Pleno del Consejo  
Interterritorial del SNS el 26 de marzo de 2.015

1 abril 2015

## CONTENIDOS

RECOMENDACIONES GENERALES .....	2
ESTRATEGIA TERAPÉUTICA ACTUALMENTE RECOMENDADA PARA LA HCC DE APLICACIÓN EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD .....	5
GENOTIPO 1, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4).....	5
GENOTIPO 2, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4).....	6
GENOTIPO 3, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4).....	6
GENOTIPO 4, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4).....	7
PACIENTES INFECTADOS POR EL VHC GENOTIPO 5 Y 6 .....	7
POBLACIONES ESPECIALES .....	8
TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA ASOCIADA A VIRUS C Y CON REQUERIMIENTOS DE TRASPLANTE HEPÁTICO.....	8
PACIENTES TRASPLANTADOS CON RECIDIVA DE LA INFECCIÓN POR VHC .....	8
TRATAMIENTO DEL PACIENTE COINFECTADO POR VIH / VHC.....	9
CONSIDERACIONES FINALES .....	10
BIBLIOGRAFIA.....	11

## RECOMENDACIONES GENERALES Y PAUTAS ACTUALES DE TRATAMIENTO PARA LA HEPATITIS CRÓNICA CAUSADA POR EL VHC C EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Este documento recoge lo establecido en la línea estratégica 2 y los anexos del Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, celebrado el 26 de marzo de 2.015

### RECOMENDACIONES GENERALES

- Todos los pacientes con una hepatitis crónica por VHC (HCC) naïve, deben ser considerados candidatos a tratamiento antiviral.
- Todos los pacientes con una HCC, que no han respondido a un tratamiento antiviral previo (independientemente del tipo recibido) deben ser revaluados como candidatos a un nuevo tratamiento antiviral.
- Debido a la magnitud de la infección en nuestro país, el tratamiento oral con antivirales de acción directa (AAD) debe priorizarse para los siguientes grupos de pacientes:
  - o Pacientes con una fibrosis hepática significativa (F2-F4), independientemente de la existencia o no de complicaciones previas de la hepatopatía.
  - o Pacientes en lista de espera de trasplante hepático.
  - o Pacientes trasplantados hepáticos con recidiva de la infección en el injerto hepático, independientemente de la existencia o no de complicaciones y del estadio de fibrosis.
  - o Pacientes que no han respondido a triple terapia con inhibidores de la proteasa de primera generación.
  - o Pacientes trasplantados no hepáticos con una hepatitis C, independiente del estadio de fibrosis hepática.

- Pacientes con hepatitis C con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes del VHC, independiente del estadio de fibrosis hepática.
- En estos pacientes, salvo situaciones excepcionales, el régimen terapéutico elegido debe ser libre de interferón.
- En los pacientes con fibrosis F0-F1, el tratamiento se puede diferir y considerar su indicación individualmente. Estos pacientes deberán monitorizarse de manera estrecha y tratarse si se producen cambios relevantes en su evolución o en la progresión de su enfermedad.
- En cualquier caso y con independencia del grado de fibrosis se debe indicar tratamiento en:
  - Pacientes con riesgo elevado de transmisión de la infección.
  - Mujeres en edad fértil con deseo de embarazo.
- Las recomendaciones terapéuticas que contiene este documento son de aplicación tanto para los pacientes monoinfectados como para los coinfectados con VIH.
- La terapia antiviral frente al VHC debe ser prescrita por un médico con elevada experiencia.
- Se establecen las siguientes normas generales de la terapia con antivirales orales libre de interferón:
  - La duración recomendada del tratamiento en los pacientes sometidos a regímenes libres de interferón con dos o más antivirales orales quedará a criterio del facultativo prescriptor y conforme a las fichas técnicas de los medicamentos indicados (1).

- Es recomendable la adición de ribavirina (RBV) al régimen terapéutico establecido, aunque se debe individualizar en función de las características y tolerancia del paciente.
  - No se debe efectuar terapia guiada por la respuesta en pacientes sometidos a terapia con agentes antivirales directos libres de interferón.
- En los pacientes que están siendo actualmente tratados con regímenes con interferón, sin que éste produzca efectos secundarios significativos y presentando los pacientes una respuesta viral completa durante el tratamiento, está indicado continuar con dicha pauta terapéutica.
  - Las recomendaciones terapéuticas que contiene este documento no pretenden sustituir a las guías clínicas que las diferentes asociaciones profesionales nacionales e internacionales han editado recientemente o editarán en un futuro inmediato.
  - Para garantizar la máxima equidad en el acceso a los tratamientos con los nuevos antivirales se recomienda, siempre primando la indicación médica, un acceso ordenado de los pacientes en función de la gravedad o características particulares.

## ESTRATEGIA TERAPÉUTICA ACTUALMENTE RECOMENDADA PARA LA HCC DE APLICACIÓN EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

La estrategia terapéutica está basada en los criterios de eficacia de los fármacos, seguridad y necesidad terapéutica. Los factores que definen las diferentes opciones terapéuticas son el genotipo y el estadio de fibrosis.

Las propuestas realizadas se han basado en el análisis de las fichas técnicas de los medicamentos, en los diferentes informes de posicionamiento terapéutico publicados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y en la evidencia científica disponible en el momento actual.

### **GENOTIPO 1, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4)**

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

- sofosbuvir más simeprevir con / sin RBV.
- sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV.
- sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV.
- paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir con / sin RBV.

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

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

- sofosbuvir más simeprevir con RBV.
- sofosbuvir más daclatasvir con RBV.
- sofosbuvir más ledipasvir con RBV.

Por el momento no existe información contrastada de resultados con paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir.

### **GENOTIPO 2, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4)**

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

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

### **GENOTIPO 3, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4)**

Los pacientes infectados con el genotipo 3 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo, pueden ser tratados con las pautas que se indican a continuación. En el caso de pacientes infectados por genotipo 3 cirróticos, los regímenes terapéuticos actuales, son claramente subóptimos, con tasas de respuesta viral sostenida (RVS) que oscilan entre el 58 y el 69%. Los regímenes terapéuticos disponibles en este momento son:

- sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV.
- sofosbuvir más ledipasvir con /sin RBV.
- sofosbuvir más RBV y PEG-IFN, en pacientes susceptibles de ser tratados con PEG-IFN y en pacientes cirróticos que no han respondido con anterioridad,

Únicamente para pacientes con fibrosis F2 - F3, pues son combinaciones subóptimas para pacientes con cirrosis:

- sofosbuvir más daclatasvir.
- sofosbuvir más RBV.

## **GENOTIPO 4, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4)**

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

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

## **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. Se han tratado de forma similar al genotipo 1, esto es, con PEG-IFN y RBV durante 24 semanas, con tasas de RVS ligeramente superiores a éste.

En estos momentos, la única alternativa a la biterapia con PEG-IFN y RBV disponible sería Sofosbuvir más PEG-IFN y RBV durante 12 semanas, basándose en los datos de 7 pacientes (1 paciente con genotipo 5 y 6 pacientes con genotipo 6) donde todos alcanzan RVS (estudio Neutrino) (2).



## **POBLACIONES ESPECIALES**

### **TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA ASOCIADA A VIRUS C Y CON REQUERIMIENTOS DE TRASPLANTE HEPÁTICO**

Se recomienda el tratamiento antiviral de todos los pacientes en lista de trasplante hepático (TH) con el objetivo de prevenir la reinfección del injerto. No se ha establecido la duración óptima de la terapia, pero el riesgo de reinfección se minimiza si se consigue que el paciente se trasplante después de un periodo libre de virus de, al menos, 30 días. Además, es posible una mejoría de la función hepática que evite o retrase la necesidad de trasplante (3). Las terapias con PEG-IFN están contraindicadas en pacientes con cirrosis avanzada, por el elevado riesgo de complicaciones graves y potencialmente mortales (4). Las combinaciones libres de PEG-IFN incluyen:

- sofosbuvir más simeprevir con / sin RBV.
- sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV.
- sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV.
- paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir con RBV.

### **PACIENTES TRASPLANTADOS CON RECIDIVA DE LA INFECCIÓN POR VHC**

El tratamiento de la hepatitis C post-trasplante está indicado en todos los pacientes; éste debe efectuarse con terapias libres de PEG-IFN. Es difícil establecer la prioridad de un régimen terapéutico sobre otro debido a la escasez de los datos actualmente disponibles, aunque la mayoría de las combinaciones ensayadas han demostrado eficacias por encima del 85% en pacientes con una enfermedad compensada, con excelente tolerancia. Del mismo modo, no se ha establecido con certeza la necesidad de RBV o la duración del régimen antiviral, aunque se tiende a añadir RBV en pacientes con una enfermedad avanzada.

Los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh 6 -12 y/o MELD <20) son candidatos a recibir tratamiento antiviral. En estos pacientes, además de la RVS, es de extrema importancia valorar la mejoría de la función hepática. De hecho, en situaciones críticas (cirrosis descompensada y hepatitis colestásica fibrosante), las consecuencias deletéreas de la insuficiencia hepatocelular pueden prevalecer sobre el control de la infección viral (5). El grado de evidencia, tanto en términos de seguridad como en términos de eficacia es muy bajo en pacientes Child-Pugh C >12. Los regímenes terapéuticos disponibles son:

- Pacientes genotipo 1:
  - o sofosbuvir más simeprevir con /sin RBV.
  - o sofosbuvir más daclatasvir con /sin RBV.
  - o sofosbuvir más ledipasvir con /sin RBV.
  - o paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir más RBV.
- Pacientes genotipo 2:
  - o sofosbuvir más RBV.
- Pacientes genotipo 3:
  - o sofosbuvir más ledipasvir con /sin RBV.
  - o sofosbuvir más daclatasvir con /sin RBV.
- Pacientes genotipo 4:
  - o sofosbuvir más simeprevir con /sin RBV.
  - o sofosbuvir más ledipasvir más RBV.
  - o paritaprevir/ritonavir y ombitasvir más RBV.
  - o sofosbuvir más daclatasvir con /sin RBV.

## **TRATAMIENTO DEL PACIENTE COINFECTADO POR VIH / VHC**

En pacientes coinfectados por VIH y VHC, la enfermedad hepática progresa más rápidamente y tienen un riesgo mayor de evolución a cirrosis, de descompensación y de muerte de causa hepática que los pacientes mono infectados por VHC (6). Además, la coinfección por VHC puede favorecer la progresión de la infección por VIH (7).

El tratamiento debe ser idéntico al de los pacientes mono infectados por el VHC. Se debe prestar especial atención al potencial riesgo de interacciones (8).



## **CONSIDERACIONES FINALES**

Este documento se actualizará en función de la evidencia científica reflejada en las actualizaciones de los diferentes informes de posicionamiento terapéutico publicados (9), de los resultados de efectividad en los pacientes en función de la información obtenida del Registro de pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C tratados con antivirales en el SNS y de la disponibilidad de nuevos tratamientos.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Fichas técnicas de los medicamentos autorizados.* URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
2. *Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013; 368: 1878-87.*
3. *Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. J Hepatol 2014; 61 (1S): S120-S131*
4. *Berenguer M, Charco R, Pascasio JM and Herrero JI On behalf of Sociedad Española de Trasplante Hepático. Spanish society of liver transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation. Liver Int 2012; 32: 712-731.*
5. *Pellicelli AM, Montalbano M, Lionetti R, et al. Sofosbuvir plus Daclatasvir for post-transplant recurrent hepatitis C: Potent antiviral activity but no clinical benefit if treatment is given late. Dig Liver Dis 2014; 46: 923-7*
6. *Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebah M, Fougerou-Leurent C, Radenne S, Botta D, et al. High rates of virological response and major clinical improvement during Sofosbuvir and Daclatasvir-based regimens for the treatment of fibrosing cholestatic HCV recurrence after liver transplantation: The ANRS CO23 CUPILT study. Hepatology 2014. The Liver Meeting, AASLD 6-11 Nov 2014.*
7. *Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. Hepatology 2005; 41: 779-89.*
8. *Interacciones medicamentos hepatitis.* URL: <http://www.hep-druginteractions.org/>
9. *Informes de posicionamiento terapéutico.* URL: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>