



MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES E
IGUALDAD

SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y
CONSUMO

PLAN ESTRATÉGICO PARA EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

ACTUALIZACIÓN LÍNEA ESTRATÉGICA 2

JUNIO 2017

LINEA ESTRATÉGICA 2

Definir los criterios científico-clínicos que permitan establecer la adecuada estrategia terapéutica considerando el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis c crónica en el ámbito del sistema nacional de salud.

1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.1.1. Establecer en los pacientes con hepatitis crónica por VHC (HCC) los parámetros clínicos, que permitan la adecuada caracterización del paciente subsidiario de tratamiento, el seguimiento virológico y el seguimiento clínico.

1.1.2. Caracterizar los centros donde se va a llevar a cabo el control y seguimiento de estos pacientes.

1.1.3. Establecer los criterios generales para tratamiento de la HCC en el Sistema Nacional de Salud.

1.1.4. Definir la estrategia terapéutica para la HCC de aplicación en el Sistema Nacional de Salud, considerando los medicamentos disponibles.

Se presentan seguidamente, respetando la estructura del documento presentado por el grupo editor.

1.2. ACCIONES PRIORITARIAS

El tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica ha experimentado numerosos cambios como consecuencia de la autorización sucesiva, en un corto periodo de tiempo, de nuevos antivirales orales 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 tratamiento de pacientes en diferentes situaciones clínicas, según el genotipo del virus o el estadio de la enfermedad.

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, las diferencias en la investigación realizada y los resultados obtenidos con los medicamentos, hace necesario establecer una estrategia en

el acceso a estos medicamentos que permita en un futuro la eliminación del VHC, en consonancia con las recientes recomendaciones de la OMS. En mayo de 2016, la Organización Mundial de la Salud adoptó la primera "Estrategia mundial del sector sanitario en hepatitis viral, 2016-2021". La estrategia tiene como objetivo la eliminación de la hepatitis viral como problema de salud pública, en la que está incluido la reducción en 2030 de las nuevas infecciones por hepatitis virales en un 90% y la reducción de las muertes debido a la hepatitis viral en un 65%.; indudablemente incrementar las tasas de tratamiento es una de las actuaciones que contribuirá a la consecución de dicho objetivo.

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 Sistema Nacional de Salud (SNS) que están contenidas en los respectivos Informes de Posicionamiento Terapéutico proponiendo formas y vías de acceso al tratamiento concretas a situaciones clínicas también concretas.

Esta estrategia se revisará al menos semestralmente, de acuerdo a la nueva evidencia disponible, a los cambios de situación de comercialización y financiación de nuevos fármacos y a los resultados de efectividad en los pacientes que van siendo tratados en el marco del SNS.

1.2.1. Establecer en los pacientes con hepatitis crónica por VHC (HCC) los parámetros clínicos, que permitan la adecuada caracterización del paciente subsidiario de tratamiento, el seguimiento virológico y el seguimiento clínico

Antes de iniciar el tratamiento antiviral, los pacientes con hepatitis crónica por VHC (HCC) deben realizarse una evaluación clínica que incida especialmente en los aspectos siguientes:

1. Clasificación según el tratamiento previo recibido y la respuesta al mismo
 - a. Pacientes naïve
 - b. Pacientes con fallo terapéutico, identificando el tipo de régimen al que se ha fracasado.
 - c. Pacientes reinfectados
2. Conocer las comorbilidades y medicación concomitante, así como identificar las conductas de riesgo de reinfección.

3. Caracterizar virológicamente la infección por el VHC. Ello incluye determinar en todos los pacientes el genotipo, el subtipo y la cuantificación de la viremia y la potencial coinfección por el VHB y/o por el VIH.
4. Evaluar el grado de fibrosis hepática, preferentemente mediante métodos no invasivos, como la elastografía de transición o los índices serológicos de fibrosis, como el FIB-4, el APRI y el Forns.
5. Consideraciones especiales en los pacientes con cirrosis y fibrosis avanzada:
 - a. realizar ecografía abdominal, indicada en todo pacientes con enfermedad hepática crónica, para descartar hepatocarcinoma,
 - b. evaluar la presencia de varices esofágicas mediante endoscopia oral, y
 - c. establecer el estadio de Child-Pugh y la historia de descompensaciones, pues pueden condicionar la estrategia terapéutica.

Durante el tratamiento antiviral, se llevarán a cabo las determinaciones siguientes:

1. Seguimiento virológico
 - a. Durante el tratamiento y el seguimiento posterior, la única determinación imprescindible de la carga viral es a las 12 semanas de finalizar el tratamiento, pues nos indicará la curación o no curación de la infección, equivalente a respuesta viral sostenida.
 - b. Se considera opcional determinar la viremia en la semana 4 o al final del tratamiento, pues su resultado no modifica la duración de la terapia, aunque sí que pueden aportar información sobre la adherencia a la misma.
 - c. Una vez confirmada la respuesta viral sostenida se recomienda repetir la determinación de la viremia:
 - d. Confirmar en todos los paciente la respuesta viral sostenida a los 6-12 meses de la primera determinación negativa de la viremia antes del alta definitiva
 - e. Repetir la determinación de la viremia con una periodicidad anual en pacientes con conductas que comporten un riesgo alto de reinfección (como ejemplo: hombres que tienen sexo con hombres, usuarios de drogas por vía parenteral).
2. Seguimiento clínico:
 - a. Los pacientes con fibrosis significativa y cirrosis continuar el seguimiento clínico en Atención Especializada, pues en ellos la curación de la infección

vírica no es equivalente a la curación de la enfermedad hepática. En estos enfermos es especialmente relevante mantener el programa para la detección precoz de hepatocarcinoma mediante ecografía abdominal semestral.

- b. Los pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve con respuesta viral sostenida pueden ser dados de alta desde el punto de vista de su enfermedad hepática. Repetir en ellos anualmente la viremia, si en ellos persisten las conductas de riesgo, como se ha dicho en el punto anterior.
- c. Es esencial incluir en el Registro Nacional de pacientes tratados con antivirales (SITHePaC) las características basales de los pacientes, los datos relativos al régimen terapéutico elegido y sus resultados, así como los datos de evolución de la enfermedad.

1.2.2. Caracterizar los centros donde se va a llevar a cabo el control y seguimiento de estos pacientes.

La incorporación de los nuevos tratamientos para la HCC en práctica clínica supone un desafío asistencial, docente e investigador. Aunque la tasa de efectos adversos ha disminuido drásticamente respecto a terapias previas, persisten interacciones medicamentosas y efectos indeseables, que obligan a un abordaje multidisciplinar, y una constante actualización para la toma de decisiones.

La decisión de tratamiento y su seguimiento debe realizarse en servicios de atención especializada que cumplan unos requisitos mínimos para el correcto manejo y la óptima vigilancia de la seguridad de los pacientes. La posibilidad de consultar con especialistas para abordar el manejo de las manifestaciones extrahepáticas es imprescindible. La idoneidad de los centros resulta particularmente relevante en los pacientes con cirrosis (F4), co-infectados por el VIH y trasplantados.

De forma específica, se recomienda que los centros cumplan los siguientes requisitos:

- Médicos con amplia experiencia en el manejo de pacientes con hepatitis crónica y cirrosis, tanto compensada como descompensada, y en el uso de antivirales orales para el tratamiento de la hepatitis C.
- Los pacientes con cirrosis potenciales candidatos a trasplante hepático se tratarán en hospitales de tercer nivel, preferentemente en aquellos con un programa de trasplante.
- Los medios mínimos que han de estar accesibles a los servicios médicos que traten a estos pacientes son: elastografía de transición (Fibroscan[®]) y ecografía

abdominal y determinación de viremia.

- Un registro que permita el volcado de los datos en el Registro de los pacientes tratados con antivirales en el Sistema Nacional de Salud (SITHepaC) con el fin de verificar el adecuado seguimiento de la evolución de la enfermedad.

Las características basales de los pacientes así como los datos básicos relativos al régimen terapéutico elegido y sus resultados deben incluirse lo antes posible, preferentemente en el momento de la consulta, en el registro nacional de pacientes tratados con antivirales (SITHepaC).

1.2.3. Establecer los criterios generales para tratamiento de la HCC en el Sistema Nacional de Salud.

- Todos los pacientes con una HCC, monoinfectados o coinfectados con el VIH, naïve o previamente tratados con fallo terapéutico, deben ser considerados candidatos a tratamiento antiviral, independientemente de su grado de fibrosis.
Debe garantizarse que los pacientes con mayor urgencia no demoren el tratamiento, toda vez, que el volumen de pacientes a tratar en un periodo determinado, depende de la capacidad asistencial de los sistemas y centros sanitarios. Como es de rigor en toda práctica clínica, en los pacientes con grados de fibrosis no significativa, enfermedad subclínica y sin factores pronósticos desfavorables se valorará la relación beneficio-riesgo, antes de iniciar el tratamiento,
- En pacientes menores de 18 años actualmente NO está autorizado, el tratamiento con agentes antivirales directos. Los pacientes menores de 18 años de edad con fibrosis avanzada e imposibilidad de retraso del tratamiento deben remitirse a consultas de pediatría altamente especializadas, donde se valorará de forma individualizada la necesidad de tratamiento antiviral y/o la posibilidad de inclusión en ensayos clínicos.
- El médico especialista, que ha de reunir los requisitos indicados en el apartado 3.2.2.2., establecerá la indicación y la preferencia del tratamiento en función de la gravedad de la enfermedad hepática, la presencia de manifestaciones extrahepáticas, el riesgo de transmisión de la infección, la coinfección por el VIH y/o cualquier otra circunstancia clínicamente relevante, y considerando la edad, la supervivencia asociada al resto de patologías y la evolución en el tiempo de la fibrosis.
- Las recomendaciones terapéuticas que contiene este documento son de aplicación tanto para los pacientes monoinfectados como para los coinfectados por el VIH.
- Se establecen las siguientes normas generales de la terapia con antivirales orales:
 - o Siempre que sea posible, se recomienda utilizar regímenes libres de interferón y de ribavirina, que combinen dos o más antivirales orales.
 - o La duración del tratamiento oscilará entre las 8 y las 24 semanas. Se recomienda la utilización de las pautas de menor duración, siempre que hayan demostrado una eficacia similar a la de los regímenes de mayor duración. Este hecho es especialmente relevante en los pacientes naïve no cirróticos con

carga viral menor a 6 millones UI/ml.

- o La determinación del ARN del VHC durante el tratamiento es innecesaria. No se debe efectuar terapia guiada por la respuesta en pacientes sometidos a tratamiento con agentes antivirales directos libres de interferón.
- 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.
- Precauciones:
 - o El tratamiento con agentes antivirales directos frente a la hepatitis C puede incrementar la replicación viral de VHB en pacientes con una coinfección por los virus de la hepatitis B y C.
En todos los pacientes con una hepatitis por VHC, se debe descartar la presencia de una infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con AAD y durante el mismo y, en caso de que ésta exista, instaurar el tratamiento apropiado según las guías de práctica clínica (https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_17-antivirales.htm).
 - o Existen datos que sugieren un potencial incremento del riesgo de recidiva temprana de hepatocarcinoma en pacientes con ~~una~~ cirrosis por VHC y hepatocarcinoma previo tratado que son sometidos a tratamiento antiviral. Como medida de precaución, en los pacientes infectados por VHC con carcinoma hepatocelular que hayan alcanzado respuesta radiológica completa y sean candidatos a tratamiento antiviral para conseguir la erradicación del VHC, debe considerarse individualmente el beneficio frente a los riesgos potenciales, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente. (https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_17-antivirales.htm).
 - o En pacientes en lista de espera de trasplante hepático, la necesidad de tratamiento antiviral debe individualizarse. En general, si el paciente en lista de espera presenta un MELD superior a 18, el tratamiento antiviral debe considerarse después de realizarse el trasplante.
 - o En pacientes con una cirrosis descompensada, la necesidad de tratamiento antiviral debe individualizarse.

1.2.4. Definir la estrategia terapéutica para la HCC de aplicación en el Sistema Nacional de Salud, considerando los medicamentos disponibles

Esta estrategia terapéutica, actualizada, está basada en las indicaciones y condiciones de uso de los fármacos, recogidas en las respectivas fichas técnicas, y en la eficacia, efectividad y seguridad de sus distintas combinaciones. Los factores que definen las

diferentes opciones terapéuticas son el genotipo y el estadio de fibrosis. La selección de una u otra opción, siempre que puedan considerarse alternativas para un mismo caso, se sustentará en criterios de eficiencia.

Los regímenes terapéuticos disponibles en la actualidad son:

- elbasvir/ grazoprevir con o sin ribavirina.
- ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina.
- ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir y con o sin ribavirina.
- sofosbuvir/velpatasvir con o sin ribavirina.
- sofosbuvir más daclatasvir con o sin ribavirina.
- sofosbuvir más simeprevir con o sin ribavirina.

Las propuestas realizadas se han basado en el análisis de las fichas técnicas de los medicamentos con autorización de comercialización, en los diferentes informes de posicionamiento terapéutico publicados por la AEMPS y en la evidencia científica disponible en el momento actual.

Para establecer la preferencia se han seguido los siguientes criterios:

- Duración del tratamiento.
- Necesidad de ribavirina.
- Grado de evidencia y recomendación.
- Si el grado de preferencia es similar entre las diferentes opciones, los tratamientos se han listado por orden alfabético (nomenclatura según ficha técnica).

En el caso de un paciente infectado por el VHC se considerarán como factores desfavorables los que se relacionan seguidamente, asignándoles en adelante en este documento la denominación genérica “a”, a la que se remitirá desde algunas de las opciones terapéuticas

- Genotipo 1a,
- Carga viral > 800.000 UI/ml
- Variantes Asociadas a Resistencias (VAR) basales a elbasvir,
- No respondedores a biterapia con PEG-IFN + ribavirina,
- Cirrosis.

Las siguientes combinaciones no pueden ser utilizadas en pacientes CPT B o C:

- elbasvir/grazoprevir
- sofosbuvir/simeprevir
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir.

Genotipo 1b

- Pacientes sin cirrosis

o Preferente

- elbasvir/grazoprevir 12 semanas.
- ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas.
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir 12 semanas.
- sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas
- sofosbuvir + simeprevir 12 semanas.

En pacientes naive, no coinfectados, sin fibrosis significativa y con carga viral inferior a RNA-VHC <6.000.000 UI/mL, el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir de 8 semanas de duración han demostrado una eficacia similar al tratamiento de 12 semanas de duración.

En pacientes naive infectados por el VHC genotipo 1b, con fibrosis moderada a leve se ha autorizado el tratamiento de la asociación terapéutica ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir durante 8 semanas.

o Alternativa

- ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina, si existen opciones inciertas de repetición posterior del tratamiento.

- Pacientes con cirrosis compensada

o Preferente

- elbasvir/grazoprevir 12 semanas.
- ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas en pacientes naïve.
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir 12 semanas (No administrar en pacientes con antecedentes de

descompensación).

o **Alternativa**

- ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina.
- sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina 12 semanas.
- Sofosbuvir+ simeprevir + ribavirina 12 semanas

Genotipo 1a

- **Pacientes sin cirrosis**

o **Preferente**

- elbasvir/grazoprevir 12 semanas en pacientes sin factores desfavorables de respuesta (a).
- ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas. En los pacientes naïve, no coinfectados, sin fibrosis significativa y con carga viral inferior a 6 millones UI/ml, el tratamiento de 8 semanas es igual de eficaz que el de 12 semanas.
- Sofosbuvir con simeprevir 12 semanas

o **Alternativa**

- elbasvir/grazoprevir + ribavirina 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (a).
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina 12 semanas.
- ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina, si existen opciones inciertas de repetición posterior del tratamiento.
- sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas.

- **Pacientes con cirrosis compensada**

o **Preferente:**

- elbasvir/grazoprevir 12 semanas en pacientes sin factores desfavorables de respuesta (a).
- ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas en pacientes naïve.

- **Alternativa:**
 - elbasvir/grazoprevir + ribavirina 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (a).
 - ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina.
 - ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina 12 semanas en pacientes naïve o recaedores, 24 semanas en no respondedores.
 - sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina 12 semanas.
- **Pacientes con genotipo 1a o 1b con fallo a telaprevir o boceprevir:**
 - **Preferente:**
 - elbasvir/grazoprevir + ribavirina 12 semanas, 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (a).
 - ledipasvir/sofosbuvir +/- ribavirina 12 semanas, 24 semanas en pacientes intolerantes a ribavirina.

Genotipo 2

El tratamiento recomendado es

- **Preferente:**
 - sofosbuvir/velpatasvir.
- **Alternativa:**
 - sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas. Esta asociación terapéutica para este genotipo no está incluida en la actualidad, como pauta en las condiciones de uso de los medicamentos.
 - Sofosbuvir + ribavirina 12 semanas.

Genotipo 3

- **Pacientes sin cirrosis**
 - sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas.
 - Sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas.
- **Pacientes con cirrosis compensada**
 - sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina 12 semanas.
 - sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina 24 semanas.
 - sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina 24 semanas.
 - Sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina 24 semanas.

Genotipo 4

- **Pacientes sin cirrosis**
 - o **Preferente:**
 - elbasvir/grazoprevir 12 semanas, en pacientes sin factores desfavorables de respuesta (a).
 - elbasvir/grazoprevir+ ribavirina 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (a).
 - ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas.
 - ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina 12 semanas.
 - sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina 12 semanas.
 - sofosbuvir + simeprevir 12 semanas.
- **Pacientes con cirrosis compensada**
 - o **Preferente:**
 - elbasvir/grazoprevir 12 semanas en pacientes sin factores desfavorables de respuesta (a).
 - elbasvir/grazoprevir + ribavirina 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (a).
 - ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina 12 semanas.
 - ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina 12 semanas.
 - sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina 12 semanas, 24 semanas en pacientes intolerantes a ribavirina.
 - sofosbuvir + simeprevir + ribavirina 12 semanas.

Pacientes infectados por el VHC genotipo 5 y 6

- **Pacientes con y sin cirrosis**
 - ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas.

Pacientes con fracaso a combinaciones de antivirales orales

- Realizar estudios de VAR en un centro altamente especializado en el estudio de las resistencias y vinculado a los estudios de investigación que se están desarrollando en el marco de la línea IV coordinada por el ISCIII.
 - o Si no existe cirrosis, y no hay urgencia de retratamiento, se recomienda esperar a disponer de nuevos fármacos.
 - o Si existe cirrosis, valorar retratamiento según la presencia de VAR.