

# DOCUMENT DE POSICIONAMENT

## Tractament Triple de l'Hepatitis Crònica C, Genotip 1

Miquel Bruguera, Rafael Esteban, Xavier Forns, Ramón Planas, Juan Carlos Quer,  
Ricard Solà, Mercè Vergara



Societat  
Catalana de  
Digestologia

A·C·M·S·C·B



*L'Acadèmia*



2012





## DOCUMENT DE POSICIONAMENT SOBRE EL TRACTAMENT TRIPLE DE L'HEPATITIS CRÒNICA C, GENOTIP 1

Miquel Bruguera<sup>1</sup>, Rafael Esteban<sup>2</sup>, Xavier Forn<sup>3</sup>, Ramón Planas<sup>3</sup>, Juan Carlos Quer<sup>4</sup>, Ricard Solà<sup>5</sup> i Mercè Vergara<sup>6</sup>

(1) Hospital Clínic, Barcelona; (2) Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; (3) Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; (4) Hospital Joan XXIII, Tarragona; (5) Hospital del Mar, Barcelona; (6) Hospital Parc Taulí, Sabadell

### INTRODUCCIÓ

La infecció pel virus de l'hepatitis C representa un problema greu de salut en el món occidental, on les taxes d'infectats crònicament oscil·len en la majoria dels països entre el 1'5 i el 3%. El tractament actual de la infecció, amb la combinació d'interferó pegilat (IFN-P) i ribavirina (RIB), aconsegueix curar el voltant del 50% dels casos dels malalts infectats pel genotip 1, que és de llarg la forma més comuna (75% dels infectats).

La introducció d'un tractament triple que, a més d'IFN-P i RIB, inclou un agent antiviral directe (AAD) amb antiproteases en front a la proteasa NS3/4 del virus de l'hepatitis C (VHC), com telaprevir o boceprevir, permetrà arribar a una taxa de curació del 75% en els malalts infectats pel genotip 1 que no havien rebut mai cap tractament (malalts naïve) i del 50% en els que havia fracassat un tractament previ. Els AAD no estan actualment indicats en el tractament de l'hepatitis crònica C causada per altres genotips.

El tractament triple té una eficàcia superior a la del tractament clàssic (IFN-P + RIB), però ocasiona més efectes secundaris i, a més, implica la necessitat d'una avaluació més entretinguda dels malalts que s'han de tractar i un seguiment més freqüent. Aquests fets poden tenir un impacte molt negatiu en els centres que atenen malalts amb hepatitis C, ja que es poden veure sotmesos a una pressió assistencial molt superior a l'actual, perquè hauran d'atendre els malalts amb una hepatitis crònica C prèviament no tractada que es vagin diagnosticant (que hauran de ser avaluats per si han de rebre tractament triple), i també molts dels malalts en els que havia fracassat un tractament previ amb IFN-P i RBV (i segueixen essent visitats a les consultes d'hepatitis de tots els hospitals). Finalment, s'haurà d'afegir als malalts que hauran de tractar, aquells que van preferir esperar a tractar-se de l'hepatitis C a que disposéssim d'un tractament més efectiu.

La incorporació d'AAD incrementarà l'eficàcia del tractament i escurçarà en molts malalts la duració del tractament, però també augmentarà notablement el cost i el nombre i la intensitat dels seus efectes adversos. En conseqüència, sembla raonable fer una reflexió sobre quina seria la forma que permetria la màxima eficiència (millors resultats possibles amb el cost de l'acció que s'emprenghi) i la major seguretat dels pacients (prevenció dels efectes adversos i actuació el més ràpida possible quan apareixen). És responsabilitat de la comunitat mèdica establir les normes i fixar les recomanacions, però és una obligació ètica dels metges que tracten malalts el seguir-les.



La màxima eficiència s'aconseguirà aplicant les següents mesures:

- 1) Prescriure el tractament convencional (IFN-P i RIB), sense afegir AAD als malalts que tenen moltes possibilitats de curar-se amb el tractament doble.
- 2) Prescriure el tractament triple als malalts que segurament no presentarien una resposta viral sostinguda amb tractament convencional.

La màxima seguretat es pot aconseguir de la següent manera:

- 1) Complint amb les indicacions de la fitxa tècnica en quant a les contraindicacions absolutes i relatives dels AAD, i dels criteris de suspensió del tractament. Especial rellevància té la valoració d'interaccions potencials amb altres fàrmacs que poden contraindicar el tractament o exigir ajustar les dosis.
- 2) Mostrant assequibilitat pel malalt que està en tractament i que presenti alguns dels efectes no desitjats del tractament, el maneig del qual no pugui esperar a la visita planificada més immediata. Aquesta assequibilitat implica la possibilitat de consulta amb especialistes que puguin abordar el maneig de problemes extra-hepàtics, com depressió o manifestacions cutànies.

El tractament triple planteja incògnites que encara no podem resoldre. En primer lloc ignorem si es disposarà de suficients recursos per afrontar les demandes de tractament, recursos tant econòmics, com de personal mèdic dedicat a aquests malalts. No obstant això, s'hauran d'aportar els arguments necessaris per evitar unes excessives limitacions, sobre tot perquè la curació dels malalts que podrien desenvolupar una cirrosi si no es tractessin ha de representar a la llarga un estalvi en atenció mèdica, incloent el trasplantament, així com molts patiments físics i morals. Els metges hepatòlegs hauran de ser molt curosos en fer indicacions acurades del tractament, valorant la motivació dels malalts, que els faci tolerants als efectes adversos causats per la medicació, les possibilitats de respondre, així com el risc que tingui la malaltia en empitjorar. També hem de tenir en compte que la major sobrecàrrega de treball que comportarà aquest nou tractament pels centres d'excel·lència haurà de ser tingut en compte pels equips directius de les institucions per no reduir la dimensió dels equips encarregats d'aquests tractaments o per reforçar-los.

També seria convenient fer un esforç per calcular quin és el temps necessari per atendre una primera visita, en la que s'ha de fer l'avaluació inicial, i quan temps fa falta per les visites successives. Aquesta informació seria molt útil per fer una previsió de com haurem d'afrontar de manera global aquest repte sanitari.

## **AVALUACIÓ CLÍNICA DELS MALALTS AMB HEPATITIS CRÒNICA C PER DECIDIR SI S'HAN DE TRACTAR I QUIN TRACTAMENT HAN DE REBRE**

La bona praxi mèdica justifica el seguiment de la sistemàtica següent en els malalts amb hepatitis crònica C en els que es preveu l'aplicació d'un tractament antiviral.

1. Determinació del genotip del virus i de la càrrega viral per poder establir la estratègia terapèutica més convenient.
2. Estimació del grau de fibrosi hepàtica del pacient a través de qualsevol dels següents procediments:
  - a) Biòpsia hepàtica recent, aplicant un sistema de puntuació de la fibrosi, com METAVIR, criteris de Scheuer o un altre.



- b) Fibroscan, considerant que hi ha una fibrosi significativa (equivalent a F2 de la classificació METAVIR o més) a partir d'un valor de 7,6 kilopascals.
  - c) Algun dels mètodes bioquímics indirectes d'ús comú.
3. Determinar el polimorfisme de l'*IL28B* per tal de saber si el pacient presenta el genotip favorable (el CC) que s'associa a una major resposta al tractament amb IFN-P + RIB, o un altre no favorable (els genotips CT i TT).
  4. Classificar els malalts amb hepatitis crònica C en alguna de les següents categories d'acord a si havien rebut o no un tractament previ amb IFN-P i RIB, i en cas afirmatiu quin va ser el resultat:
    - a) Malalts prèviament no tractats o *naïve*.
    - b) Recidivants després d'un tractament previ amb IFN-P + RIB.
    - c) No responedors amb resposta parcial a IFN-P + RIB.
    - d) No responedors per tractament inadequat o dels qui s'ignora com es va comportar el malalt durant el tractament.
    - e) No responedors absoluts (*null responders*) a IFN-P + RIB.

## ESTRATÈGIA TERAPÈUTICA

### 1. Malalts prèviament no tractats o *naïve*

#### 1.1. Malalts amb genotip CC de l'*IL28B* i fibrosi < F3

Es recomana el tractament amb IFN-P i RIB.

- a) Si hi ha una resposta viral ràpida (RVR = RNA-VHC negatiu a les 4 setmanes de tractament) convé seguir amb el tractament doble fins a complir-se 24 o 48 setmanes de tractament. Si el malalt no té fibrosi (F0) o aquesta és mínima (F1) es pot mantenir el tractament doble fins a 24 setmanes quan la càrrega viral basal és inferior a 400.000 UI/ml; en la resta de casos es mantindrà fins a 48 setmanes.
- b) Si no hi ha RVR però la càrrega viral ha caigut  $>1 \log_{10}$  cal mantenir el tractament fins a 48 setmanes. Si la càrrega viral ha caigut  $<1 \log_{10}$  el més aconsellable és parar el tractament a l'espera de noves teràpies.

#### 1.2. Malalts amb genotip CC de l'*IL28B* i fibrosi igual o superior a F3

Iniciar tractament triple, amb 4 setmanes prèvies de tractament amb IFN-P + RIB (*lead-in*) si es vol donar boceprevir, com indica la fitxa tècnica, o directament si s'utilitza telaprevir.

Si els malalts es tracten amb boceprevir i no es detecta el RNA-VHC a la setmana 8 i 24, el tractament tindrà una durada de 28 setmanes (4 setmanes de IFN-P + RIB seguides de 24 setmanes de tractament triple incloent boceprevir). En cas contrari o si el pacient presenta una cirrosi el tractament serà de 48 setmanes.

Si els malalts es tracten amb telaprevir i no es detecta el RNA-VHC a les setmanes 4 i 12, la durada del tractament serà de 24 setmanes (12 setmanes de teràpia triple incloent telaprevir seguides de 12 setmanes de teràpia doble amb IFN-P + RIB). Si encara es detecta RNA-VHC o si el pacient presenta una cirrosi el tractament s'haurà de mantenir 48 setmanes.



### 1.3. Malalts amb genotips TT o CT de l'*IL28B* i fibrosi igual o superior a F2

Iniciar tractament triple, com s'indica en l'apartat anterior.

### 1.4. Malalts amb genotips TT o CT de l'*IL28B* i sense fibrosi o fibrosi inferior a F2

Es recomana esperar a tractaments millors.

## 2. Malalts recidivants al tractament previ amb IFN-P + RIB

Tractar-los tots amb tractament triple seguint les indicacions de fitxa tècnica de boceprevir i telaprevir.

Si el pacient es tracta amb boceprevir la durada del tractament serà de 48 setmanes (4 setmanes de IFN-P + RIB, seguides de 32 setmanes de teràpia triple amb boceprevir més IFN-P + RIB i 12 setmanes de IFN-P + RIB si no hi ha cirrosi; en el cas de que el malalt tingui una cirrosi és aconsellable que el tractament triple sigui de 44 setmanes, però podria ser de 32 setmanes seguides de 12 setmanes de IFN-P + RIB en cas d'intolerància).

Si el pacient es tracta amb telaprevir i el RNA-VHC no és detectable a les setmanes 4 i 12 la durada del tractament serà de 24 setmanes (12 setmanes de teràpia triple, seguides de 12 setmanes de IFN-P + RBV). Si es detecta RNA-VHC o si el pacient té una cirrosi el tractament serà de 48 setmanes (12 setmanes de teràpia triple, seguides de 36 setmanes de IFN-P + RBV).

## 3. Malalts no responedors amb resposta parcial a un tractament previ amb IFN-P i RIB

La decisió es prendrà segons si hi ha o no fibrosi, mitjançant fibroscan o biòpsia hepàtica o mètodes indirectes.

- Si no hi ha fibrosi (F0) o aquesta és mínima (F1) es recomana esperar a tractaments millors.
- Si hi ha fibrosi significativa ( $\geq$  F2) es recomana tractament triple, seguint fitxa tècnica.

## 4. Malalts amb resposta nul·la a un tractament previ amb IFN-P i RIB i en els que s'ignora si aquest va ser inadequat o va haver-hi una resposta parcial

S'aconsella fer en tots els malalts un tractament inicial de 4 setmanes amb IFN-P + RIB (*lead in*) i decidir la continuïtat del tractament segons hi hagi o no resposta.

- Si hi ha hagut resposta (caiguda de  $>1 \log_{10}$  del RNA del VHC) afegir un AAD (tractament triple) i mantenir el tractament durant 48 setmanes.
- Si no hi ha hagut resposta, és a dir no caiguda del RNA del VHC d'almenys  $1 \log_{10}$  a les 4 setmanes, es recomana parar el tractament.

Un esquema resumit del tractament dels malalts naïve i dels no responedors es presenta en les figures 1 i 2.



\* Es pot considerar afegir IP (F2), pero seria aconsellable esperar a nous tractaments

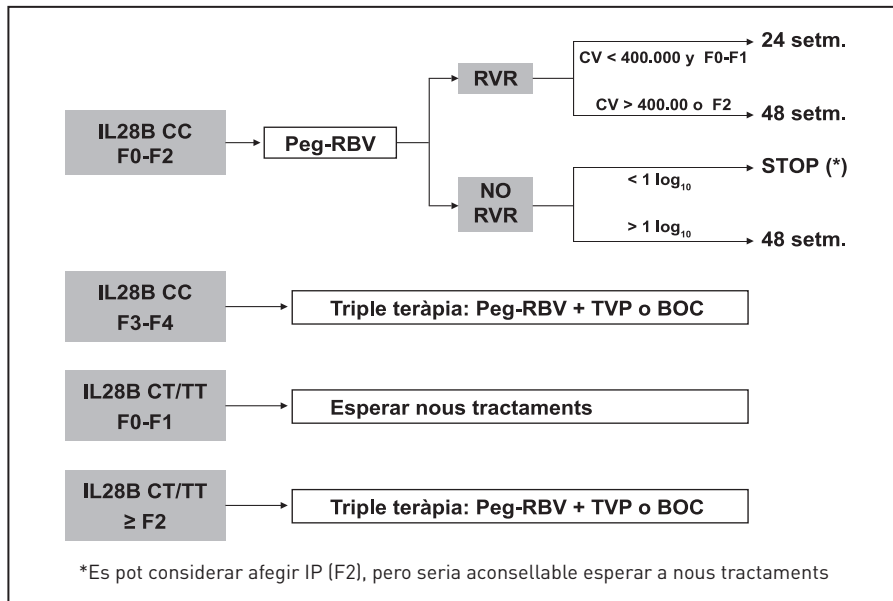


Figura 1 ▶ Algorisme maneig de pacients HCC G1 Naïve

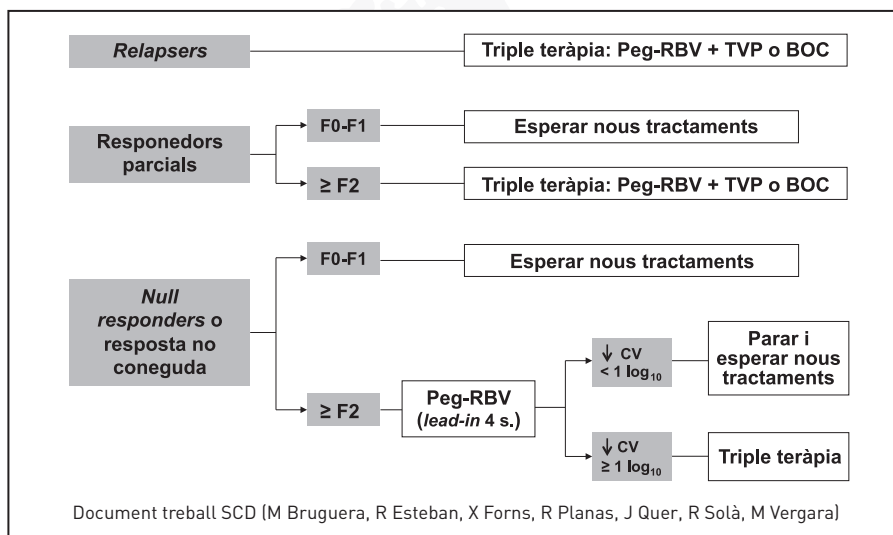


Figura 2 ▶ Algorisme maneig pacients HCC G1 No Responedors



## DOSIS DELS INHIBIDORS DE LES PROTEASES

Telaprevir 750 mg (2 comprimits) cada 8 hores, administrats amb menjar.

Boceprevir 800 mg (4 càpsules) cada 8 hores, administrats amb menjar.

Els comprimits s'han de empassar sencers sense mastegar ni dissoldre.

## REGLA DE SUSPENSÍO

En els pacients tractats amb telaprevir si el RNA-VHC és  $> 1.000$  UI/mL a la setmana 4 o a la setmana 12 després de l'inici del tractament, els tres fàrmacs han de ser suspesos.

En els pacients tractats amb boceprevir si el RNA-VHC és  $> 100$  UI/ml a la setmana 12 després de l'inici del tractament triple, els tres fàrmacs han de ser suspesos. Si el RNA-VHC a la setmana 24 de l'inici del tractament triple és  $> 25$  UI/ml parar el tractament.

## EXCLUSIONS DE LA INDICACIÓ D'UN TRACTAMENT TRIPLE PER L'HEPATITIS CRÒNICA C

1. S'exclouran de la indicació de tractament triple els malalts amb hepatitis crònica C de grups especials en els que encara no hi han prou estudis que justifiquin el seu ús o en els que encara no està clar si poden haver-hi interaccions dels AAD amb els fàrmacs que els malalts reben com a tractament de la malaltia de base:
  - a) Cirròtics descompensats.
  - b) Malalts en hemodiàlisi.
  - c) Malalts pediàtrics.
  - d) Coinfectats amb VIH.
  - e) Trasplantats hepàtics.
  - f) Drogoaddictes en tractament substitutiu amb metadona (per desconeixement de si hi ha interaccions amb AAD).

Aquests subgrups de pacients podran ser tractats quan es disposi de més informació sobre interaccions i eficàcia del tractament.

2. Tampoc hi haurà indicació de tractament triple si el metge té dubtes raonables de que hi haurà un bon compliment.
3. Finalment tampoc s'haurien de tractar els malalts que no estiguin clarament motivats i decidits a assumir els efectes adversos si es produeixen. A tal efecte els malalts hauran d'omplir un document de consentiment informat abans de començar.

## RECURSOS QUE HAURIEN DE TENIR ELS CENTRES HOSPITALARIS ON ES TRACTIN MALALTS AMB HEPATITIS CRÒNICA C GENOTIP 1

Com que es tracta d'una malaltia força comuna, a la majoria de centres hospitalaris de Catalunya hi ha especialistes que han adquirit l'entrenament necessari per tractar l'hepatitis crònica C amb IFN-P i RIB, i per actuar quan apareixen efectes adversos. La incorporació d'un AAD, com telaprevir o boceprevir, al tractament convencional planteja problemes nous, com és el maneig dels efectes adversos induïts pels AAD, i l'accés ràpid als resultats de les proves de laboratori necessàries per actuar amb





racionalitat i eficiència. Prolongar indegudament el tractament amb els AAD, quan no es produeix resposta, incrementa l'aparició de mutacions del virus que determina la formació de soques resistents, i incrementa innecessàriament el cost.

Convé, per tant, que els metges disposats a aplicar tractaments triples treballin en centres que reuneixin les següents característiques:

- Tenir accés als resultats de la determinació quantitativa del RNA del VHC en un temps no superior a 1 setmana.
- Igualment, han de poder disposar dels resultats de l'examen dels polimorfismes de l'*IL28*, fet en el laboratori del propi hospital o en un laboratori extern que pugui fer aquesta determinació de manera regular i ràpida.
- Disponibilitat d'un dermatòleg per atendre consultes relacionades amb lesions cutànies aparegudes durant el tractament.
- Assequibilitat fàcil per consultes urgents amb psiquiatre expert en efectes secundaris de caràcter psiquiàtric relacionats amb l'IFN-P, prèvies o durant el tractament.

Els metges que no puguin reunir aquests condicionants haurien de poder remetre els malalts que considerin potencialment tributaris d'aquest tractament a un altre centre.

Segurament no caldria efectuar acreditacions formals dels centres hospitalaris que puguin indicar i dispensar el tractament triple per aconseguir la màxima rendibilitat de l'ús dels agents antivirals directes i assegurar un control adequat dels efectes adversos relacionats amb la medicació. El bon criteri ètic dels metges especialistes hauria de permetre que els tractaments triples es fessin només en llocs on disposin dels condicionants assenyalats i que no els apliquessin si no estan prou familiaritzats amb els efectes adversos causats per aquests fàrmacs i les possibles interaccions amb altres medicaments que pugui rebre el malalt.

Es recomanable que abans d'iniciar-se un tractament triple el metge obtingui un document de consentiment informat, degudament signat pel pacient, després de donar-li la informació sobre els beneficis i inconvenients d'aquest tractament.

## **QUÈ FER AMB ELS MALALTS EN ELS QUE NO S'INDICA EL TRACTAMENT O AQUEST HA ESTAT INEFICAÇ?**

Per aquests malalts no tenim en el moment actual cap tractament. Hi ha vora de 30 molècules en estudi, en fase II i III, que en un termini de molt pocs anys ens permetran disposar de recursos més potents i amb menys efectes adversos que els actuals.

Actualment no hi ha alternatives de tractament per aquesta malaltia, i els malalts no tractats tenen el risc de que la seva malaltia hepàtica evolucioni a formes clíniques més greus i que apareguin complicacions. Si li proposem fer el tractament és perquè hem considerat que els riscos i els seus inconvenients són menors que els que pot causar l'evolució espontània de la malaltia. No obstant això, la decisió final de seguir o no aquest tractament sempre ha de ser presa pel pacient, després d'una informació precisa dels inconvenients de la malaltia i de la medicació que li farà el seu metge.



## BIBLIOGRAFIA

1. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416.
2. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014-1024.
3. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-2428.
4. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206.
5. Bacon B, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-1217.
6. McHutchison J, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827-1838.
7. McHutchison J, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1292-1303.
8. Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, et al. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 1017-1029.
9. Mystry N, Shapero J, Crawford RI. A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 677-683.
10. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-1285.
11. Roujeau JC, Allanore L, Liss Y, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCAR): definitions, diagnostic criteria, genetic predisposition. *Dermatol Sinica* 2009; 27: 203-209.
12. Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, et al. Dermatological side effects of hepatitis c and its treatment : Patients management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2011; August [Epub ahead of print].
13. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome : A literature review. *Am J Med* 2011; 124: 588-597.
14. Montaudié H, Passeron T, Cardot-Leccia N, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms due to telaprevir. *Dermatology* 2010; 221: 303-305.
15. Sulkowski MS, Reddy R, Afdhal NH, et al. Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received telaprevir-based regimens in the ADVANCE and ILLUMINATE phase 3 studies. *J Hepatol* 2011; 54(suppl 1): S195.
16. Sulkowski M, Poordad F, Manns MP, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: analysis of previously untreated and previous treatment-failure patients. *J Hepatol* 2011; 54(suppl 1): S195-S196.
17. Telaprevir EU Summary of Product Characteristics.
18. Boceprevir EU Summary of Product Characteristics.
19. Garg V, van Heeswijk R, Lee J, et al. The effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2011; 54: 20-27.



## Secretaria Tècnica



*L'Acadèmia*

FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES  
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARNS

**Sra. M. Carmen Valverde**

**L'Acadèmia.** Departament d'Activitats i Congressos

Major de Can Caralleu, 1-7 • 08017 Barcelona

Tel. 932 030 716 • Fax 932 123 569

[mcarmenvalverde@academia.cat](mailto:mcarmenvalverde@academia.cat)

[www.scdigestologia.org](http://www.scdigestologia.org)

### Documents publicats



**2011**

Utilitat Diagnòstica del Fibroskan®

Utilitat Diagnòstica de la Càpsula Endoscòpica



**2012**

Tractament Triple de l'Hepatitis Crònica C, Genotip 1

Sedació a l'Endoscòpia Digestiva