

ARTÍCULO ESPECIAL

Posición de la Sociedad Española de Patología Digestiva sobre la actual situación del tratamiento de la hepatitis por virus C en España

Sociedad Española de Patología Digestiva

RESUMEN

La llegada de los antivirales de acción directa telaprevir y boceprevir ha supuesto un cambio radical en las posibilidades de curación en los pacientes con hepatitis C. Este cambio ha coincidido con la aparición de una evidencia muy robusta sobre los beneficios de la curación en el aumento de la supervivencia global de los pacientes infectados, fundamentalmente por una reducción de los eventos hepáticos a largo plazo. Disponemos por tanto de un tratamiento finito en el tiempo, que consigue resultados muy notables a corto y largo plazo.

La triple terapia, consistente en la asociación de uno de estos nuevos fármacos al tratamiento previo estándar de interferón pegilado y ribavirina, ha llegado en un contexto de crisis económica, que ha motivado que se restrinja fundamentalmente a pacientes con fibrosis avanzada. Estos pacientes –los más necesitados de curación– son los que peor tasa de curación tienen y los que presentan los efectos secundarios más frecuentes y graves.

Ha llegado, por tanto, el momento de desplazar el objetivo hacia pacientes con fibrosis más moderada, con mejores tasas de curación y menores efectos secundarios, en los que una intervención terapéutica pueda prevenir el desarrollo de enfermedad hepática significativa.

A pesar de una aprobación en tiempo record en la Agencia Europea del Medicamento, las diferentes barreras, fundamentalmente en el nivel autonómico, han supuesto un retraso en el acceso de nuestros pacientes a estos tratamientos, generando una situación de inequidad.

En el horizonte cercano aparecen nuevos tratamientos orales que van a conseguir incrementar el número de pacientes elegibles para ser tratados, con menores efectos secundarios y mayor tasa de curación. Esperamos que lo ocurrido sirva de lección y no se vuelva a repetir la situación. Un Plan Nacional de Actuación Integral contra la Hepatitis C sería un instrumento imprescindible para la lucha contra esta enfermedad.

Palabras clave: Hepatitis C. Tratamiento VCH. Posicionamiento.

Recibido: 03-12-2013
Aceptado: 09-01-2014

Correspondencia: Comisión de Excelencia Clínica. Sociedad Española de Patología Digestiva. c/ Francisco Silvela, 69, 2.º C. 28028 Madrid
e-mail: excelenciaclinica@sepd.es

ABSTRACT

The advent of direct-action antivirals telaprevir and boceprevir has entailed a radical change in the healing possibilities for patients with hepatitis C. This change has coincided with the emergence of highly robust evidence on the benefits of cure as regards increased overall survival, mainly brought about by a reduction in liver-related events in the long run. Therefore, a finite-in-time treatment is available that achieves very notable results both short- and long-term.

Triple therapy, consisting of the association of one of these novel drugs with the previously standard regimen of pegylated interferon and ribavirin, has come in the setting of a financial crisis, which has led to restrict its use primarily for patients with advanced fibrosis. These patients –who need a cure the most– are those with the lowest healing rates and the commonest, most severe side effects.

The time has then come to shift the aim point towards patients with less severe fibrosis, better cure rates, and fewer side effects where therapeutic intervention may prevent the development of significant liver disease.

Despite record-time approval by the European Medicines Agency, various barriers –mainly at the Autonomic regional level– have delayed access to these therapies by our patients, thus giving rise to inequality situations.

New oral therapies are now on the near horizon that will increase the numbers of patients eligible for treatment with fewer side effects and a higher cure rate. We hope that the lesson is learned and no such situation will be repeated. An Integrated National Action Plan Against Hepatitis C would be an essential tool for countering this disease.

Key words: Hepatitis C. HCV management. Positioning.

Sociedad Española de Patología Digestiva. Posición de la Sociedad Española de Patología Digestiva sobre la actual situación del tratamiento de la hepatitis por virus C en España. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106:46-50.

ABREVIATURAS

- ARN: ácido ribonucleico.
IFN: interferón.
PEG: polietilenglicol.
RBV: ribavirina.
SEPD: Sociedad Española de Patología Digestiva.
VHC: virus de la hepatitis C.
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

INTRODUCCIÓN

Desde finales de 2011 disponemos en España de boceprevir y telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C. La combinación de estos fármacos en triple terapia con el tratamiento convencional de interferón pegilado y ribavirina (PEG-IFN-RBV), incrementa la eficacia en los pacientes infectados por genotipo 1 en un 30 %. Ello significa conseguir la curación en más de un 70 % de los pacientes.

Desde hace años conocemos que la curación en hepatitis C es posible a diferencia de lo que ocurre en otras infecciones virales como la hepatitis B y la infección por VIH. Hay numerosas evidencias de que los pacientes que consiguen respuesta virológica sostenida, es decir, el ARN-VHC indetectable después de 3 meses de haber finalizado el tratamiento, están curados de la infección por virus C.

Además existe la evidencia científica de que la curación de esta infección se acompaña de una serie de beneficios en términos histológicos y, lo que es más importante, se asocia a un cambio en la historia natural de la enfermedad. Es necesario recordar que la infección por virus C es la principal causa de cirrosis hepática, cáncer hepático y la primera indicación de trasplante hepático en los países occidentales y específicamente en nuestro país.

¿CÓMO PODEMOS INCREMENTAR EL IMPACTO DE LA CURACIÓN DE LA HEPATITIS C EN TÉRMINOS DE CIRROSIS Y EVENTOS A LARGO PLAZO?

Distintos estudios epidemiológicos sitúan la prevalencia de la infección por el VHC en un 2,5 % de la población general, con distinta distribución por edades. Se observa un primer pico de incidencia entre los 20 y los 30 años en relación con el uso de fármacos por vía intravenosa y después, a partir de los 50 años, una curva ascendente hasta los 70 años. Probablemente, la mayor parte de casos infectados por vía parenteral es a través de transfusiones de sangre no cribadas antes de los años noventa del pasado siglo y por la utilización de material sanitario no esterilizado. El número de hepatitis agudas ha descendido en los últimos años debido a la seguridad de las transfusiones, así como de la reducción de la utilización de fármacos por vía parenteral, al menos en nuestro medio. Sin embargo, se

siguen comunicando numerosos casos de hepatitis aguda, algunas de ellas en forma epidémica, en relación, la mayor parte de los casos, a infección nosocomial o utilización de instrumental médico.

Un estudio reciente (estudio Discovery) (1) ha dibujado de manera muy detallada el perfil de pacientes que hay en nuestro país. En este estudio, que incluyó datos de más de 1.000 pacientes seguidos en diferentes hospitales, se observó que la edad media estaba entre 41 y 60 años. El tiempo desde el diagnóstico más frecuente fue entre 11 y 20 años, siendo el genotipo más frecuente el genotipo 1 (76 %) y especialmente el genotipo 1 b. Más de la mitad de pacientes tenían F3 o F4. De ellos, el 30 % no había recibido nunca tratamiento. Las principales razones para no recibir tratamiento fueron la espera de nuevos medicamentos, el rechazo del paciente o la contraindicación al tratamiento.

La evidencia más reciente sobre el impacto de los nuevos tratamientos procede de un estudio realizado por Deuffic y cols. (2), publicado en *Gastroenterology*, en el que se utiliza un modelo matemático Markov para predecir la progresión de la infección por VHC en distintos países europeos, el desarrollo de casos de cirrosis y mortalidad asociada al VHC en las próximas décadas.

Globalmente se comprueba que la terapia con PEG-IFN-RBV ha reducido en la última década la incidencia de cirrosis hepática en un 7 % y la mortalidad por VHC en un 3, %. El modelo prevé que con la terapia triple, asociando boceprevir o telaprevir hasta 2021, se reduzcan los casos de cirrosis en un 17,7 % y la mortalidad en cerca de un 10 %.

Pero estos datos dependen de 2 factores: el cribado de poblaciones de riesgo y el acceso a los nuevos tratamientos. Estos dos factores varían en los distintos países europeos. Por datos indirectos se estima que la probabilidad del cribado para el VHC es del 60 % en Francia, del 40 % en Alemania y del 33 % en España. Nuestro país también está a la cola en cuanto al acceso de los pacientes diagnosticados a las nuevas terapias.

Además, cuando se analizan datos de la historia natural de la enfermedad, el modelo predice que los casos de cirrosis y carcinoma hepatocelular seguirán aumentando en España hasta 2030, a diferencia de lo que ocurre en países como Italia, donde la mayor parte de las infecciones ocurrieron una década antes, y por ello la tasa máxima de cirrosis esperable corresponde al momento actual. Esta realidad refleja que cualquier actuación que mejore la tasa de diagnóstico y el acceso a los tratamientos en nuestro país, puede tener un impacto extraordinario en la detención de la historia natural hacia cirrosis o cáncer.

Probablemente, la conclusión más relevante del estudio es que si queremos disminuir la morbimortalidad de la infección por VHC no es suficiente con aplicar tratamientos mejores, sino que tenemos que incrementar la identificación de pacientes mediante un cribado sistemático y aumentar el acceso a los tratamientos.

En este sentido es esencial disponer de un Plan Nacional de Actuación Integral contra la Hepatitis C, que inclu-

ya formación a población general, acciones de cribado general y en grupos de riesgo, formación a médicos no especialistas, herramientas que permitan el acceso rápido a los especialistas en enfermedades hepáticas y acceso a los nuevos tratamientos.

En la actualidad en España existe un tremendo desconocimiento en la población general sobre hepatitis C incluyendo importancia de la infección y vías de contagio. Campañas de concienciación ciudadana aumentarían la tasa de detección de manera indirecta.

Debemos intentar además educar a nuestros médicos de primaria o a otros especialistas para que remitan para evaluación a los pacientes infectados a consultas especializadas digestivas en hepatología. Existe una cuantiosa bolsa de pacientes en manos de otros médicos por diferentes motivos, la mayor parte de los casos por falta de percepción de la importancia de la infección y las consecuencias a largo plazo. No es infrecuente, todavía hoy recibir pacientes que refieren que sus médicos les han comentado que la enfermedad no estaba "activa" en ocasiones por que solo existía un leve aumento de las transaminasas. No hay que olvidar que esta infección por VHC, conocida como la pandemia silenciosa, es asintomática incluso en fases muy avanzadas.

Necesitaríamos un compromiso por parte de nuestras autoridades de agilizar y facilitar la disponibilidad de los tratamientos actuales y futuros para que los pacientes, una vez evaluados por el especialista, pudieran ser tratados de manera eficaz y fácil.

¿DEBEMOS MOVER LAS RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO HACIA PACIENTES CON FIBROSIS MÁS MODERADA?

Las agencias regulatorias y las sociedades científicas han elaborado guías clínicas para la utilización de estos nuevos medicamentos para la hepatitis C (boceprevir y telaprevir). Así, la American Association for the Study of Liver Diseases recomienda el tratamiento triple para todos los pacientes infectados por genotipo 1. En Reino Unido, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), que promueve que la toma de decisiones terapéuticas se base en la evidencia científica y en el coste/eficacia, hace la misma recomendación independientemente del grado de fibrosis que presente el paciente.

En España, tras la aprobación de los inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir), la Agencia Española de Medicamento (AEMPS) consultó a un panel de expertos para diseñar guías clínicas propias, que han sido avaladas por la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Para su elaboración se tuvieron en cuenta la situación económica de nuestro país, así como el escenario próximo de aparición de nuevos fármacos de eficacia similar o mayor pero con un perfil de efectos secundarios mejor. Se trataba por tanto de elegir los pacientes que se pueden beneficiar más del tratamiento triple.

Estas guías de la AEMPS establecieron que todos los pacientes con fibrosis moderada (igual o mayor de F2) serían candidatos a terapia antiviral triple. Posteriormente, la mayor parte de las Direcciones de Farmacia de las diferentes Comunidades Autónomas (basadas únicamente en un criterio económico) han restringido todavía más y sólo han priorizado los pacientes con F3 y F4. Hay muchas Comunidades Autónomas en España donde sólo se pueden tratar estos pacientes con fibrosis avanzada excluyendo a los pacientes con F2. Los pacientes con fibrosis avanzada son los pacientes con mayor necesidad de curación pero también son los pacientes con tasas de respuesta más discretas y con una tasa de efectos secundarios mayor.

Por ello, el grupo de expertos convocado por la AEMPS para actualizar en 2013 las recomendaciones sobre el tratamiento de la hepatitis C, ha vuelto a insistir en la necesidad de tratar a los pacientes con fibrosis moderada (F2). Existen numerosos estudios que demuestran que los pacientes con fibrosis moderada tienen una tasa mayor de respuesta y además con un perfil de seguridad mejor que los pacientes con fibrosis avanzada.

¿QUÉ HACER CON LOS PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA? TRATAR O ESPERAR

Es importante recordar que en los ensayos en fase III con telaprevir y boceprevir, la mayoría de pacientes tenía fibrosis leve o moderada, y sólo alrededor del 10 % tenía cirrosis. Por tanto, la mayor parte de la información sobre los pacientes con fibrosis avanzada procede de los estudios de práctica clínica real.

En la circunstancia de estos pacientes con fibrosis avanzada, evaluar en detalle los aspectos vinculados a la eficacia y seguridad a la hora de decidir el tratamiento adquiere una relevancia, si cabe, mayor.

Desde la perspectiva de la eficacia de los tratamientos, disponemos de los datos en vida real de los estudios de acceso temprano de telaprevir y boceprevir donde toda la población estudiada tenía fibrosis avanzada. Los datos de curación presentados en el congreso de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) muestran buenos resultados cuando se realiza una adecuada selección del paciente.

Aun así, las tasas de anemia de los pacientes con cirrosis incluidos en los ensayos con inhibidores de la proteasa como telaprevir, eran significativamente mayores que las de los que no tenían cirrosis (44 vs. 34 %) (3). Por lo tanto, el seguimiento de estos pacientes debe ser más estricto.

Estos datos obtenidos en los ensayos con telaprevir se confirman con los resultados de la cohorte CUPIC, una cohorte de pacientes con fibrosis avanzada en los que había fracasado un tratamiento previo y que han sido tratados con triple terapia dentro de un programa de acceso temprano francés (4). En esta cohorte, mostraron que los inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) en com-

binación con PEG-IFN-RBV se asociaron a tasas elevadas de episodios adversos graves (hasta el 54 %) y, debido a estos, a una tasa de interrupción prematura del tratamiento considerable (47 %). El efecto secundario más frecuente fue la anemia, observada en hasta en un tercio de los pacientes. La eritropoyetina se utilizó en el 62 % de los pacientes y las transfusiones de sangre se requirieron en el 18 % de estos.

Se produjo infecciones en un 9 % de los pacientes, descompensación en el 5 % y la muerte hasta en el 2,4 % de los pacientes.

Cuando se analizan detenidamente los efectos adversos muy graves (infección, muerte o descompensación) se observa que se concentran específicamente en una subpoblación de pacientes con valores bajos de albúmina y una cifra de plaquetas menor de 100.000/mm³.

Esto ha hecho que se emitan recomendaciones específicas, incluso por parte de la AEMPS, para individualizar la decisión de tratamiento en estos pacientes. Es necesario informar a los pacientes de los riesgos específicos que asumen y este tratamiento debería ser realizado en centros con experiencia en el manejo de las complicaciones del paciente cirrótico avanzado idealmente con trasplante hepático o con fácil acceso al mismo.

¿CÓMO PODEMOS EVITAR LAS BARRERAS PARA EL ACCESO A NUEVOS TRATAMIENTOS EN EL NIVEL SANITARIO?

A pesar de los criterios muy restrictivos comentados previamente, muchas comunidades autónomas limitan todavía más los tratamientos, con trabas administrativas y burocráticas, produciéndose inequidad en el acceso al tratamiento para determinados pacientes.

Se ha dilatado la aprobación autonómica en algunas regiones y la puesta a disposición de los diferentes hospitales de estos tratamientos efectivos para la hepatitis C. La Asociación Española para el Estudio de las Enfermedades del Hígado ha denunciado públicamente estas restricciones, recordando que existen guías clínicas consensuadas que deben respetarse.

Intentando que la experiencia con boceprevir y telaprevir pueda servir para evitar problemas futuros en el acceso a nuevos tratamientos, creemos que la evaluación de la implantación de un nuevo tratamiento debe realizarse a través de una única Comisión en la que estén adecuadamente representados el Ministerio de Sanidad, las comunidades autónomas, expertos designados por las Sociedades Científicas y Asociaciones de Pacientes. Esta Comisión debería realizar unas recomendaciones que deberían ser de directa aplicación en territorio nacional sin excepción y sin necesidad de posterior evaluación regional o en cada hospital.

Toda esta normativa debería estar recogida específicamente en el Plan Nacional contra la Hepatitis C que reclamamos.

Es necesario que los profesionales, a través de nuestras Sociedades Científicas, hagamos una labor de información general sobre la hepatitis C y sus tratamientos a nuestras autoridades políticas. Es necesario convencer tanto a nuestros políticos como a la ciudadanía en general que financiar tratamientos contra la hepatitis C no es un gasto sino una inversión en futuro debido a que evita la aparición de cirrosis y cáncer, disminuyendo además la necesidad de trasplante hepático, situaciones y tratamientos que tienen un coste significativamente mayor.

¿CUÁLES SON LAS BARRERAS MÁS IMPORTANTES EN EL NIVEL DE LOS PACIENTES?

Necesitamos profesionales *formados* y pacientes *informados*.

El manejo de los nuevos medicamentos requiere nuevos conocimientos. Es necesario continuar con el esfuerzo de formación para nuestros profesionales que idealmente debería ser liderado por Sociedades Científicas independientes. Estos tratamientos son más complejos de manejar y cualquier herramienta informática de ayuda es muy bienvenida.

Las Asociaciones de Pacientes están haciendo un esfuerzo muy importante para informar a los pacientes. Esta es una labor crucial para evitar que reciban una información sesgada o equivocada procedente de fuentes poco fiables accesibles en medios de amplia difusión como internet.

En el Plan Nacional contra la Hepatitis C se recogería específicamente la formación para la sociedad incluso desde edades tempranas en la escuela, así como la necesidad de formación continuada para profesionales tanto de medicina primaria como especializada.

¿PUEDEN SER CONSIDERADOS BOCEPREVIR Y TELAPREVIR EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS?

Boceprevir y telaprevir son fármacos autorizados para la misma indicación pero que tienen una posología, esquema de administración y perfil de seguridad diferente. Desconocemos incluso si su eficacia es comparable puesto que no existen estudios comparativos directos que la evalúen. Cualquier equivalencia debe estar basada en ensayos clínicos diseñados con ese objetivo. No puede ni debe inferirse de análisis de estudios diferentes. El hecho que fármacos antivirales se clasifiquen en un mismo grupo o compartan una misma actividad terapéutica no supone que se puedan considerar equivalentes ni en eficacia ni en seguridad ni en interacciones medicamentosas y por tanto son insustituibles unos por otros.

La administración debe negociar para conseguir el mejor precio para los fármacos aprobados e incluso debe

hacer llegar a los profesionales la información sobre el gasto que supone las diferentes opciones. El profesional, comprometido en la sostenibilidad del sistema, deberá tener en cuenta el coste para realizar una prescripción eficiente.

En la hepatitis C se ha producido un cambio muy relevante en las posibilidades de curación que tiene impacto en la historia natural de la enfermedad evitando el desarrollo de cirrosis y cáncer de hígado. Estos avances se han producido gracias a la selección de la mejor estrategia farmacológica y la personalización del tratamiento según las características individuales del paciente. Cualquier regulación de estas alternativas debe hacerse desde el consenso profesional y no desde la imposición por la administración sanitaria.

AGRADECIMIENTOS

La Sociedad Española de Patología Digestiva agradece especialmente a José Luis Calleja la redacción como ponente del presente posicionamiento, y a Fernando Carballo por sus tareas de coordinación como responsable de su Comisión de Excelencia Clínica. Agradece sinceramente a Teresa Tejerina y a Manuel Romero la revisión primaria del posicionamiento, así como a los diferentes integrantes de su Junta Directiva y Comités por la revisión y aprobación subsecuente. Finalmente agradece a Teresa Tejerina, José Ángel Sánchez, José Javier Herranz y Antonio Fernández sus aportaciones como ponentes durante la mesa institucional sobre el impacto de la hepatitis C en el

Sistema Nacional de Salud celebrada durante la Semana de las Enfermedades Digestivas 2013. Esta mesa fue moderada por Fernando Carballo, actuando como ponente por parte de la SEPD José Luis Calleja, y ha servido de base para la elaboración del presente posicionamiento.

CONFLICTOS DE INTERESES

El presente posicionamiento se ha elaborado sin intervención o colaboración directa o indirecta ajena a la Sociedad Española de Patología Digestiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buti M, Moreno E, Carmona I, Sánchez Ruano JJ, Sanso A, Berenguer M, et al. Estudio DisHcovery: perfil clínico, manejo y seguimiento de los pacientes con hepatitis crónica C en hospitales españoles: Asociación Española para el Estudio del Hígado 2013: póster 86.
2. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Mühlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012;143:974-85.
3. Pol S, Roberts SK, Andreone P, Younossi ZM, Diago M, Lawitz E, et al. Efficacy and safety of telaprevir-based regimens in cirrhotic patients with HCV genotype 1 and prior peginterferon/ribavirin treatment failure: Subanalysis of the REALIZE phase III study. *Hepatology* 2011;54:374A-5A.
4. Hezode C, Dorival C, Zoulim F, Poynard T, Mahurin P, Pol D, et al. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in cirrhotic non responders. First results of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC). *J Hepatol* 2013;58:S27.