



CRITERIOS Y RECOMENDACIONES PARA EL ACCESO PRECOZ AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

Información dirigida a profesionales sanitarios

Grupo de Expertos Hepatitis C Crónica
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Versión de 26 de julio de 2011
Fecha de publicación: 29 de julio de 2011



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
ASPECTOS REGULATORIOS	5
CONDICIONES DE USO	6
1.1 REQUISITOS DEL CENTRO Y MANEJO ESPECIALIZADO	6
1.2 INDICACIONES Y CONDICIONES DE USO	7
1.2.1 CRITERIOS PARA EL ACCESO PRECOZ AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA EN PACIENTES CON HCC (MONOINFECTADOS)	7
1.2.2 CRITERIOS PARA EL USO COMPASIVO DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA EN EL CONTEXTO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	9
1.2.3 CRITERIOS PARA EL ACCESO PRECOZ AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA EN PACIENTES COINFECTADOS (VHC-VIH)	9
SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES	12
ANEXO 1. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO: RECOGIDA DE DATOS	13
1. PACIENTES CON HCC (MONOINFECTADOS)	13
2. PACIENTES COINFECTADOS SIN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	14
3. PACIENTES COINFECTADOS CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	15
ANEXO 2. FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE RA GRAVE	16
ANEXO 3. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS	17
RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL RASH	17
RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO	20
ANEXO 4. PROTOCOLO ESPECÍFICO DE MONITORIZACIÓN Y DOSIFICACIÓN DE CSA O TAC DURANTE Y TRAS EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA.	21
ANEXO 5. GRUPO DE EXPERTOS	21



INTRODUCCIÓN

La próxima comercialización de los primeros dos fármacos inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC) supone un cambio fundamental y esperanzador en el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) tanto para médicos como pacientes.

Se han publicado y comunicado recientemente los resultados de los estudios de triple terapia (Interferón pegilado + ribavirina+ inhibidor de la proteasa) de Fase III, tanto con telaprevir como con boceprevir.

En estos estudios se demuestra un aumento importante y significativo de la eficacia, consiguiendo un incremento de la tasa de respuesta viral sostenida del 25-30% sobre la terapia estándar. Este aumento de la eficacia se consigue tanto en los pacientes naive como en los pacientes que no han respondido previamente a la terapia estándar. Aunque no definitivos, los resultados preliminares apuntan a un incremento importante en la respuesta viral sostenida en pacientes coinfectados por VIH y VHC tratados con terapia triple.

Además, entre un 40-60% de los pacientes naive, se benefician de un acortamiento de la terapia.

Sin embargo, la triple terapia se asocia a ciertos efectos indeseables. En primer lugar, se ha observado que estos tratamientos se asocian a la presencia de exantema cutáneo (telaprevir) que hasta en un 5% de los casos podría ser grave, de anemia (telaprevir y boceprevir) o de disgeusia (boceprevir). Por otro lado, la ausencia de respuesta a la triple terapia se asocia de manera casi universal al desarrollo de mutaciones que confieren resistencia al antiviral. Estas resistencias, aunque parece que desaparecen de manera progresiva, tienen, a día de hoy, un significado incierto. No hay ningún estudio que valore la sensibilidad a la exposición posterior de estos pacientes a otros antivirales de la misma familia.

Todos estos avances en el tratamiento de la hepatitis C crónica hay que interpretarlos en dos escenarios que merecen una reflexión. Por un lado, existen más de 30 fármacos diferentes, en fases II y III, que pueden estar disponibles en un futuro próximo y que pueden significar un aumento mayor de la tasa de curación, con menor tiempo de tratamiento y un menor número de efectos secundarios. Cualquier tratamiento que se prescriba en la actualidad debe tener en cuenta esta perspectiva de futuro.

La entrada de estos fármacos en el mercado supondrá un cambio en el manejo y pronóstico de los pacientes con hepatitis C crónica. Boceprevir (Merck Sharp & Dohme, S.A.) y telaprevir (Janssen-Cilag, S.A.) están siendo evaluados de forma acelerada por procedimiento centralizado. Boceprevir ya cuenta con una opinión positiva del CHMP y todo indica que telaprevir va encaminado a una autorización. El escenario probable es



el de una comercialización en España a partir del último trimestre de 2011 o el primer trimestre de 2012.

Para algunos subgrupos de pacientes esta demora se anticipa inadecuada y por tanto estos pacientes deberían ser candidatos a un acceso precoz al tratamiento, sin esperar a la autorización y comercialización del producto.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha elaborado unas recomendaciones con el objetivo de armonizar los criterios que deberían cumplir los pacientes candidatos a un acceso precoz a cualquiera de estos dos fármacos, y facilitar asimismo las garantías de equidad en el acceso. Para la elaboración de estas recomendaciones se ha consultado a un grupo de expertos en el manejo de la hepatitis C crónica en tres grupos fundamentales de pacientes: monoinfectados por VHC, coinfectados con VIH y trasplantados hepáticos.

Las evidencias disponibles sobre el perfil beneficio/riesgo de la triple terapia son limitadas, particularmente en la población de pacientes coinfectados y trasplantados y en la población pediátrica. Los únicos datos definitivos disponibles en la actualidad pertenecen a pacientes monoinfectados, la mayor parte de ellos con fibrosis leve o moderada. Hay un 40% de pacientes tratados en los estudios que presentaban fibrosis avanzada y en los que el incremento en la repuesta virológica sostenida con la triple terapia sigue la misma tendencia que la observada en los pacientes con fibrosis leve o moderada (estudios con telaprevir en pacientes tratados previamente).

En pacientes coinfectados y trasplantados de hígado se añade el potencial problema de las interacciones farmacológicas con fármacos que habitualmente reciben estos pacientes y que pueden afectar seriamente tanto a la eficacia como a la toxicidad de los mismos.

Existen datos preliminares comunicados de un pequeño grupo de pacientes coinfectados con VIH con datos a 12 semanas de tratamiento con telaprevir, estando en marcha los estudios con mayor número de pacientes. Los resultados de este estudio, y los datos disponibles, aún incompletos, de interacciones de telaprevir y boceprevir con fármacos habituales en el tratamiento de la infección por VIH pueden guiar su uso precoz en casos individualizados en razón de necesidad no diferible en tanto se generan los datos que puedan concluir en una nueva indicación.

No existen datos de tratamiento triple en pacientes trasplantados de hígado y los únicos datos de interacciones medicamentosas se han reportado en voluntarios sanos. Así, se conoce que telaprevir aumenta de forma significativa los niveles de ciclosporina A y particularmente los de tacrólimus.

Las solicitudes de uso compasivo para pacientes que no cumplan los criterios establecidos en este documento se consideraran situaciones excepcionales y se valoraran individualmente en base a las evidencias que garanticen la seguridad y eficacia de cara al manejo de la infección crónica por VHC del paciente en cuestión, y desde el punto de vista de aparición de resistencias.



ASPECTOS REGULATORIOS

La autorización de los medicamentos concluye con el establecimiento de sus condiciones de uso, la ficha técnica, el prospecto y el informe público de evaluación del producto. Sin embargo, hay situaciones en las que los medicamentos deben poder ser utilizados en situaciones especiales y estas situaciones están reguladas en España en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (RD 1015/2009). La regulación establece situaciones tanto de acceso individual como colectivo a los medicamentos no autorizados y/o no comercializados en España, permitiendo diferentes modalidades de acceso precoz en las situaciones en las que los pacientes pueden beneficiarse bajo el control de un médico prescriptor.

Por tanto, la decisión de prescripción de inhibidores de la proteasa del VHC antes de su autorización queda a juicio del médico responsable del paciente, quien deberá cumplir con los requisitos establecidos en los procedimientos que permiten el acceso precoz al tratamiento.

El escenario previsto en este caso incluye tanto programas de acceso temprano (ensayos clínicos sin asignación aleatoria del tratamiento que persiguen sobre todo, pero no solo, objetivos de seguridad) como programas de uso compasivo colectivos guiados por un protocolo común. En ambos casos se pretende que estas primeras fases de acceso a la medicación sirvan para incrementar el conocimiento sobre el uso de ambos medicamentos fuera de los ensayos clínicos que han llevado a su autorización.

Desde un punto de vista de generación de conocimiento sobre el medicamento –lo cuál no puede dejar de ser un objetivo durante el acceso precoz– el ensayo clínico es preferible al programa de uso compasivo colectivo (organizado mediante una autorización temporal de uso o un protocolo de autorización), y éste al de uso compasivo individual. Por tanto, y sin que ello suponga merma en que los pacientes cuenten con vías de acceso precoz, existe un cierto orden de prelación en las vías en las que acceder a dicho acceso precoz.

Las modalidades de acceso precoz que se contemplan son las siguientes:

1. Programas de acceso temprano (Ensayo clínico)

En los centros en los que el ensayo esté autorizado, los investigadores responsables podrán incluir aquellos pacientes que cumplan con todos los requisitos y procedimientos del protocolo.

2. Programa de uso compasivo

La solicitud de uso compasivo se realizará mediante la aplicación online de la AEMPS, adjuntando el informe clínico del paciente y declarando sobre la



existencia de conformidad de la Dirección del centro (no es necesario adjuntar ningún documento al respecto). En el informe clínico, el médico describirá la situación del paciente y declarará si el paciente cumple o no con los criterios de la AEMPS para el acceso precoz a través del uso compasivo que se detallan en este documento. Asimismo el médico asumirá el compromiso de cumplimentar los datos de seguimiento de acuerdo con el cuaderno de recogida de datos específicamente diseñado.

En cada autorización de uso compasivo la AEMPS informará al médico responsable de su obligación de seguimiento de los pacientes de acuerdo con el protocolo establecido.

Al igual que en el resto de usos compasivos, el consentimiento informado del paciente es un documento que NO forma parte de la solicitud a la AEMPS, si bien es necesario y debe obtenerse antes del inicio del tratamiento.

De acuerdo con la legislación española, las compañías suministrarán el inhibidor de la proteasa del VHC necesario de forma gratuita para la realización de los accesos tempranos de tipo ensayo clínico.

Sin embargo, no existen reglas para la medicación suministrada en los programas de uso compasivo por lo que en algunos casos esta podría ser suministrada de forma gratuita y en otros no. En todo caso, la legislación establece que en todos ellos será necesaria la conformidad del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización en los casos que así lo requiera. Por su parte, la AEMPS dispone de un sistema de información que posibilita el acceso de las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas a las autorizaciones individuales de uso compasivo.

1 CONDICIONES DE USO

1.1 REQUISITOS DEL CENTRO Y MANEJO ESPECIALIZADO

El tratamiento de pacientes con triple terapia se debe realizar en unidades que cumplan una serie de requisitos mínimos para la óptima vigilancia de la seguridad de los pacientes.

Estos tratamientos exigen unas reglas de suspensión muy estrictas que están reguladas por la carga viral, que se debe realizar de manera muy frecuente. Cualquier centro o unidad que utilice estos fármacos debe disponer de los resultados de la carga viral en menos de una semana (máximo 7 días).

Además, los pacientes que se van a tratar en el contexto del acceso expandido y del uso compasivo son pacientes, en su mayoría, con enfermedad hepática avanzada, con



posibilidades de que esta se descompense. Por tanto, es esencial que estos pacientes sean tratados en el contexto de unidades que estén acostumbradas a la detección y manejo de estas complicaciones. Esto afecta de manera especial a los pacientes trasplantados tanto mono infectados como coinfectados.

Los pacientes coinfectados deberían ser tratados igualmente por especialistas involucrados en el tratamiento de la infección por VIH o en contacto estrecho con ellos, ya que son éstos los especialistas con más amplia experiencia en interacciones medicamentosas de los antirretrovirales y otras medicaciones de uso habitual en la infección por el VIH.

1.2 INDICACIONES Y CONDICIONES DE USO

1.2.1 CRITERIOS PARA EL ACCESO PRECOZ AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA EN PACIENTES CON HCC (MONOINFECTADOS)

Indicaciones de uso:

Los pacientes candidatos a triple terapia han de cumplir TODOS los criterios siguientes (1 a 4):

1. Genotipo 1 del VHC, naïve o tratados previamente (independientemente de la respuesta obtenida)
 2. F4 en biopsia ó Fibroscan >9.5 Kilopascales
 3. Concentración de hemoglobina >12 g/dl en mujeres y >13 g/dl en hombres
 4. Hepatopatía compensada (Child-Pugh grado A).
- En los pacientes NAIVE F4, antes de iniciar tratamiento triple se valorará la repuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar. Sólo se incluirán los pacientes con disminución de al menos 1 log10 en RNA VHC en la semana 4 de biterapia con interferón pegilado y ribavirina.
 - En los pacientes NAIVE F3 con Fibroscan >9.5 Kilopascales, no es necesario el periodo inicial de 4 semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina.
 - En pacientes “NULL RESPONDERS” y “RESPONDEDORES PARCIALES”, antes de iniciar tratamiento triple se valorará la repuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar. Sólo se incluirán los pacientes con disminución de al menos 1 log10 en RNA VHC. Se consideraran también “null responders” los pacientes en los que no haya información de respuesta a tratamientos previos.
 - En pacientes “RELAPSERS”, no es necesario el periodo inicial de 4 semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina.



En relación al resto de contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de empleo limitantes para el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, se considerarán teniendo en cuenta la práctica clínica habitual.

Dosis

La dosis de telaprevir es de 750 mg (2 comprimidos) cada 8 horas, administrados con comida.

La dosis de boceprevir es de 800 mg (4 cápsulas) cada 8 horas (se recomienda intervalo de 7 a 9 horas), administrados con comida.

Los pacientes deben tragar los comprimidos enteros (sin masticar o triturar o disolver).

Pauta de administración:

Telaprevir debe administrarse en combinación con interferón pegilado alfa (2a o 2b) y ribavirina durante 12 semanas seguidas de 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a o 2b y ribavirina

Boceprevir debe administrarse en combinación con interferón pegilado alfa (2a o 2b) y ribavirina durante 48 semanas.

Es necesario constatar que la mayor parte del desarrollo clínico de telaprevir se ha realizado utilizando Interferón pegilado alfa 2a. Por el contrario todos los estudios de boceprevir se han realizado en combinación con interferón pegilado alfa 2b.

Duración del tratamiento: 48 semanas.

En pacientes naive podrá considerarse la posibilidad de reducir la duración del tratamiento a 24 semanas en base a la respuesta virológica en las semanas 4 y 12 de triple terapia con telaprevir (ARN-VHC indetectable en semanas 4 y 12 de tratamiento triple).

En pacientes naive se podrá considerar la posibilidad de reducir la duración del tratamiento a 28 semanas en base a la respuesta virológica en las semanas 8 y 24 de triple terapia con boceprevir (ARN-VHC indetectable en semanas 8 y 24 de tratamiento triple).

En cualquier caso los datos de acortamiento de tratamiento en pacientes con fibrosis avanzada son muy escasos, por lo que la actitud de mantener el tratamiento en todos los pacientes durante 48 semanas es una opción responsable.

Criterios de retirada:

- Si la tasa de ARN del VHC > 1.000 UI / ml en la semana 4 tras inicio del tratamiento con telaprevir, telaprevir debe suspenderse.



- Si la tasa de ARN del VHC > 100 UI / ml en la semana 12, todos los tratamientos (ambos inhibidores de la proteasa, interferón pegilado y ribavirina) deben ser suspendidos.
- Si la tasa de ARN-VHC \geq 25 UI / ml en las semanas 24 o 36, todos los tratamientos deben ser suspendidos.

1.2.2 CRITERIOS PARA EL USO COMPASIVO DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA EN EL CONTEXTO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

En el momento actual no existen datos sobre el uso de telaprevir en pacientes que reciban pautas inmunosupresoras, tampoco existen datos respecto a las interacciones de boceprevir con ciclosporina o tacrólimus, y la información en relación al perfil beneficio riesgo del uso de estos fármacos en pacientes trasplantados es muy limitada por lo que no puede recomendarse ninguna pauta en estos casos.

Dichos pacientes se podrán incluir en el programa de uso compasivo cuando se disponga de datos clínicos de eficacia, seguridad y de interacciones, momento en el que se procederá a proponer un esquema de administración y ajuste de dosis.

1.2.3 CRITERIOS PARA EL ACCESO PRECOZ AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA EN PACIENTES COINFECTADOS (VHC-VIH)

• COINFECTADO SIN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR)

Estos pacientes se podrán incluir en programas de acceso temprano tan pronto como estén disponibles y en programas de uso compasivo de acuerdo a los criterios que se indican a continuación.

Indicaciones de uso:

Los pacientes candidatos a triple terapia han de cumplir TODOS los criterios siguientes (1 a 4)

1. Genotipo 1 del VHC naïve o tratados previamente (independientemente de la respuesta obtenida)
2. F4 en biopsia ó Fibroscan >9.5 Kilopascales
3. Concentración de hemoglobina >11 g/dl en mujeres y >12 g/dl en hombres
4. Hepatopatía compensada (Child-Pugh grado A)



- En pacientes previamente tratados con interferón alfa 2a/b y ribavirina, antes de iniciar tratamiento triple se valorará la repuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar, excepto en pacientes considerados “RELAPSERS” en los que este periodo inicial de 4 semanas de biterapia no será necesario. Sólo se incluirán los pacientes con disminución de al menos 1 log₁₀ en RNA-VHC en la semana 4 de biterapia con interferón pegilado y ribavirina.
- Independientemente del recuento de linfocitos CD4+ en sangre periférica y de la carga viral (CV) de VIH.

Dosis

La dosis de telaprevir es de 750 mg (2 comprimidos) cada 8 horas, administrados con comida.

La dosis de boceprevir es de 800 mg (4 cápsulas) cada 8 horas (se recomienda intervalo de 7 a 9 horas), administrados con comida.

Los pacientes deben tragar los comprimidos enteros (sin masticar o triturar o disolver).

Pauta de administración:

- Telaprevir debe administrarse en combinación con interferón pegilado alfa (2a o 2b) y ribavirina durante 12 semanas seguidas de 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a o 2b y ribavirina
- Boceprevir debe administrarse en combinación con interferón pegilado alfa (2a o 2b) y ribavirina durante 48 semanas.

Es necesario constatar que la mayor parte del desarrollo clínico de telaprevir se ha realizado utilizando interferón pegilado alfa 2a. Por el contrario todos los estudios de boceprevir se han realizado en combinación con interferón pegilado alfa 2b.

Duración del tratamiento: 48 semanas.

Criterios de retirada:

- Si la tasa de ARN del VHC > 1.000 UI / ml en la semana 4 tras inicio del tratamiento con telaprevir, telaprevir debe suspenderse.
- Si la tasa de ARN del VHC > 100 UI / ml en la semana 12, todos los tratamientos (ambos inhibidores de la proteasa, interferón pegilado y ribavirina) deben ser suspendidos.
- Si la tasa de ARN-VHC ≥ 25 UI / ml en las semanas 24 o 36, todos los tratamientos deben ser suspendidos.



• COINFECTADO CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR)

Hasta que no se disponga de más información sobre interacciones entre antirretrovirales y boceprevir así como datos preliminares de eficacia en pacientes coinfectados (ensayos en marcha), en este escenario sólo se contempla la triple terapia con telaprevir.

Indicaciones de uso:

Los pacientes candidatos a triple terapia han de cumplir TODOS los criterios siguientes (1 a 7)

CRITERIOS VHC

1. Genotipo 1 del VHC naïve o tratados previamente (independientemente de la respuesta obtenida)
 2. F4 en biopsia ó Fibroscan >9.5 Kilopascals
 3. Concentración de hemoglobina >11 g/dl en mujeres y >12 g/dl en hombres
 4. Hepatopatía compensada (Child-Pugh grado A)
- En pacientes previamente tratados con interferón alfa 2a/b y ribavirina antes de iniciar tratamiento triple se valorará la repuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar, excepto en pacientes considerados “RELAPSERS” en los que este periodo inicial de 4 semanas de biterapia no será necesario. Sólo se incluirán los pacientes con disminución de al menos 1 log₁₀ en RNA-VHC en la semana 4 de biterapia.

CRITERIOS VIH

5. Carga viral VIH plasmática < 1000 cop/ml
6. Linfocitos CD4+ totales en sangre periférica > 100 cels/ml o porcentaje de linfocitos CD4+ >12%
7. Pacientes con TAR basado en inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleó(t)sidos (AN) con efavirenz (EFV) o AN+Atazanavir/rtv, o que puedan hacer el cambio a estas pautas sin compromiso del control de la infección por VIH (en base a estudios de resistencias o historial terapéutico previo), en pacientes que vayan a iniciar tratamiento con telaprevir.

Dosis

La dosis de telaprevir es de 750 mg (2 comprimidos) cada 8 horas, administrados con comida cuando se asocia con 2AN+Atazanavir/ritonavir y de 1125 mg (3 comprimidos) cada 8 horas cuando se asocia con 2AN+ EFV.



Los pacientes deben tragar los comprimidos enteros (sin masticar o triturar o disolver).

Pauta de administración:

- Telaprevir debe administrarse en combinación con interferón pegilado alfa (2a o 2b) y ribavirina durante 12 semanas seguidas de 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a o 2b y ribavirina

Es necesario constatar que la mayor parte del desarrollo clínico de telaprevir se ha realizado utilizando interferón pegilado alfa 2a.

Duración del tratamiento: 48 semanas.

Criterios de retirada:

- Si la tasa de ARN del VHC > 1.000 UI / ml en la semana 4 tras inicio del tratamiento con telaprevir, telaprevir debe suspenderse.
- Si la tasa de ARN del VHC > 100 UI / ml en la semana 12, todos los tratamientos (ambos inhibidores de la proteasa, interferón pegilado y ribavirina) deben ser suspendidos.
- Si la tasa de ARN-VHC \geq 25 UI / ml en las semanas 24 o 36, todos los tratamientos deben ser suspendidos.

2 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Los pacientes deben ser seguidos de acuerdo con los criterios y recomendaciones acordadas en este documento para el acceso precoz al tratamiento con telaprevir/boceprevir así como con lo establecido en el RD 1015/2009.

La AEMPS, de acuerdo con lo previsto en el apartado d) del artículo 11.1 del RD 1015/2009, establecerá en cada autorización de uso compasivo, la obligación del médico responsable de cumplimentar los cuadernos específicos de recogida de datos para el seguimiento de los pacientes.

Todas las sospechas de reacciones adversas atribuidas al medicamento serán recogidas en el cuaderno de recogida de datos. Las reacciones adversas graves se deben notificar a la AEMPS de forma individualizada e inmediata. Para facilitar a los médicos responsables esta notificación puede utilizarse el documento específico del ANEXO II, y remitirlo directamente a la AEMPS por fax (918225312 o 918225080) o correo electrónico (hepatitisc@aemps.es).



ANEXO 1. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO: RECOGIDA DE DATOS

1. PACIENTES CON HCC (MONOINFECTADOS)

Evaluación / Procedimiento	BITERAPIA* Peg-INF α 2a/b + RBV	FASE DE TRATAMIENTO														FASE DE SEGUIMIENTO
	FIN de 4 semanas con biterapia	INICIO TRATAMIENTO TRIPLE TERAPIA	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	72	VISITA FINAL/ RETIRADA PREMATURA
Historia clínica**		X														
Evaluación clínica***	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ARN-VHC cuantitativo	X	X	X		X			X			X			X	X	X
Hematología (Hemoglobina, Leucocitos, Neutrófilos, Plaquetas)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bioquímica sérica (Glucemia, AST, ALT, GGT, Bilirrubina)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación de acontecimientos adversos	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tratamientos concomitantes****	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación grado de cumplimiento de dosis	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Evaluación de la respuesta al tratamiento	X		X		X			X						X	X	X

*En TODOS los pacientes NAIVE F4, antes de iniciar tratamiento triple se valorará la repuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar. Sólo se incluirán los pacientes con disminución de al menos 1 log₁₀ en RNA VHC en la semana 4. En pacientes "NULL RESPONDERS" y "RESPONDEDORES PARCIALES", antes de iniciar tratamiento triple se valorará la repuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar. Sólo se incluirán los pacientes con disminución de al menos 1 log₁₀ en RNA VHC. Se consideraran también "null responders" los pacientes en los que no haya información de respuesta a tratamientos previos. En pacientes "RELAPERS", y F3 "NAIVE" NO es necesario el periodo inicial de 4 semanas de biterapia.

** Genotipo, Información en relación a: biopsia (grado de inflamación, estadio de fibrosis), fibroscan, puntuación Child-Pugh, tratamientos previos, categorización de respuesta a tratamientos previos y descompensaciones previas.

***Evaluación de descompensaciones hepáticas.

****Incluir TODOS los tratamientos concomitantes, con especial atención al uso de factores estimulantes de la eritropoyesis.



2. PACIENTES COINFECTADOS SIN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Evaluación / Procedimiento	BITERAPIA*	FASE DE TRATAMIENTO														FASE DE SEGUIMIENTO
	Peg-INF α 2a/b + RBV	INICIO TRATAMIENTO TRIPLE TERAPIA	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	72	VISITA FINAL/ RETIRADA PREMATURA
Historia clínica**		X														
Datos relativos a la infección VIH: Pauta de TARV previas		X														
Evaluación clínica***	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ARN-VHC cuantitativo	X	X	X	X			X			X			X	X		
Carga viral de VIH	X	X	X	X			X			X			X	X		
Hematología (Hemoglobina, Leucocitos, Neutrófilos, Plaquetas)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Linfocitos CD4+, % linfocitos CD4	X	X	X	X			X			X			X	X		
Bioquímica sérica (Glucemia, AST, ALT, GGT, Bilirrubina)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Evaluación de acontecimientos adversos	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Tratamientos concomitantes****	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Evaluación grado de cumplimiento de dosis	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Evaluación de la respuesta al tratamiento	X		X	X			X						X	X		

*En pacientes previamente tratados con interferón alfa 2a/b y ribavirina, antes de iniciar tratamiento triple se valorará la repuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar, excepto en "RELAPSE" en los que este periodo inicial de biterapia no será necesario. Sólo se incluirán los pacientes con disminución de al menos 1 log₁₀ en RNA VHC en la semana 4

** Genotipo, Información en relación a: biopsia (grado de inflamación, estadio de fibrosis), fibroscan, puntuación Child-Pugh, tratamientos previos, categorización de respuesta a tratamientos previos y descompensaciones previas.

***Evaluación de descompensaciones hepáticas y eventos relacionados con la infección VIH.

****Incluir TODOS los tratamientos concomitantes, con especial atención al uso de factores estimulantes de la eritropoyesis.-



3. PACIENTES COINFECTADOS CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Evaluación / Procedimiento	BITERAPIA *	FASE DE TRATAMIENTO														FASE DE SEGUIMIENTO
	Peg-INF α 2a/b + RBV	INICIO TRATAMIENTO TRIPLE TERAPIA	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	72	VISITA FINAL/ RETIRADA PREMATURA
Historia clínica**		X														
Datos relativos a la infección VIH: Pauta de TAR actual		X														
Evaluación clínica***	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ARN-VHC cuantitativo	X	X	X	X			X			X			X	X		
Carga viral de VIH	X	X	X	X			X			X			X	X		
Hematología (Hemoglobina, Leucocitos, Neutrófilos, Plaquetas)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Linfocitos CD4+, % linfocitos CD4	X	X	X	X			X			X			X	X		
Bioquímica sérica (Glucemia, AST, ALT, GGT, Bilirrubina)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Evaluación de acontecimientos adversos	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Tratamientos concomitantes****	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Evaluación grado de cumplimiento de dosis	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Evaluación de la respuesta al tratamiento	X		X	X			X						X	X		

* En pacientes previamente tratados con interferón alfa 2a/b y ribavirina, antes de iniciar tratamiento triple se valorará la respuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar, excepto en "RELAPSE" en los que este periodo inicial de biterapia no será necesario. Sólo se incluirán los pacientes con disminución de al menos 1 log₁₀ en RNA VHC en la semana 4

** Genotipo, Información en relación a: biopsia (grado de inflamación, estadio de fibrosis), fibroscan, puntuación Child-Pugh, tratamientos previos, categorización de respuesta a tratamientos previos y descompensaciones previas.

***Evaluación de descompensaciones hepáticas y eventos relacionados con la infección VIH.

****Incluir TODOS los tratamientos concomitantes, con especial atención al uso de factores estimulantes de la eritropoyesis y la terapia antiretroviral



ANEXO 2. FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE RA GRAVE



I. INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

FECHA DE NACIMIENTO			EDAD	SEXO	PESO	FECHA INICIO REACCIÓN		
DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		DÍA	MES	AÑO
DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio y la fecha de finalización, si procede)					CRITERIOS DE GRAVEDAD/DESENLACE			
					<p>Gravedad</p> <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE			
					<p>Desenlace</p> <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA RA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN SIN SECUELAS <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN CON SECUELAS <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO			

II. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

MEDICAMENTO SOSPECHOSO	DOSIS DIARIA	VIA	INDICACIÓN TERAPÉUTICA	FECHA		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
				INICIO	FIN	
¿Remitió la reacción al suspender el tratamiento?		¿Remitió la reacción al reducir la dosis?		¿Reapareció la reacción al administrar de nuevo la medicación?		
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el/los medicamentos sospechosos)	DOSIS DIARIA	VIA	FECHA		MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
			INICIO	FIN	
DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos etc)					

IV. PROFESIONAL QUE NOTIFICA

NOMBRE	APELLIDO 1	APELLIDO 2
HOSPITAL, LOCALIDAD	SERVICIO	TEL. DE CONTACTO

Se adjunta informe clínico complementario

Fecha: _____

Firma: _____



ANEXO 3. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL EXANTEMA

El manejo y tratamiento de las lesiones/ erupciones cutáneas debe llevarse a cabo en base a la práctica clínica habitual, adicionalmente se recomiendan los siguientes procedimientos para la evaluación y manejo de las mismas:

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:

- 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.
- 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 liquen 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.
- 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.
- Grado 4, potencialmente mortal: Diagnóstico de erupción ampollosa generalizada, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis 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 de las concentraciones del RNA 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 periodos breves, p. ej., un máximo de 2 semanas de uso continuo o regular y limitado al uso sobre el 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 peg-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 peg-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 interrumpirá también el uso de RBV. La interrupción de la administración de RBV podrá realizarse antes si el exantema empeora. La administración de peg-IFN alfa podrá mantenerse, a menos que también esté médicamente indicada su interrupción.

Se podrán interrumpir los tres fármacos simultáneamente si está clínicamente indicado. En todo caso, los pacientes 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 peg-IFN alfa o RBV por un exantema, podrá reanudarse si éste mejora en los 14 días siguientes a la interrupción del medicamento respectivo. 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 SSJ y NET, interrumpirán todo el tratamiento de manera inmediata y definitiva.

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 PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO

El tratamiento de la anemia debe llevarse a cabo según la práctica clínica.

Los cambios en la dosis de ribavirina deben hacerse basándose en las recomendaciones de la ficha técnica del producto. 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.

El uso de AES (agentes estimulantes de la eritropoyesis), se llevará a cabo en base a la práctica clínica habitual de cada Unidad; no obstante deben tenerse en cuenta las advertencias específicas sobre el riesgo de aplasia eritrocítica pura mediada por los anticuerpos anti-eritropoyetina, eventos trombóticos y la proliferación tumoral, de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.



ANEXO 4. PROTOCOLO ESPECÍFICO DE MONITORIZACIÓN Y DOSIFICACIÓN DE CSA O TAC DURANTE Y TRAS EL TRATAMIENTO CON IP.

Actualmente están en marcha diferentes estudios con el objetivo de evaluar las posibles interacciones entre fármacos inmunosupresores y telaprevir ó boceprevir. El protocolo relacionado con la monitorización y dosificación de fármacos inmunosupresores (esquema de administración y cambio de dosis) se propondrá en cuando se dispongan de los datos de estos estudios.



ANEXO 5. 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

M^a 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

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

Unidad de Procedimientos Centralizados
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)