



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B Y RECURRENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

**(Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en
Farmacovigilancia Europeo-PRAC¹)**

Fecha de publicación: 5 de diciembre de 2016

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD
Referencia: MUH (FV), 17/2016

Tras la revisión de la información disponible sobre la asociación del uso de antivirales de acción directa (AAD) con los riesgos de reactivación de hepatitis B y carcinoma hepatocelular, la AEMPS recomienda:

- Realizar serología frente a VHB antes del inicio del tratamiento con AAD en todos los pacientes candidatos a este tratamiento, así como en los actualmente en tratamiento. El seguimiento y tratamiento de los pacientes coinfectados con VHB y VHC deberá realizarse según las guías de práctica clínica actuales.***
- Los pacientes sin carcinoma hepatocelular previo, con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, con respuesta viral sostenida tras tratamiento antiviral, deben continuar siendo monitorizados ecográficamente cada 6 meses para vigilar la aparición de carcinoma hepatocelular, de acuerdo a las guías de práctica clínica.***
- 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.***



El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) ha finalizado la evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis B y de la aparición de recurrencia de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes tratados con antivirales de acción directa (AAD)² para la hepatitis C.

Esta revisión se inició con motivo de casos de reactivación de hepatitis B recibidos por notificación espontánea y publicados en la literatura, así como por los resultados de un estudio(1) sobre recurrencia de CHC en pacientes tratados con AAD. Se han evaluado los datos de ensayos clínicos, de la literatura médica y de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, así como la información proporcionada por un grupo de expertos.

Reactivación de hepatitis B

Teniendo en cuenta la mayor actividad de los AAD frente al virus de la hepatitis C (VHC) y su falta de actividad frente al VHB, el riesgo de reactivación del VHB puede ser mayor con éstos que los tratamientos disponibles previamente basados en interferón.

La información sobre reactivación de VHB procedente de ensayos clínicos con AAD es muy limitada dado que la presencia de hepatitis B se consideró un criterio de exclusión en los ensayos clínicos realizados previamente a la autorización de estos medicamentos, por lo que la serología o detección de DNA del VHB no se llevó a cabo de forma sistemática. Por lo tanto, los datos disponibles se basan en la experiencia poscomercialización.

Aunque se han descrito en la literatura algunos casos graves e incluso mortales, la información disponible indica que la reactivación de la replicación del VHB puede ser moderada y sin consecuencias clínicas. Actualmente no se puede establecer la influencia del tipo de hepatitis C (genotipo, carga viral y estado histopatológico) sobre este riesgo. No obstante, se puede asumir que aquellos pacientes con enfermedad hepática más avanzada pueden tener más probabilidad de complicaciones clínicas.

Los datos disponibles muestran que la reactivación del VHB puede ocurrir en el contexto de cualquier tratamiento con AAD si el paciente está coinfectado con el VHB y VHC, aunque puede presentarse fundamentalmente en pacientes con antígeno de superficie detectable (HBsAg) y replicación viral detectada mediante el nivel de DNA del VHB. No obstante puede ocurrir también en pacientes con HBsAg negativo pero



con anticuerpo antinuclear (HBc-Ac) positivo, de los cuales una pequeña proporción puede presentar replicación viral variable.

En general, en los casos notificados de reactivación del VHB, ésta ocurrió poco después de iniciarse el tratamiento con AAD, en relación con la rápida reducción de la carga viral del VHC característica del tratamiento con AAD.

El PRAC ha concluido que existen suficientes evidencias sobre el riesgo de reactivación del VHB en pacientes coinfectados, tratados con AAD. Por lo tanto, estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados, recomendando la realización de cribado de VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con AAD. Aquellos pacientes coinfectados con VHB y VHC deben ser monitorizados y tratados de acuerdo a las guías de práctica clínica actuales⁽²⁾.

Carcinoma Hepatocelular

En cuanto al carcinoma hepatocelular, la necesidad de esta revisión surgió a partir de la publicación de un estudio⁽¹⁾ realizado en unidades de hepatología de 4 hospitales españoles en pacientes con hepatitis C crónica que habían sido ya diagnosticados y tratados de un CHC, sin evidencias ecográficas de presencia de tumor, y que recibieron posteriormente tratamiento antiviral. El estudio sugiere una incidencia de recurrencias tempranas de CHC más elevada de lo esperable en estos pacientes y llama la atención sobre la necesidad de obtener más datos sobre esta señal de farmacovigilancia. La hipótesis postulada por los autores es que la rápida reducción de la carga viral del VHC que se consigue con el tratamiento antiviral pudiera reducir determinadas respuestas inflamatorias en el organismo, lo que resultaría en una supresión de la respuesta inmune, favoreciendo así el crecimiento de clones tumorales. Algunos estudios posteriores han obtenido resultados similares⁽³⁾ mientras que otros no apoyan estos hallazgos⁽⁴⁾.

Tanto los ensayos clínicos como los datos de estudios que han registrado el uso de estos medicamentos en práctica clínica, no proporcionan información suficiente para confirmar o descartar la señal, ya que los pacientes con antecedentes de CHC fueron excluidos en casi la totalidad de los ensayos clínicos realizados.

Como consecuencia el PRAC ha concluido que son necesarios nuevos estudios para analizar el impacto del tratamiento con antivirales directos sobre la recurrencia de CHC, que deberán ser requeridos a los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de estos medicamentos. Además, y puesto que se carece también de datos sólidos sobre el impacto



del tratamiento con antivirales directos sobre la incidencia y el patrón de aparición de CHC en pacientes cirróticos sin cáncer previo, se considera importante realizar un estudio prospectivo en estos pacientes.

La relevancia de dilucidar esta cuestión viene determinada por el importante impacto que la aparición de un CHC tiene en estos pacientes. De hecho, aunque el objetivo inmediato del tratamiento con antivirales es conseguir la erradicación del virus C, el objetivo a largo plazo del tratamiento es reducir las complicaciones de la enfermedad, entre las que se encuentran, además de la progresión a cirrosis descompensada y otras, la aparición de hepatocarcinoma.

Recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

- **En relación con la reactivación del VHB**
 - **Realizar serología frente a VHB antes de iniciarse el tratamiento con AAD en todos los pacientes candidatos a este tratamiento.**
 - **En pacientes actualmente en tratamiento con AAD debe realizarse también el cribado de VHB.**
 - **En aquellos pacientes coinfectados con VHB y VHC seguir las pautas y recomendaciones de las guías de práctica clínica.**
- **En relación con el carcinoma hepatocelular**

En tanto en cuanto no se disponga de nuevos estudios que permitan valorar el impacto del tratamiento con AAD sobre el riesgo de CHC, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- **Los pacientes sin hepatocarcinoma previo, con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, con respuesta viral sostenida tras tratamiento antiviral con AAD, deben continuar siendo monitorizados ecográficamente cada 6 meses para vigilar la aparición de CHC, tal como recomienda la EASL (*European Association for the Study of the Liver*)(²) .**
- **Como medidas de precaución, en los pacientes infectados por VHC con CHC que hayan alcanzado respuesta radiológica completa y sean candidatos a tratamiento con AAD para conseguir la erradicación del VHC, debe considerarse individualmente el**



beneficio frente a los riesgos potenciales, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al [Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente](#) del Sistema Español de Farmacovigilancia, preferiblemente a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es

Referencias

1. Reig, M., Mariño, Z., Perelló, C., et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution, Journal of Hepatology (2016), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.008>
2. European Association for Study of the Liver (EASL) [clinical guidelines](#). Disponibles en: www.easl.eu
3. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. J Hepatol 2016. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.015.
4. Pol S. Lack of evidence of an effect of Direct Acting Antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2016, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.045>

¹Estas recomendaciones, deberán ser valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS emitirá una nueva nota informativa, en caso de que dicha Decisión difiera sustancialmente de las recomendaciones que acaban de exponerse.

² Esta revisión se ha llevado a cabo sobre los datos disponibles de los siguientes AAD: Daklinza (daclatasvir), Exviera (dasabuvir), Harvoni (sofosbuvir / ledipasvir), Olysio (simeprevir), Sovaldi (sofosbuvir) and Viekirax (ombitasvir / paritaprevir / ritonavir). Después de iniciarse esta revisión se han autorizado otros dos AAD: Eplclusa (sofosbuvir / velpatasvir) y Zepatier (elbasvir / grazoprevir).