



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Eficacia y seguridad de los nuevos
antivirales de acción directa en pacientes
con Hepatitis C crónica. Experiencia en
un Hospital Comarcal de 2º nivel.**

Alumno: ISABEL SUSANA ROBLES GARCÍA

Tutor: ROSA FUSTER RUÍZ DE APODACA

Curso: 2015-2016



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



Tutor: ROSA FUSTER RUÍZ DE APODACA

FIRMA

29022057-J

Alumno: ISABEL SUSANA ROBLES GARCÍA

FIRMA

NIF: 24224567R.

Curso: 2015-2016

RESUMEN

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS: El tratamiento de la Hepatitis C mediante la combinación de interferón pegilado-alfa y ribavirina se asocia a un gran número de efectos adversos que limitan su efectividad en la práctica clínica. El uso de los nuevos antivirales de acción directa de segunda generación conlleva tasas superiores de RVS, una menor frecuencia de efectos adversos y un coste global mayor en la terapia. El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia de los nuevos antivirales directos de segunda generación en pacientes naïve y en pacientes con fracaso previo a interferón, así como el perfil de seguridad y los costes asociados.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo de la totalidad de pacientes que recibieron tratamiento con combinaciones de Sofosbuvir (SOF), Simeprevir (SIM), Daclatasvir (DTV) y Ledipasvir (LDV) asociados o no a Ribavirina (RBV), atendidos en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital Comarcal del Noroeste del Servicio Murciano de Salud. Se analizaron variables de eficacia como la respuesta viral al final del tratamiento y la respuesta viral sostenida. También se recogieron los efectos adversos graves y el coste de los tratamientos.

RESULTADOS: Se analiza a una población total de 24 pacientes (SOF/DTV=6; SOF/DTV/RBV=1; SOF/SIM=5; SOF/LDV=10; SOF/RBV=2), 45,8% eran pacientes naïve y 29,2% presentaban fibrosis F4. Solo se dispone de datos de RVS en 8 de los 24 pacientes, 4 con esquema de tratamiento de 12 semanas y 4 con esquema de 24 semanas. En todos ellos la carga viral fue indetectable. Se notificaron dos reacciones adversas de tipo cutáneo en dos pacientes tratados con la combinación SOF/SIM, una de ellas obligó a suspender el tratamiento. En cuanto al coste de los tratamientos está sometido a continuos cambios por los acuerdos de techo de gasto con el Ministerio de Sanidad. No obstante, durante el periodo de estudio el esquema de tratamiento con menor coste fue la combinación SOF/LDV.

CONCLUSIÓN: La introducción de las combinaciones de AAD parece tener una alta tasa de eficacia y un buen perfil de seguridad aunque suponen un elevado coste económico.

Palabras clave: Hepatitis C, genotipo, antivirales, respuesta viral sostenida, sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir, ledipasvir.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Hepatitis C treatment with pegylated alpha interferon and ribavirin is associated with a number of adverse effects that limit their effectiveness in clinical practice. The use of new direct acting antivirals (AAD) second generation entails higher SVR rates, a lower incidence of adverse effects and greater overall cost in therapy. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of new direct antivirals second generation in naïve patients and patients with prior interferon failure, as well as the safety profile and the associated costs.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective observational study of all patients treated with combinations of sofosbuvir (SOF), Simeprevir (SIM), Daclatasvir (DTV) and ledipasvir (LDV) associated or not with Ribavirin was performed (RBV) at the Outpatient Unit of the Pharmacy Service Northwest Regional Hospital Murcia's Health Service. Efficacy variables were analyzed as viral response at end of treatment and SVR. Serious adverse effects and cost of treatment were also collected.

RESULTS: A total population of 24 patients (; SOF / DTV / RBV = 1; SOF / SIM = 5; SOF / LDV = 10; SOF / DTV = 6 SOF / RBV = 2) is analyzed, 45.8% were naïve patients and 29.2% had fibrosis F4. Only data available SVR in 8 of the 24 patients, 4 with treatment schedule of 12 weeks and 4 with scheme 24 weeks. In the entire viral load it was undetectable. Two types of skin adverse reactions were reported in two patients treated with SOF / SIM combination, one of them forced to stop treatment. As for the cost of treatment it is subject to constant changes by spending ceiling agreements with the Ministry of Health. However, during the study period, the treatment regimen with lower cost was the SOF / LDV combination.

CONCLUSION: The introduction of combinations of AAD seems to have a high rate of efficacy and a good safety profile but with a higher cost.

Key Words: Hepatitis C, Genotype, Antiviral agents, Sustained Virologic Response, Sofosbuvir, Daclatasvir, Simeprevir, Ledipasvir.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 7 |
| 1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS C..... | 8 |
| 1.2. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS..... | 8 |
| 1.3. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN..... | 8 |
| 1.4. DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS C..... | 9 |
| 1.5. PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO..... | 10 |
| 1.6. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO..... | 12 |
| 1.7. EFECTOS ADVERSOS DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD) | 17 |
| 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | 18 |
| 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 19 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS | 20 |
| 4.1. TIPO DE DISEÑO DEL ESTUDIO | 20 |
| 4.2. SUJETOS DEL ESTUDIO..... | 20 |
| 4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO | 21 |
| 4.4. RECOGIDA DE DATOS Y PLAN DE TRABAJO | 24 |
| 4.5. HERRAMIENTAS..... | 25 |
| 5. ASPECTOS ÉTICOS | 25 |
| 6. RESULTADOS | 26 |
| 6.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES..... | 26 |
| 6.2. RESPUESTA VIRAL | 31 |
| 6.3. EFECTOS ADVERSOS Y COMORBILIDADES..... | 32 |
| 6.4. COSTE..... | 33 |
| 7. DISCUSIÓN | 34 |
| 8. CONCLUSIONES | 35 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA | 36 |
| 10. ANEXOS | 42 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAD: Antiviral de Acción Directa

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

ALT: alanina aminotransferasa

ARN: ácido desoxirribonucleico

Anti-HCV: Anticuerpo contra el virus de hepatitis C

BOC: Boceprevir

CV: Carga viral

DCV: Daclatasvir

DE: Desviación estándar

EA: Efecto Adverso

EC: Ensayo clínico

EECC: Ensayos clínicos

GEHEP: Grupo de Estudio de Hepatitis

GPC: Guía de Práctica Clínica

GPT: alanina aminotransferasa

Hb: Hemoglobina

Hto: Hematocrito

INF: Interferon

LDV: Ledipasvir

IP: Inhibidores de proteasa

OMS: Organización Mundial de la Salud

PegINF: interferón pegilado

PCR: proteína C reactiva

RBV: Ribavirina

RVS: Respuesta virológica sostenida

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SIM: Simeprevir

SOF: Sofosbuvir

TVR: Telaprevir

UDPE: Unidad de dispensación a pacientes externos

VHC: Virus de Hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS C

Según la OMS, más de 185 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC), de las que cada año mueren 350.000. Se prevé que un tercio de las personas cuya infección pasa a ser crónica acabarán sufriendo cirrosis o carcinoma hepatocelular.¹ Además, los expertos apuntan que hasta un 70% de los afectados desconoce su enfermedad.

En Europa se estima que el número de personas infectadas supera los 20 millones, registrándose con mayor frecuencia en hombres que en mujeres y en el rango de edad entre 24 y 44 años.^{2,3} Los centros de control y prevención de enfermedades recomiendan realizar test de cribado de la enfermedad a todos los adultos nacidos entre 1950-1975, donde se encuentra la cohorte de pacientes con mayor prevalencia.⁴ En España los datos disponibles de publicaciones recientes muestran cifras de prevalencia de anticuerpos en adultos del **1,7%** (0,4-2,6%), una prevalencia de viremia en adultos del **1,2%** (0,3-1,8%), lo que equivaldría en valores absolutos a un total de 688.000 adultos con anticuerpos y 472.000 adultos con viremia. En España aún no se hace cribado de la enfermedad y los datos de personas diagnosticadas hablan de cifras de 144.300.³

La distribución en España de los casos por genotipos más frecuentes se muestra en la Tabla 1.

| TABLA 1. ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE VHC EN LA POBLACIÓN ADULTA ESPAÑOLA Y GENOTIPOS MÁS FRECUENTES ⁵ | |
|--|--|
| Prevalencia Ac anti VHC | 1,7% |
| Población adulta con Ac anti VHC | 688.000 |
| Prevalencia de viremia en adultos | 1,2% |
| Población adulta con viremia | 472.000 |
| Genotipos Tipo y frecuencia (GEHEP study) | 1a: 27%, 1b: 35,9% 2: 2,7% 3: 16,5% 4: 11,9% 6 y 7: 0,1% |

Según un estudio presentado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), realizado a partir de los datos de más de 15.000 pacientes con infección crónica, alrededor del 70% de los pacientes con VHC en España está infectado por genotipo 1, con predominio del subtipo 1b sobre el 1a, seguido por el

genotipo 3 (16%), el más difícil de tratar en estos momentos, el genotipo 4 (12%), y el genotipo 2 (2,7%). El resto de genotipos fueron muy poco prevalentes.⁵

1.2. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

El virus de la hepatitis C es un virus ARN perteneciente a la familia *Flaviviridae* y al género *Hepacivirus*, que solo infecta a los humanos y a los chimpancés. Presenta tropismo por las células hepáticas, así como por células dendríticas y linfocitos T y B. Mediante endocitosis el VHC entra en el hepatocito y en el citosol libera el ARN, que cuando se traduce da lugar a un solo polipéptido de aproximadamente 3.000 aminoácidos. Su escisión da lugar a 10 proteínas virales, tres proteínas estructurales (core, E1, E2) y siete proteínas no estructurales o NS (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) (Figuras 1 y 2). La NS5B es una ARN polimerasa. Es la responsable de la replicación del virus. Es importante reseñar el papel de NS3 y, sobre todo, NS5, ambas implicadas en los fenómenos de variabilidad y resistencia al tratamiento.⁶

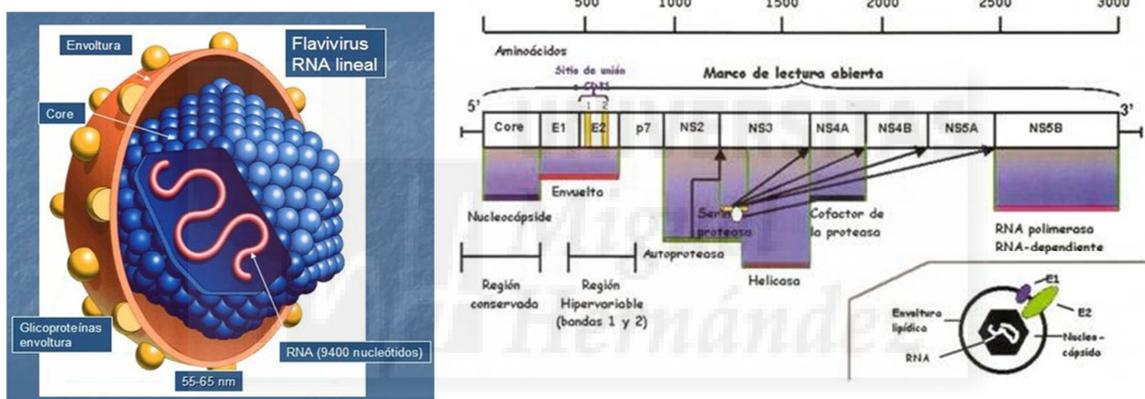


Figura 1. Estructura del virus de Hepatitis C; Figura 2. Estructura del genoma del virus de Hepatitis C
 Imágenes obtenidas de
<http://www.medwave.cl/medios/2007/nayo/CursoAvancesGastro/MuozFigura1.jpg>
http://i2.wp.com/epidemiologiamolecular.com/wp-content/uploads/2012/12/clip_image002.jpg

El VHC presenta una gran heterogeneidad genética que puede ser intragenoma, dando lugar a las cuasi especies víricas, e intergenómica, que da lugar a los genotipos y subtipos. Se conocen 7 genotipos y al menos 67 subtipos distintos.⁷

Presenta además una cinética de replicación viral superior incluso a la del VIH.

1.3. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN

El VHC es responsable del 10% de los casos de hepatitis aguda. Esta patología no suele ser grave y sólo un 15% de los pacientes presentará síntomas inespecíficos, como astenia, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, dolores articulares y orina oscura; el signo más específico del proceso desarrollado por la mayoría de los pacientes es la ictericia. El VHC en esta fase puede eliminarse espontáneamente. La progresión a hepatitis crónica, se produce en un 75% de los casos. Se define como la persistencia del

ARN del VHC, que se prolonga más de 6 meses desde la exposición al virus. El genotipo de la IL28B es el principal responsable de este proceso. Éste se asocia a una hepatitis crónica en grado variable, que muestra distintos porcentajes de progresión a cirrosis (entre el 10% y el 20% de los pacientes desarrollaran cirrosis cuando han transcurrido unos 20-30 años de enfermedad), insuficiencia hepática y hepatocarcinoma en el transcurso de los años. Existen distintos factores capaces de acelerar el proceso fibrótico: sexo masculino, edad avanzada en el momento de la infección, consumo de alcohol y tabaco, inmunosupresión, obesidad o la esteatosis, factores genéticos, coinfección con hepatitis B o con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2.^{8,9,10}

1.4. DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS C Y DEL GRADO DE FIBROSIS

Diagnóstico serológico

La detección de anticuerpos frente al VHC mediante un test serológico (inmunoanálisis) supone el primer paso en el diagnóstico de la infección. En caso de que este resulte positivo, puede indicar tanto la existencia de una infección por VHC activa, aguda o crónica, como una infección pasada ya resuelta. También puede tratarse de un falso positivo (en casos dudosos, confirmación por inmunoblotting).¹¹

En la gran mayoría de los casos, los pacientes con hepatitis aguda de reciente aparición o en pacientes inmunodeprimidos estas detecciones pueden ser falsamente negativas, por lo que la detección del ARN viral (PCR) puede ser de mucha ayuda. No todos los pacientes en fase aguda tendrán anticuerpos contra el virus, pero la sospecha clínica junto con síntomas y signos de hepatitis aguda, como el aumento de la alanina aminotransferasa (ALT o GPT) diez veces por encima de su valor normal o la ictericia en ausencia de enfermedad hepática conocida, deben ponernos bajo la sospecha.

La fase crónica de la enfermedad es determinada por anticuerpos anti-VHC y la detección de ARN viral, con la coexistencia de signos histológicos de hepatopatía crónica. La cuantificación del virus (determinación de la carga viral) es fundamental para evaluar la evolución de la infección y la respuesta al tratamiento.

Aunque menos utilizada que la PCR, otra técnica directa que posibilita la demostración de la viremia es la detección de antígenos virales (antígeno del core).

El ARN viral también debería determinarse en personas con serología negativa e inmunocomprometidas, como puede ser el caso de personas en hemodiálisis, y en personas expuestas al VHC en los últimos seis meses, porque podrían estar en periodo ventana y resultar negativa la detección de anticuerpos.¹² Antes de iniciar el tratamiento

es necesario realizar una determinación cuantitativa del ARN para conocer la viremia basal, un marcador crucial para el seguimiento de la eficacia del tratamiento.

Determinación del genotipo

Esta técnica es necesaria para la evaluación del paciente, la realización del pronóstico y para decidir el tratamiento. Pueden utilizarse distintos métodos, la mayoría de los cuales detecta correctamente los 6 genotipos principales (1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6) aunque algunos no identifican el subtipo en un 10-25% de los casos.

Polimorfismos

Actualmente pueden utilizarse algunos marcadores para predecir, tanto la evolución de la infección, como la eficacia del tratamiento. Son los denominados *polimorfismos del gen de la interleuquina IL28B*. Los pacientes con ciertos genotipos considerados favorables (CC y TT) responderían mejor al tratamiento, teniendo además menor probabilidad de cronificación y mayor probabilidad de aclaramiento viral espontáneo.

Diagnóstico del daño hepático

Una vez diagnosticada la hepatitis C crónica deberá evaluarse la gravedad del daño hepático, un factor clave para establecer la estrategia terapéutica y el seguimiento de los pacientes. La biopsia hepática puede proporcionar información semicuantitativa sobre la cuantía y el patrón de distribución del colágeno en el hígado. La cuantía de colágeno hepático suele clasificarse utilizando la escala de fibrosis METAVIR que comprende 5 estadios: F0 para ausencia de fibrosis; F1 fibrosis portal; F2 fibrosis peri portal; F3 cuando se forman puentes de fibrosis entre espacios porta, y F4 cirrosis.¹³

La determinación del grado de fibrosis puede hacerse mediante procedimientos invasivos (biopsia hepática, medición del gradiente de presión venosa hepática y endoscopia) y no invasivos (evaluación clínica, marcadores séricos, métodos radiológicos clásicos y métodos elastográficos). Todos ellos presentan una aceptable precisión diagnóstica.

1.5. PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El éxito del tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa se define mediante la evaluación de la respuesta viral sostenida (RVS) a las 12 semanas tras la finalización del mismo, aunque parece razonable una segunda confirmación a los 6 ó 12 meses de interrumpir el tratamiento. Alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS) conlleva una regresión en el estado de la fibrosis y de la cirrosis que se asocia a una reducción en la tasas de descompensación hepática, una reducción del riesgo de aparición de carcinoma hepatocelular (CHC) y a una reducción de la mortalidad asociada a patologías hepáticas. Además, la consecución de RVS se asocia con una reducción de la tasa de mortalidad

por cualquier causa superior al 50% con un aumento en la esperanza de vida y en los años de vida ajustados por calidad.

La capacidad para predecir los resultados del tratamiento es importante en el manejo de la hepatitis crónica. El genotipo del VHC está bien establecido como predictor de la respuesta al tratamiento. Otros factores del huésped y virales que han sido identificados como factores predictivos de una pobre respuesta a la terapia son: los altos niveles de ARN del VHC, la fibrosis hepática avanzada, la edad, la obesidad y la raza negra.¹⁴

- **GRADO DE FIBROSIS.** La presencia de un alto grado de fibrosis constituye una de las principales variables asociadas con menores tasas de RVS.
- **GENOTIPO Y SUBTIPO VIRAL.** El genotipo viral tiene un papel fundamental en la predicción de la respuesta a la terapia, pronóstico de la enfermedad, tipo de tratamiento y la duración del mismo. En concreto, los genotipos 1 y 4 se han asociado a elevadas tasas de ausencia de respuesta al tratamiento, mientras que los genotipos 2 y 3 se relacionan con mayores tasas de RVS.^{15,16} En cuanto al subtipo viral, el subtipo 1a presenta una mayor probabilidad de desarrollo de resistencias a los fármacos. El subtipo 1b, el más prevalente en España, se ha identificado como un factor predictivo de RVS, sin embargo también se ha asociado a un mayor riesgo de padecer carcinoma hepatocelular.^{17,18}
- **POLIMORFISMO IL28B.** Se han identificado 3 polimorfismos (CC, CT y TT) en el cromosoma 19 en la región que codifica a la IL28B. El polimorfismo IL-28B rs12979860 CC, que se encuentra más frecuentemente en enfermos de raza blanca y asiática, es uno de los factores más relevantes para predecir RVS antes de iniciar el tratamiento, en pacientes genotipo 1. Por otro lado, el polimorfismo IL28B TT es el que presenta un peor pronóstico.^{19,20}
- **CARGA VIRAL Y CINÉTICA VIRAL.** La determinación de la cinética viral durante el tratamiento permite de forma precoz establecer las reglas de parada de la terapia, cuando puede predecirse que va a ser ineficaz. Uno de los factores con más peso a la hora de predecir una RVS es la presencia de respuesta viral rápida (RVR) o ARN indetectable a las 4 semanas del tratamiento.
- **RESPUESTA PREVIA A OTROS TRATAMIENTOS.** Los diferentes tipos de respuesta a un ciclo previo de terapia antiviral son el principal factor predictivo de respuesta frente a una nueva pauta de tratamiento. En los pacientes naïve, que no han recibido un tratamiento previo, se desconoce cómo será su respuesta al tratamiento, pero a priori se sabe que no presentarán resistencias creadas por la

administración de terapias frente al virus de la Hepatitis C. En los pacientes con ausencia de respuesta al tratamiento previo con IFN-PEG y RBV, los principales factores predictores de RVS son el tipo de respuesta al tratamiento previo, el grado de fibrosis y la respuesta viral rápida (RVR) durante el tratamiento. Tres categorías han sido definidas para aquellos pacientes que han sido tratados por su hepatitis crónica C, pero que no han tenido éxito.

- Respondedores nulos los pacientes cuyo nivel de HCV RNA disminuyó menos de 2 log IU/ ml a la semana 12 de tratamiento;
- Respondedores parciales, aquellos pacientes cuyo nivel de HCV RNA disminuyó más de 2 log IU/ml, en la semana 12, pero es aun detectable en la semana 24 de tratamiento;
- Pacientes con recaída, aquellos cuyo HCV RNA ha sido indetectable durante el tratamiento, pero que reaparece una vez que este ha finalizado.

1.6. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Los grupos de pacientes altamente prioritarios para el tratamiento con agentes antivirales orales de acción directa (AAD) incluyen:

- Fibrosis hepática avanzada (F3/F4) independientemente de la existencia o no de complicaciones previas de la hepatopatía.
- Lista de espera de trasplante hepático y no hepático, independientemente del estadio de fibrosis hepática.
- Trasplantados hepáticos con recidiva de la infección en el injerto hepático, independientemente de la existencia o no de complicaciones y del estadio de fibrosis.
- No respondedores a triple terapia con inhibidores de la proteasa (IP) de primera generación, independientemente del estadio de fibrosis hepática.
- Trasplantados no hepáticos con hepatitis C, independientemente del estadio de fibrosis hepática.
- Pacientes con manifestaciones extra hepáticas clínicamente relevantes del VHC independientemente del estadio de fibrosis hepática.

En pacientes con grado de fibrosis F0-F1, el tratamiento se puede diferir. Se debe monitorizar el paciente y considerar su tratamiento si se producen cambios en la progresión de la enfermedad. Para los siguientes grupos de pacientes sí se debe iniciar tratamiento:

- Pacientes con alta carga viral y alto nivel de contagio en función de situación social/profesional

- Mujeres jóvenes con deseos de procrear

Hasta el año 2011, la terapia estándar y única disponible consistía en la biterapia de Interferón pegilado (PegINF) alfa-2 junto con Ribavirina (RBV) durante 24-48 semanas. El problema es que sólo el 50% de los infectados con genotipo 1 alcanzaban respuesta viral sostenida (RVS) y presentaba una tasa elevada de efectos adversos. En el año 2011 aparecieron los primeros inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, el Boceprevir (BOC) y Telaprevir (TVR). Aprobados para ser usados en pacientes infectados con genotipo 1, tanto *naïve* (no tratados previamente) como tratados previamente. Se trata de una “triple terapia” que combina PegIFN, RBV y uno de los fármacos anteriores. Con esta terapia la tasa de RVS crece hasta el 73%. El inconveniente de este tratamiento es el aumento de efectos secundarios y la complejidad del régimen terapéutico. En el 2014 se aprobaron 2 nuevos fármacos, el Sofosbuvir (SOF) y Simeprevir (SMV). El SMV es un inhibidor de la proteasa de serina NS3/4A aprobado por la AEMPS en Marzo de 2014 y comercializado el 1 de agosto de 2014. Por otro lado el SOF es un inhibidor de NS5B, aprobado por la AEMPS para un uso compasivo en Enero de 2014 y financiado en España a partir del 1 Octubre de 2014 por el SNS. En el año 2015 se autorizaron por la AEMPS el Daclatasvir (DCV) que es un inhibidor de proteína NS5A activo frente a genotipos 1, 2, 3 y 4, Ledipasvir (LDV) en combinación con sofosbuvir para genotipos 1, 3 y 4.

Por último, combinaciones de regímenes basados en SOF con otros antivirales de acción directa (simeprevir, daclatasvir, ledipasvir – coformulado a dosis fija en un único comprimido con SOF) así como la recientemente comercializada combinación de otros AAD como ombitasvir, paritaprevir y ritonavir con o sin dasabuvir, han supuesto por primera vez, la posibilidad de utilizar combinaciones orales prescindiendo, en muchos casos, del uso de RBV, responsable de gran parte de los efectos adversos del tratamiento de la infección por VHC.

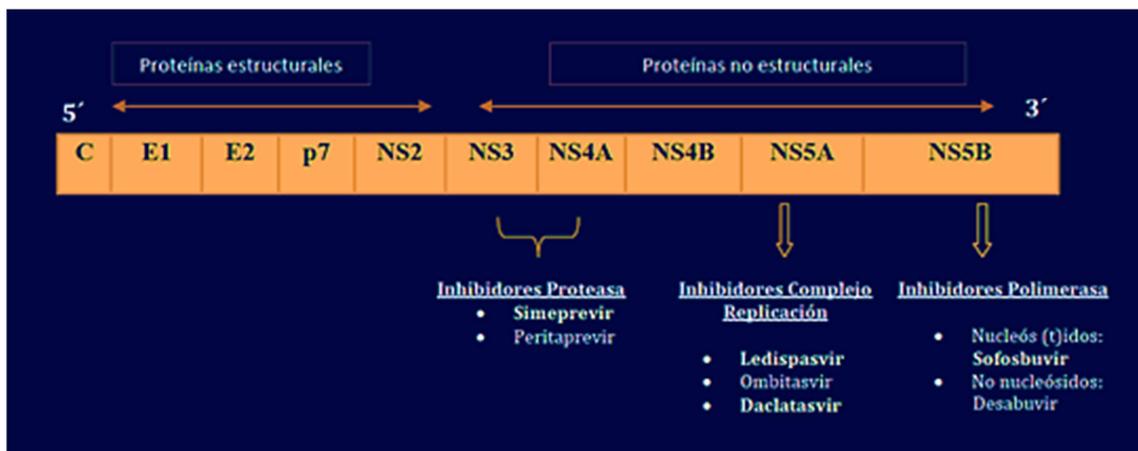


Figura 3. Proteínas víricas y dianas farmacológicas²¹

Estos nuevos fármacos pretenden mejorar la tasa de RVS en aquellos pacientes que han obtenido resultados desfavorables con el tratamiento o bien recurrir a terapias libres de interferón (IFN) que tienen elevada toxicidad y en determinados casos está contraindicado su uso y de esta forma recurrir a tratamientos mejor tolerados.

Pautas de tratamiento según genotipo:

Nos centraremos en aquellas pautas de tratamiento que se utilizan en nuestro hospital y que incluyen alguno de los siguientes principios activos o combinaciones de éstos: sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir y ledipasvir, asociados o no a ribavirina. Todas las pautas utilizadas son pautas libres de IFN.

Se pueden utilizar diferentes combinaciones, dependiendo del genotipo, durante 12 ó 24 semanas:

- a) Sofosbuvir + RBV: Se utiliza en los genotipos 2 y 3.
- b) Sofosbuvir/ledipasvir: Se utiliza en los genotipos 1, 4,5 y 6.
- c) Sofosbuvir + simeprevir: Se utiliza en los genotipos 1 y 4.
- d) Sofosbuvir + daclatasvir: Se puede utilizar en todos los genotipos

Estudios relevantes de las distintas combinaciones según genotipo:

A continuación describimos algunos de los ensayos más relevantes de las combinaciones de fármacos incluidas en el estudio en función del genotipo.

I. Genotipo 1

■ Sofosbuvir + Simeprevir

Estudio COSMOS: se analizó la eficacia y seguridad de Sofosbuvir (SOF) y Simeprevir (SIM), con y sin Ribavirina (RBV), durante 12 o 24 semanas.²² Sobre un total de 80 pacientes naïve, las tasas de RVS fueron del 95%, independientemente de la duración del tratamiento y de la utilización de RBV. En pacientes con fibrosis leve o moderada

(F0-F2) y respuesta previa nula a Peg-Interferón+Ribavirina (PR), 12 semanas de SOF+SIM alcanzaron RVS del 95%, independientemente de la utilización de RBV. Los resultados en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F3 y F4) fueron similares. Globalmente, sin embargo, el número de pacientes incluidos en este estudio es pequeño. En el estudio OPTIMIST-1, 310 pacientes infectados por Genotipo 1 y sin cirrosis (70% naïve) fueron tratados con SOF+SIM durante 12 u 8 semanas. La RVS fue del 97% en el brazo de 12 semanas y del 83-85% en el brazo de 8 semanas sugiriendo que la duración mínima debía ser de 12 semanas.²³

En el estudio OPTIMIST-2, 103 pacientes con cirrosis (49% naïve y 70% Genotipo 1a) recibieron SOF+SIM durante 12 semanas. La RVS fue del 88% en pacientes naïve y del 79% en pacientes con fallo previo a PR. La tasa de RVS inferior al 90% hace que esta combinación no sea recomendada en pacientes con Genotipo 1a ni en pacientes con cirrosis.²⁴

■ Sofosbuvir + Ribavirina

El estudio **QUANTUM** en Fase IIb se realizó en 235 pacientes naïve. Se realizó una cohorte de 25 pacientes con tratamiento SOF/RBV durante 12 semanas y otra de 25 pacientes durante 24 semanas. La tasa RVS durante 12 semanas fue del 56%, y del 52% con una duración de 24 semanas. Además con el retratamiento otras 24 semanas más se obtuvo tasa de RVS del 70%.²⁵

■ Sofosbuvir/Ledipasvir

La eficacia y seguridad clínica de la combinación de SOF/LDV se evaluó en 3 ensayos clínicos, llamados ION-1, ION-2 e ION-3. Son estudios abiertos, de fase III en los que se disponía de datos de 1950 pacientes con genotipo 1. Los 3 ensayos comprendían un ensayo realizado en pacientes sin ningún tratamiento o naïve y sin cirrosis (ION-3), un ensayo a pacientes sin ningún tratamiento previo con y sin cirrosis (ION- 1) y un ensayo en pacientes con y sin cirrosis en los que había fracasado el tratamiento previo con una pauta basada en PegIFN, incluidas pautas que contenían un inhibidor de la proteasa del VHC (ION- 2). En los 3 ensayos se evaluó la eficacia de SOF/LDV con o sin RBV, durante 8,12 ó 24 semanas.

El criterio de evaluación principal de cada estudio fue la respuesta virológica sostenida (VHC indetectable) 12 semanas después de finalizar el tratamiento (SVR12). Los pacientes que consiguieron SVR12 se consideran curados del VHC. En estos estudios, la ribavirina no demostró que aumentara los índices de respuesta. Los participantes en el

ensayo en los grupos libres de ribavirina (n=1.080) consiguieron índices SVR12 del 94 a 99 por ciento.^{26,27}

El estudio de fase III ION-4, que evaluó el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C con la combinación a dosis fijas de sofosbuvir/ledipasvir en personas coinfectadas por VIH y VHC de genotipo 1 o 4. El estudio ION-4, abierto y de tipo multicéntrico, contó con la participación de 335 personas con VHC de genotipo 1a (75%), 1b (23%) o 4 (2%). En el estudio, la combinación evaluada alcanzó una respuesta virológica sostenida a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (RVS12, aceptado, como norma general, como sinónimo de curación) del 96%.²⁸

■ Sofosbuvir +Daclatasvir

La combinación de Sofosbuvir con Daclatasvir (DCV) también ha demostrado una elevada eficacia en pacientes infectados con genotipo 1 que habían fracasado a un tratamiento previo con IFN/RBV y Telaprevir o Boceprevir. Estos pacientes recibieron 24 semanas de esta combinación con o sin RBV (20 pacientes por rama). Las tasas de RVS fueron del 95% y del 100%, respectivamente. El número de pacientes con cirrosis fue muy pequeño (n=9); todos ellos alcanzaron la curación.²⁹

II. Genotipo 2

■ Sofosbuvir +Ribavirina

Esta pauta ha sido evaluada en el estudio FISSION.³⁰ La combinación de SOF+RBV durante 12 semanas consiguió una RVS del 97% vs.78% con IFN/RBV durante 24 semanas, con menos efectos adversos y menor duración. En pacientes previamente tratados, SOF+RBV durante 16 semanas se consiguieron mejores resultados que con el tratamiento durante 12 semanas (RVS de 94% vs 86%), especialmente en pacientes con cirrosis (RVS 78%).³¹

En el estudio VALENCE, SOF+RBV durante 12 semanas consiguió una RVS del 93%. La RVS fue del 94% en pacientes sin cirrosis y del 82% en los pacientes con cirrosis.³²

III. Genotipo 3

■ Sofosbuvir +Daclatasvir

La combinación SOF+ DCV durante 12 semanas se evaluó en 152 pacientes incluidos en el ensayo en fase 3 ALLY-3. En sujetos sin cirrosis, se observaron tasas de RVS del 97% en pacientes no pretratados y del 94% en los tratados previamente con IFN/RBV. Para pacientes con cirrosis, las tasas de RVS fueron del 58% para pacientes no tratados anteriormente y del 69% para pretratados.³³

IV. Genotipo 4

■ Sofosbuvir/Ledipasvir

Esta combinación durante 12 semanas ha sido evaluada en el estudio SYNERGY, en 21 pacientes (F3, n=2; F4, n=1), obteniéndose una RVS del 95% (100% en el análisis por protocolo).³⁴

También es relevante el estudio ION-4 descrito anteriormente.²⁸

V. Genotipos 5 o 6

■ Sofosbuvir/Ledipasvir

En un estudio abierto realizado en Francia se evaluó la eficacia del tratamiento con SOF/LDV durante 12 semanas en pacientes con genotipo 5. Globalmente, el 95% (39/41) de los pacientes obtuvo una RVS: naïve, 95% (20/21); previamente tratados, 95% (19/20); cirróticos, 89% (8/9). Los dos pacientes sin respuesta, con IL28B TT, recidivaron.³⁵

En el estudio ELECTRON-2, fase II, abierto, el 96% (24/25) de los pacientes con genotipo 6 (naïve, 23; pretratados, 2; cirróticos, 2) alcanzó una RVS tras 12 semanas de tratamiento con SOF/LDV. Recidivó un paciente que abandonó precozmente el tratamiento en la semana 8.³⁶

1.7. EFECTOS ADVERSOS DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD)

Resulta evidente que la tasa de RAM ha disminuido drásticamente con los nuevos fármacos antivirales de acción directa (SMV, SOF, DCV y LDV) respecto a los fármacos clásicos para el tratamiento de la HCC y a los inhibidores de la proteasa NS3/4A de primera generación. Sin embargo, pese a su mayor seguridad, las RAM persisten; y debido a su reciente empleo en clínica, es probable que estos medicamentos tengan efectos tóxicos que aún no se conocen. En muchos casos, el perfil de seguridad obviamente se ve favorecido por la ausencia en muchos de los regímenes de la presencia de PegINF y de RBV. Las RAM comunes a todos los fármacos incluidos en los distintos esquemas de tratamiento: náuseas, insomnio, dolor muscular, diarrea y cefalea. Recientemente, la Agencia Francesa de Seguridad de los Medicamentos ha emitido en enero una alerta, pidiendo precaución a los médicos, por una sospecha de asociación de sofosbuvir y daclatasvir y arritmias cardíacas.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las pruebas científicas de eficacia, seguridad y calidad procedentes de los estudios realizados con los AAD si bien son bastante positivas, no alcanzan aún un nivel de evidencia que permita extraer conclusiones definitivas: no todos los estudios son ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego; los hay incluso sin grupo control. El tiempo de seguimiento es limitado. No todos los subgrupos de pacientes incluidos en ellos, teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad, están representados y el tamaño muestral de los subgrupos incluidos es reducido. Tampoco se han empleado todos los comparadores idóneos a juzgar por las combinaciones de medicamentos aprobadas, y el objeto de evaluación son combinaciones de medicamentos, con lo que esto significa.

En la actualidad existe escasa información sobre diversos aspectos del tratamiento frente al VHC con Antivirales de Acción directa (AADs) en condiciones reales de uso en España, a diferencia de otros países donde se han hecho estudios con subgrupos de poblaciones, como por ejemplo la cohorte CUPIC en Francia. La información que disponemos sobre la eficacia y seguridad de los AADs proviene de ensayos clínicos, los cuales no reflejan las condiciones de uso de los fármacos en la práctica clínica diaria. Además los ensayos clínicos tampoco suelen incluir una proporción de subgrupos de enfermos, como por ejemplo pacientes con cirrosis hepática. En muchas ocasiones, los pacientes tratados son complejos. Hay una alta proporción de usuarios de sustancias de abuso, especialmente antiguos usuarios de drogas parenterales, con frecuente patología psiquiátrica, que reciben tratamientos concomitantes con problemas de interacciones y adherencia. Estos factores podrían hacer que las tasas de Respuesta viral sostenida (RVS) a los AADs y la de interrupciones y abandonos del tratamiento, sean distintas a lo que se ha comunicado, especialmente en los sujetos más difíciles de tratar.

Se han llevado a cabo algunos estudios de eficacia clínica a nivel internacional, con cohortes de vida real, (Cohorte TRIO³⁷, Cohorte TARGET³⁸), incluyendo un número significativo de pacientes. En estas, la eficacia del régimen Sofosbuvir/Simeprevir fue muy elevada, alcanzando RVS superiores al 80% para ambos genotipos 1 (1a y 1b). Aunque no se trata de estudios prospectivos, la adición de RBV no parece incrementar la tasa de curación de los pacientes. Los resultados en pacientes cirróticos fueron algo inferiores a los de los pacientes sin cirrosis.

En la cohorte TARGET³⁹ se evaluó la eficacia de la combinación SOF+SIM (con o sin RBV) en pacientes tratados previamente, incluyendo fallos a triple terapia con telaprevir

o boceprevir. En estos pacientes los resultados de RVS alcanzaron valores del 72% y 81% en función de si se había incluido o no RBV en el régimen, respectivamente.

También Wyles et al, demostraron que 12 semanas de SOF/LDV con RBV son eficaces (RVS > 95%) en pacientes que habían fracasado a un tratamiento previo con SOF. El estudio comprendía 51 pacientes.⁴⁰

En España, un estudio de práctica clínica con 875 pacientes cirróticos (mayoritariamente genotipo 1b) recibieron SOF+SIM con o sin RBV durante 12 semanas. De ellos 319 eran naïve. La RVS global fue del 94%. 443 eran fallos previos a INF/RBV y 107 a una terapia triple con INF/RBV y un inhibidor de proteasa (IP): la RVS global fue del 91% y 86%, respectivamente.⁴¹

En otro estudio de práctica clínica español, 1778 pacientes Genotipo1 recibieron SOF/LDV con o sin RBV durante 8, 12 ó 24 semanas. La RVS global fue del 96% sin observarse diferencias en relación al uso de RBV o a la duración del tratamiento.⁴²

Además otro de los problemas es el coste de estos fármacos, que obliga continuamente a la negociación y establecimiento de techos de gasto por Comunidades Autónomas. Para que las aprobaciones de fármacos se traduzcan en beneficios clínicos para toda la población infectada, es imprescindible que la negociación de precios entre las compañías farmacéuticas propietarias de los fármacos y las autoridades sanitarias de los diversos países conduzcan a precios que permitan usar estos medicamentos en pacientes más allá de los casos de los que tienen enfermedad hepática más avanzada y sin comprometer la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Quizá los criterios más adecuados para dicha negociación sean los basados en la respuesta clínica.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

El uso de los nuevos antivirales de acción directa de segunda generación conlleva tasas superiores de RVS a los tratamientos clásicos basados en Interferon en doble (PerINF+RBV) o triple terapia (PegINF + RBV + BOC o TEL), una menor frecuencia de efectos adversos y un coste global mayor en la terapia.

3.2. OBJETIVOS

Este trabajo tiene como objetivo principal:

- ✓ Evaluar la proporción de pacientes infectados por VHC tratados con los nuevos AAD y sus combinaciones, que alcanzan RVS, medida como carga viral

indetectable (a los 3 meses tras finalizar el tratamiento en esquema de 12 semanas y a los 6 meses en tratamientos de 24 semanas).

Los objetivos secundarios de este estudio son:

- ✓ Analizar el perfil de toxicidad de la terapia
- ✓ Analizar los costes asociados al tratamiento.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo retrospectivo en un Hospital Comarcal, de una cohorte de pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica sometidos a régimen de tratamiento libre de interferón, para evaluar la eficacia de los nuevos antivirales directos de segunda generación en pacientes naïve y en pacientes con fracaso previo a interferón o telaprevir. Se evaluaron también aquellos efectos adversos que por su gravedad obligaron a suspender el tratamiento o cambiar el esquema del mismo. Por último se analizaron los costes directos asociados a la terapia.

4.2. SUJETOS DEL ESTUDIO (población, criterios de inclusión y exclusión)

4.2.1. Población:

Se analizaron los datos de los pacientes que recibieron tratamiento con antivirales de acción directa de segunda generación, y sus combinaciones, contra el virus de la Hepatitis C, en la Unidad de dispensación a pacientes externos (UDPE) del Servicio de Farmacia del Hospital Comarcal del Noroeste de la Gerencia del área IV del Servicio Murciano de Salud (SMS). Los datos de los pacientes se obtuvieron a partir de la historia clínica electrónica (aplicativo SELENE), el formulario de solicitud de inicio de tratamiento y los registros de dispensaciones de la Unidad de Dispensación a Pacientes Externos (UDPE) del Servicio de Farmacia (aplicativo SAVAC).

Ámbito del Estudio: todos los pacientes pertenecientes al Área de Salud IV del SMS. El área está compuesta por un Hospital de Referencia y seis Zonas Básicas de Salud y comprende una población total de 72.000 habitantes.

Periodo del estudio: Se analizaron todos los datos de los pacientes diagnosticados de hepatitis C que iniciaron tratamiento entre el 1 de enero de 2015 y 31 de enero de 2016. Los datos recogidos de las historias clínicas comprenden el periodo desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de mayo de 2016, con un seguimiento mínimo de 3 meses. El periodo total del estudio fue de 17 meses.

4.2.2. Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Infección crónica por cualquier genotipo del VHC, demostrada por la presencia de ARN-VHC detectable en plasma durante más de 6 meses.
- Inicio con terapia que incluya un AAD de segunda generación, en combinación, asociados o no a ribavirina, cumpliendo los criterios establecidos por los Informes de Posicionamiento Terapéutico de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios⁴³⁻⁴⁶ y las directrices de las Guías de Práctica clínica (GPC) nacionales⁴⁷ e internacionales.^{48,49}
- El periodo de inicio de tratamiento debe estar comprendido entre 1 de enero de 2015 y 31 de enero de 2016.
- Los pacientes deberán llevar al menos 1 mes de tratamiento.

4.2.3. Criterios de Exclusión:

Se excluyeron del estudio todos los pacientes diagnosticados de HCC que no llevaban tratamiento con un AAD de segunda generación, aquellos que a pesar de estar en tratamiento con alguno de estos fármacos llevaba menos de un mes de tratamiento, los que iniciaron tratamiento a partir del 1 de febrero de 2016 y los menores de 18 años.

4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Se realizó un análisis de las variables a evaluar desde el programa de dispensación farmacéutica SAVAC y la historia clínica informatizada (SELENE).

La variable principal del estudio, es la eficacia definida como la respuesta viral al final del tratamiento. Los parámetros evaluados se pueden clasificar en demográficos y clínicos, de eficacia, de seguridad y los costes.

4.3.1. Variables de eficacia:

- ✓ La variable principal de eficacia será la respuesta viral al final del tratamiento medida como carga viral indetectable (a los 3 meses en tratamientos de 12 semanas y a los 6 meses en tratamientos de 24 semanas). La carga viral se determina como copias de partícula viral (ARN)/ml y como log ARN. Variable dicotómica cualitativa: (no se detecta/se detecta)
- ✓ Variables secundarias de eficacia:
 - Carga viral durante el tratamiento: al mes de inicio del tratamiento (si se detecta carga viral y no hay mejoría clínica, se suspende el tratamiento; si hay mejoría clínica (respuesta parcial), se repite la

carga viral a los 2 meses de inicio de tratamiento). Variables dicotómicas cualitativas: (no se detecta/se detecta)

- Carga viral a los 3-6 meses tras finalizar el tratamiento (RVS12 y RVS24). Variable dicotómica cualitativa: (no se detecta/se detecta)
- Niveles de enzimas hepáticas (Transaminasas). Variable cuantitativa numérica.
- Esquema de tratamiento (variable categórica)

4.3.2. Variables demográficas y clínicas:

4.3.2.1. Variables independientes

- Datos identificativos: por orden numérico correlativo, asegurando el anonimato y la confidencialidad según la **Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, (LOPD)**-
- Edad: variable cuantitativa discreta definida como años cumplidos en el momento de la recogida de datos
- Edad categorizada: se asignó un valor numérico a cada tramo de edad como se muestra a continuación:
 - < 25 años (1)
 - 25-45 años (2)
 - 46-65 años (3)
 - > 65 años (4)
- Sexo: variable cualitativa dicotómica (hombre/mujer)
- Variables Bioquímicas y Hematológicas: variables cuantitativas continuas. En la Tabla 2 se muestran los parámetros medidos y los valores de referencia en nuestro hospital para cada uno de ellos. En color morado y negrita se indican aquellos parámetros que se tuvieron en cuenta para el inicio de tratamiento y su posterior seguimiento para valorar la respuesta al mismo (estos valores corresponden a los incluidos en el formulario de registro de pacientes con Hepatitis C del SMS).

| | VALORES | | |
|---------------------------|-----------|-------------|----------|
| | SIMBOLO | REFERENCIAS | UNIDADES |
| Hemoglobina | Hb | 13,0-17,5 | g/dL |
| Hematocrito | Hto | 37,0-53,0 | % |
| Volumen corpuscular medio | VCM | 81,0-98,0 | fl |

| | | | |
|-----------------------------------|----------------|------------|---------------------------|
| Hemoglobina corpuscular media | HCM | 25,0-35,0 | pg |
| Leucocitos | | 4,00-11,50 | $\times 10^3/\mu\text{L}$ |
| Neutrófilos | | 1,80-8,50 | $\times 10^3/\mu\text{L}$ |
| Plaquetas | | 125-420 | $\times 10^3/\mu\text{L}$ |
| Glucosa | | 70-110 | mg/dL |
| Urea | | 12-45 | mg/dL |
| Creatinina | Crea | 0,7-1,30 | mg/dL |
| Ácido úrico | | 2,6-7,2 | mg/dL |
| Colesterol total | | 100-230 | mg/dL |
| Triglicéridos | | 50-230 | mg/dL |
| Bilirrubina total | Bt | 0,1-1,2 | mg/dL |
| Aspartato aminotransferasa | GOT-AST | 5-35 | IU/L |
| Alanina aminotransferasa | GPT-ALT | 10-40 | IU/L |
| Gamma glutamil transferasa | GGT | 7-50 | IU/L |
| Fosfatasa alcalina | FA | 40-130 | IU/L |
| Proteínas totales | Pt | 6,1-7,9 | g/dL |
| Albúmina | Alb | 3,5-5,3 | g/dL |

Tabla 2. Valores de bioquímicos y hematológicos de referencia

- ANTICUERPOS VHC (ANTI-VHC): Variable cuantitativa. Dato numérico.
- ARN PCR (UI/ML) y ARN PCR (LOG): Variable cuantitativa continua expresada en UI/ml.
- GENOTIPO: Variable cualitativa nominal con 6 categorías (genotipos 1 a 6).
- Polimorfismo IL28B: variable cualitativa: CC,CT, TT, NO DETERMINADO (ND)
- Tipo de respuesta a tratamientos previos, en caso de haberlos (recaedor, respondedor parcial y respondedor nulo). Variable cualitativa (R, RP, RN)

4.3.2.2. Variables dependientes o variables resultado estudiadas

- FIBROSIS: Variable Dicotómica cualitativa
 - Fibrosis leve (F0-F1),
 - Fibrosis significativa (F2-F3-F4)

- CIRROSIS DESCOMPENSADA: variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).
- Coinfectado VIH: variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).

4.3.3. Variables de seguridad:

Efectos adversos registrados de especial gravedad que obligan a interrumpir o modificar el tratamiento:

- a. Toxicidad hematológica (anemia, neutropenia o trombocitopenia). Para asignar el grado de toxicidad se considerará el valor más bajo de hemoglobina, recuento de neutrófilos y de plaquetas obtenido durante el seguimiento del tratamiento.
- b. Reacciones de tipo cutáneo.

4.3.4. Coste del tratamiento.

4.4. RECOGIDA DE DATOS Y PLAN DE TRABAJO.

Se diseñó una hoja Excel® para la recogida de datos y su posterior análisis que incluía:

- a) Información demográfica: edad, fecha de nacimiento, edad categorizada y sexo.
- b) Datos relacionados con la situación clínica del paciente: grado de fibrosis y método de determinación, presencia o no de cirrosis, clasificación Child-Pugh, hepatopatía descompensada o no, co-infección VIH.
- c) Hemograma: valores de hemoglobina, hematocrito, leucocitos y neutrófilos, VCM, HCM, plaquetas, Tiempo de protrombina y actividad de protrombina.
- d) Bioquímica: Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, bilirrubina, GOT, GPT, GGT, FA, hierro, proteínas totales y albúmina.
- e) Datos de la infección: genotipo VHC, polimorfismo IL-28B, carga viral al inicio del tratamiento y tras 1, 2 meses, al finalizar el mismo y 3-6 meses después de finalizarlo.
- f) Información farmacoterapéutica: tratamientos previos para HCC y respuesta, tratamiento actual para HCC, fecha de inicio y tiempo de tratamiento,
- g) Tipo de paciente: naïve, recaedor, respondedor parcial y respondedor nulo.
- h) RAM graves registradas.
- i) Hábitos tóxicos (consumo de tabaco, alcohol, o drogas) y comorbilidades

Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica (SELENE), el formulario de solicitud de inicio de tratamiento diseñado por el SMS y los registros de dispensaciones de la Unidad de Farmacia de Dispensación a Pacientes Externos

(UDPE) a través del aplicativo de farmacia SAVAC. El estudio se prolongó durante 17 meses.

4.5. HERRAMIENTAS

Se llevó a cabo una revisión de la información recogida en el programa de dispensación farmacéutica de la consulta de pacientes externos y en la Historia Clínica Informatizada del Servicio Murciano de Salud. Ambas aplicaciones son las empleadas de forma rutinaria en el trabajo asistencial de la UDPE. El programa de dispensación farmacéutica SAVAC, contiene la información relativa al tratamiento y a su dispensación, así como aspectos clínicos e intervenciones farmacéuticas desarrolladas en dicha Unidad. La información se registra regularmente de manera normalizada en el contexto de la atención farmacéutica, con el objetivo de desarrollar un correcto seguimiento farmacoterapéutico e información a los pacientes.

Para garantizar la anonimización de la información analizada, se asignó a cada paciente un código interno que se correspondía con el número de orden que se adjudicó en la UDPE al inicio del tratamiento con estos antivirales de acción de directa.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa Excel y Epidata 3.1

5. ASPECTOS ÉTICOS

Dado que en nuestro Hospital aún no está constituido el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), se solicitó la aprobación a la Comisión de Docencia (que asume hasta su constitución las funciones del CEIC) y a la Gerencia del área. El estudio fue aprobado por ambos, con fecha 10 de junio de 2016 (ANEXO I), y se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Fortaleza, Brasil, Octubre de 2013) así como la legislación vigente en España de acuerdo a lo dispuesto en la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Se garantiza la confidencialidad y seguridad de los datos en todas las etapas del estudio y una vez finalizado el mismo.

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se analizó la población total de 24 pacientes. Las principales características de los pacientes estudiados se muestran en la siguiente tabla (tabla 3):

| | Nº pacientes | SOF/DCV | SOF/DCV/RBV | SOF/SIM | SOF/RBV | SOF/LDV |
|---|-----------------|-----------|-------------|-----------|-----------|------------|
| Total pacientes | 24 | 6 (25%) | 1 (4,2%) | 5 (20,8%) | 2 (8,3%) | 10 (41,7%) |
| Sexo | | | | | | |
| Hombre | 17 (70,8%) | 5 (29,4%) | | 3 (17,6%) | 2 (11,8%) | 7 (41,2%) |
| Mujer | 7 (29,2%) | 1 (14,3%) | 1 (14,3%) | 2 (28,6%) | | 3 (42,8%) |
| Media de edad (años) | 53,1 | 58,9 | 61 | 54,7 | 48 | 49,9 |
| Desv. Típica de la media de edad | 7,8 | 10,9 | ----- | 7,9 | 5 | 6,2 |
| Genotipo viral | | | | | | |
| 1a | 4 (16,6%) | | | | | 4 (100%) |
| 1b | 12 (50%) | 2 (16,7%) | | 5 (41,7%) | | 5 (41,7%) |
| 3 | 7 (29,2%) | 4 (57,1%) | 1 (14,3%) | | 2 (28,6%) | |
| 4 | 1 (4,2%) | | | | | 1 (100%) |
| Polimorfismo IL28B | | | | | | |
| ND | 14 | | | | | |
| CT | 10 | | | | | |
| Fibrosis significativa | | | | | | |
| F2 | 3 | 1 (33,3%) | | | | 2 (66,7%) |
| F3 | 14 | 5 (35,7%) | | 4 (28,6%) | | 5 (35,7%) |
| F4 | 7 | | 1 (14,3%) | 1 (14,3%) | 2 (28,6%) | 3 (42,8%) |
| Respuesta a tratamiento previo | | | | | | |
| Naive | 11 (45,8%) | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Respondedor parcial | 5 (20,8%) | | | 2 | | 3 |
| Respondedor nulo | 4 (16,7%) | | | 1 | 1 | 2 |
| Recaedor | 4 (16,7%) | 1 | | 1 | | 2 |

Tabla 3. Características de los pacientes estudiados

La edad media de los pacientes es de 53,1 años, con un rango de edad comprendido entre 40 y 75 años. No hubo ningún paciente en el grupo de edad menor de 25 años.

La distribución de los pacientes según edad categorizada, se muestra en la figura 4:

Distribución por grupos de edad

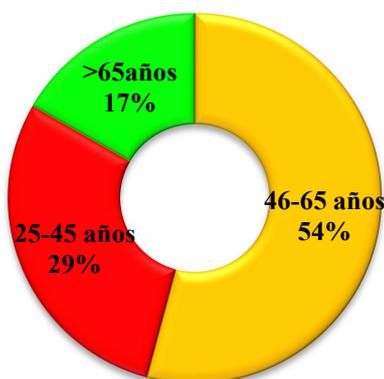


Figura 4. Distribución grupos de edad

Todos los pacientes presentaban fibrosis significativa (F2-F3-F4). La fibrosis se determinó mediante elastografía (Fibroscan) en todos los pacientes salvo en uno en el que se llevó a cabo biopsia hepática. Para determinar el grado de fibrosis se utilizó la escala Metavir.

La distribución por Genotipos cumple con la epidemiología descrita en España, siendo el mayoritario el 1b, si bien en nuestra área de salud se ha detectado un importante porcentaje de pacientes con genotipo 3, que supera incluso al porcentaje con genotipo 1a (29% vs 17%). Con respecto a los datos epidemiológicos nacionales, en nuestra área la distribución de estos 2 genotipos estaría invertida. (Figura 5)

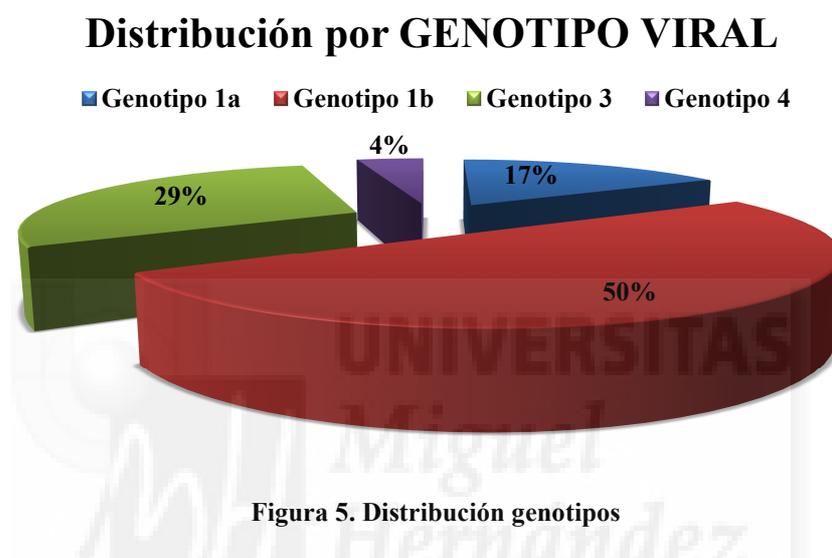


Figura 5. Distribución genotipos

En cuanto al Polimorfismo IL28B solo se dispone de datos de 10 de los pacientes en los que el polimorfismo detectado era CT. Este dato es especialmente importante para prever la respuesta al tratamiento con regímenes de PEGIFN/RBV.

En cuanto a la distribución de esquemas de tratamiento, tal como se muestra en la figura 6, la combinación más utilizada fue SOF/LDV, seguida de SOF/DCV. Esta distribución está en consonancia con la distribución por genotipos en nuestra área de salud. También se relaciona con la detección de reacciones de tipo cutáneo más frecuentes con SIM, así como un mayor coste de la asociación con respecto a SOF/DCV.

% pacientes según AADs

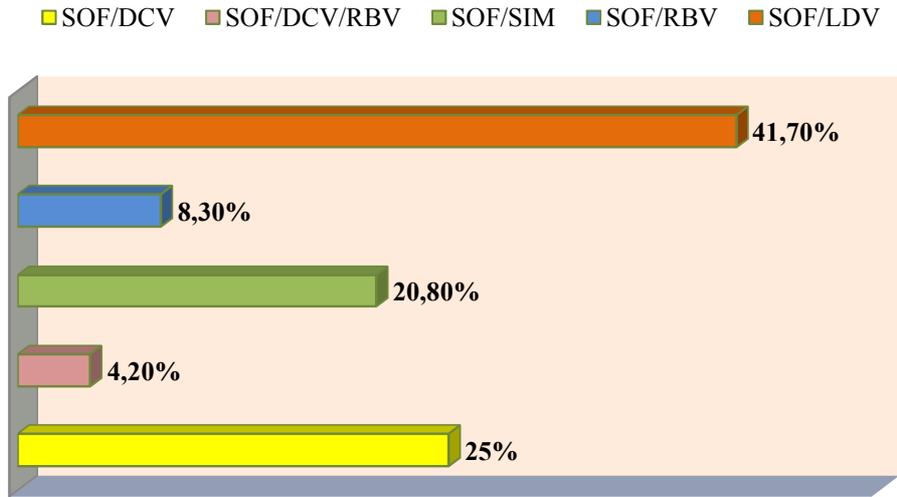


Figura 6. Esquemas de tratamiento

Entre los pacientes que recibieron tratamiento con SOF/DCV un 33,3% presentaba un grado de fibrosis F2, frente al 66,6% tratado con la combinación SOF/LDV. En los pacientes con grado de fibrosis F4, los dos tratamientos más frecuentes fueron SOF/LDV (42,8%) seguido de SOF/RBV (28,6%) (Figura 7).

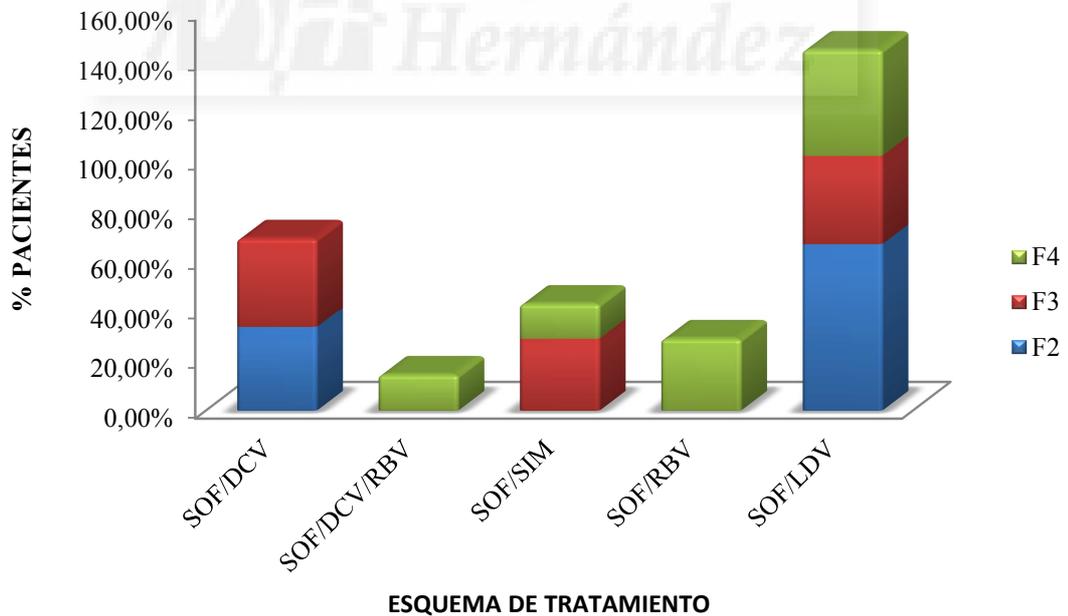


Figura 7. Esquema de tratamiento según grado de fibrosis

Los tratamientos previos consistieron en la combinación Ribavirina/Interferón pegilado, salvo en un paciente que estuvo tratado previamente con Telaprevir. La clasificación de los pacientes en función de los tratamientos previos recibidos y el tipo de respuesta, se muestra en la figura 8.

Tipo de respuesta a tratamientos previos

■ Naive ■ Respondedor parcial ■ Respondedor nulo ■ Recaedor

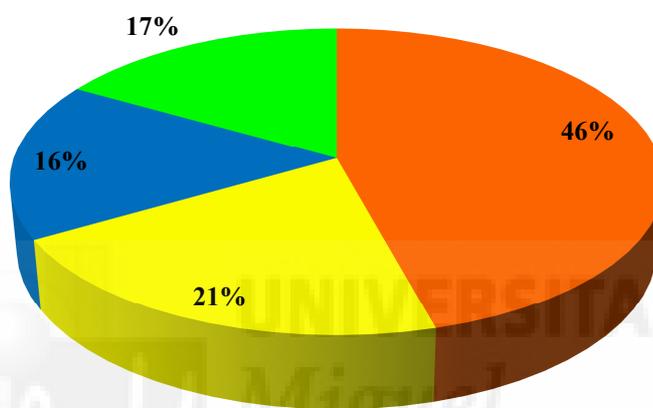


Figura 8. Distribución de pacientes tratamientos previos o no

En cuanto a la presencia de cirrosis descompensada, estaba presente en 3 de los 24 pacientes (Child-Pugh B7 en 2 de ellos y A en el tercero). Dos de los pacientes con cirrosis descompensada presentaba hepatocarcinoma. Sólo uno de los 24 pacientes tenía coinfección con VIH.

En la tabla 4 podemos observar el valor medio, la desviación estándar (DE) y el rango de los valores hematológicos, bioquímicos y de carga viral basales. Como se puede comprobar, dado que el formulario basal para el registro y control de pacientes con VHC sometidos a tratamiento con los nuevos antivirales del SMS adaptado del Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud⁵¹, no obliga a incluir todos los parámetros analíticos (el formulario incluye valores de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, GPT y carga viral tanto en nº de copias como log ARN), no se pudieron completar todos los registros. Además, muchos de los pacientes

son seguidos en consultas del Hospital de referencia de la Región y al no estar del todo unificada la Historia Clínica electrónica no es posible tener acceso a todos los datos.

| VARIABLE | N | MEDIA | DE | RANGO |
|---------------------------------------|----|-------------|-----------|---------------------|
| Hb (g/dL) | 24 | 14,7 | 1,89 | 11,7-18,2 |
| Hto (%) | 21 | 41,8 | 7,2 | 17-51,1 |
| Leucocitos (x10 ³ /uL) | 23 | 6,46 | 2,31 | 2260-9980 |
| Neutrófilos (x10 ³ /uL) | 24 | 3,44 | 1,55 | 1,70-5,94 |
| Plaquetas (x10 ³ /uL) | 24 | 172,80 | 67,28 | 62,00-289,00 |
| GOT (IU/L) | 22 | 75,6 | 51,8 | 23-187 |
| GPT (IU/L) | 24 | 78,6 | 40,7 | 18-175 |
| GGT (IU/L) | 20 | 115 | 100,2 | 13-365 |
| Alb (g/dL) | 19 | 3,8 | 0,5 | 2,4-4,5 |
| Carga viral (UI/ml) | 24 | 4.124.707,7 | 8556067,2 | 136952- 41127831 |
| Log ARN | 24 | 6,2 | 0,56 | 5,14-7,6 |

Tabla 4. Pruebas de laboratorio y carga viral, basales

La media de ARN-VHC al comienzo del tratamiento fue de 4.125.000 UI/ml. En cuanto al resto de valores de laboratorio al comienzo del tratamiento, la hemoglobina media fue 12,7g/dl, los neutrófilos medios 3,4 x10³/uL y la media de plaquetas fue 172,8 x10³/uL. Con respecto a las transaminasas el valor medio de la GPT antes de iniciar el tratamiento fue de 78,6.

6.2. RESPUESTA VIRAL

En la tabla 5 se muestra la respuesta viral según esquema de tratamiento. El número entre paréntesis indica el número de pacientes en los que se hizo la determinación

| | SOF/DCV N=6 | SOF/DCV/RBV N=1 | SOF/RBV N=2 | SOF/SIM N=5 | SOF/LDV N=10 |
|--|------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Respuesta viral al mes | 4 (n=6) 66,7% | 0 (n=1) 0% | 2 (n=2) 100% | 3 (n=5) 60% | 9 (n=10) 90% |
| Respuesta viral a los 2 meses | 4 (n=5) 80% | 1 (n=1) 100% | 2 (n=2) 100% | 3 (n=3) 100% | 6 (n=6) 100% |
| Respuesta viral fin tratamiento | 4 (n=4) 100% | 1 (n=1) 100% | 2 (n=2) 100% | 3 (n=3) 100% | 6 (n=6) 100% |
| RVS12 y RVS24 | | | | | |
| 3 meses | 2 (n=2) 100% | | | 1 (n=1) 100% | 1 (n=1) 100% |
| 6 meses | | 1 (n=1) 100% | 2 (n=2) 100% | 1 (n=1) 100% | |

Tabla 5: Respuesta al tratamiento según combinaciones AADs

En el grupo tratado con SOF/DCV, de los 6 pacientes, la respuesta viral al mes de tratamiento se produjo en 4 de ellos, mientras que en los otros 2 aún aparecía cierta carga viral (Carga viral 120 y 53; ARN log: 2,8 y 1,72 respectivamente). En la determinación del segundo mes, uno de los pacientes abandonó el tratamiento por ser sometido a trasplante hepático. De los 5 restantes, sólo en uno se detectó carga viral aunque en pequeña cantidad (<15). En cuanto a la respuesta viral sostenida a los 3 meses de finalizar el tratamiento solo se dispone de datos de 2 de los pacientes. Todos los pacientes siguieron un esquema de tratamiento de 12 semanas.

Un solo paciente requirió triple terapia con SOF/DCV/RBV durante 24 semanas. En la determinación al mes de tratamiento se detectó presencia del VHC (Carga viral 112: ARN log 6,05). En las siguientes determinaciones, no se detectó carga viral.

Los dos pacientes con la combinación SOF/RBV durante 24 semanas, presentaron resultados negativos de carga viral en todas las determinaciones, incluida la primera determinación al mes de iniciado el tratamiento.

En el grupo de pacientes tratados con la combinación SOF/SIM, la respuesta viral al mes se produjo en 3 de los 5 pacientes. Los dos restantes presentaron valores de carga viral de 48 (log 1,68) y 27 (log 1,44), respectivamente. En cuanto a la determinación en el segundo mes, sólo se realizó en 3 de ellos: uno no acudió a la cita y el quinto presentó una reacción adversa que obligó a suspender el tratamiento. Solo disponemos de datos de RVS en 2 de los pacientes, uno con esquema de 12 semanas de tratamiento y el otro con esquema de 24 semanas. En ambos, la carga viral fue indetectable.

La combinación SOF/LDV dio lugar a una respuesta viral del 90% en el primer mes de tratamiento, detectando presencia viral solo en uno de los pacientes (carga viral 15; ARN log 1,18). De los 10 pacientes incluidos en este grupo de tratamiento, solo se obtuvieron muestras para determinación de carga viral a los 2 meses y al final del tratamiento en 6 de ellos (los otros cuatro no tienen determinaciones, uno por ser remitido a centro de referencia para trasplante hepático, por lo que no disponemos de datos y los tres restantes por no acudir a la cita), en los que resultó indetectable. Sólo se dispone de los datos de RVS en uno de los pacientes. Esto es debido a que la combinación SOF/LDV es la última en ser comercializada de las utilizadas en nuestro Hospital, por lo que la mayoría de los pacientes en los que se prescribió iniciaron el tratamiento en 2016, no habiendo transcurrido aún 3 meses desde la finalización del mismo. Todos siguieron un esquema de tratamiento de 12 semanas.

6.3. EFECTOS ADVERSOS Y COMORBILIDADES

De los 24 pacientes iniciales, se detectaron dos reacciones adversas de tipo cutáneo importantes. En ambos casos los pacientes llevaban la combinación SOF/SIM.

Uno de los pacientes a los once días de inicio del tratamiento presentó eritema y edema en la zona frontal, con edema palpebral, acompañado de prurito. Citado en consulta de Alergia se decide retirar el tratamiento y administrar corticoides con resolución de la reacción adversa. El paciente acudiría posteriormente a la consulta de infecciosas donde se reinició tratamiento con SOF/LDV. Antes de finalizar el mismo fue sometido a trasplante hepático.

Otra paciente presentó también una reacción adversa de tipo cutáneo con exantema, prurito en antebrazos y cuello con la misma combinación que el paciente anterior. También tuvo astenia y náuseas. No obstante, la reacción remitió y pudo finalizar el tratamiento sin más incidencias.

Estas reacciones adversas fueron detectadas a través del UDPE del Servicio de Farmacia, ya que fueron los propios pacientes los que acudieron para consultar sobre las mismas. Desconocemos si se produjeron reacciones adversas de otra índole ya que las mismas no quedaron registradas en la historia clínica de los pacientes. Las dos reacciones adversas detectadas se notificaron al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través de la aplicación online www.notificaram.es.

En cuanto a las comorbilidades, se muestran en la tabla siguiente:

| Comorbilidades | IR | DM | Trastornos Psiquiátricos | Alteraciones Hematológicas | CV | Hábitos Tóxicos | Otros |
|----------------|----|----|--------------------------|----------------------------|----|-----------------|-------|
| Nº Pacientes | 2 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 |

Tabla 6: Comorbilidades (IR: Insuficiencia renal; DM: Diabetes Mellitus; CV: cardiovascular)

En relación a las alteraciones hematológicas encontramos un Linfoma de células B trasplantado y una trombocitopenia autoinmune. Otras patologías: gonartrosis bilateral. Solo un paciente presentaba coinfección con VIH.

6.4. COSTE

Varios estudios de evaluación económica en salud, ponen de manifiesto que la intervención temprana con regímenes de AAD en pacientes con VHC es costo-efectiva. No obstante, en el caso de pacientes con cirrosis se ha de tener en cuenta que la resolución de la infección no implica la curación de la enfermedad hepática por lo que, aunque en menor medida, estos pacientes continúan en riesgo de descompensación o hepatocarcinoma y deben seguir controles periódicos con el hepatólogo.⁵¹

Teniendo en cuenta los acuerdos de techo de gasto del Servicio Nacional de Salud y los Laboratorios Fabricantes⁵⁰, los costes estimados por paciente y tratamiento completo varían de unas combinaciones a otras siendo la opción más coste efectiva actualmente la combinación a dosis fija de SOF/LDV (Harvoni®). En los acuerdos adoptados a todos los esquemas de tratamiento se les ha impuesto un límite o “cap” de 12 semanas independientemente de la duración del mismo.

En la tabla siguiente (Tabla 7) se muestran los costes de cada uno de los fármacos en 2015 y 2016. Los precios son los establecidos para el Sistema Nacional de Salud. Estos costes se refieren a costes de adquisición, no teniendo en cuenta los abonos o descuentos posteriores por alcanzar el techo de gasto.

| Medicamento | Precio envase 28 comprimidos (PVL-7,5% Dto RD 8/2010+ 4% IVA) | |
|---|--|----------------|
| | 2015* | 2016 |
| Daclatasvir (DAKLINZA®) | 5.772€ | 3.432€ |
| Sofosbuvir/Ledipasvir (HARVONI®) | 10.493€ | 10.493€ |
| Simeprevir (OLYSIO®) | 8.533€ | 3.450€ |
| Sofosbuvir (SOVALDI®) | 8.177€ | 8.177€ |

Tabla 7. Precios AADs 2015 y 2016

*A partir de abril ya se encontraban comercializados los 4 fármacos en España

En cuanto al coste de los tratamientos completos según los distintos esquemas en 2015 y 2016, se muestran en la Tabla 8:

| Esquema de tratamiento | Duración | Precio tratamiento completo (€) | |
|------------------------|----------|---------------------------------|----------------|
| | | 2015 | 2016 |
| SOF/SIM | 12 sem | <i>50.130€</i> | <i>34.881€</i> |
| | 24 sem | <i>100.260€</i> | <i>69.762€</i> |
| SOF/DCV | 12 sem | <i>41.847€</i> | <i>34.827€</i> |
| | 24 sem | <i>83.694€</i> | <i>69.654€</i> |
| SOF/LDV | 12 sem | <i>31.479€</i> | <i>31.479€</i> |
| | 24 sem | <i>62.958€</i> | <i>62.958€</i> |

Tabla 8. Coste esquemas tratamiento 12 semanas y 24 semanas 2015 vs 2016

7. DISCUSIÓN:

El estudio presenta una serie de limitaciones, fundamentalmente relacionadas con el tamaño muestral y el periodo de seguimiento, aunque también logísticas.

El primer tratamiento con los nuevos AAD en nuestro hospital se inició en enero de 2015. Incluimos un periodo de recogida de datos de 17 meses para tener una muestra de pacientes lo más representativa posible. Además, se estableció el límite de inicio de tratamiento a 31 de enero de 2016 para poder tener datos de respuesta viral sostenida a los 12-24 semanas tras finalizar el tratamiento (RVS12 o RVS24). A pesar de ello, solo se pudieron registrar datos en 6 de los 23 pacientes que finalizaron el tratamiento. Esto ocurrió en parte porque el inicio del mismo se produjo en diciembre de 2015 o en enero de 2016, pero también por problemas de agenda del único médico de infecciosas en nuestro hospital (lo que obliga a retrasar las citas y en consecuencia, las determinaciones analíticas).

Esta es la razón por la que la RVS a las 12-24 semanas de finalizar el tratamiento no se escogió como variable principal del estudio y se optó por la carga viral al final del tratamiento de la que sí teníamos datos de todos los pacientes.

Se observó que 23 de los pacientes mostraron carga viral indetectable al finalizar el periodo de tratamiento; solo en uno de los pacientes hubo que cambiar el esquema de tratamiento por una reacción adversa. Al finalizar el tratamiento los valores de laboratorio se normalizaron en todos los pacientes.

En referencia a la seguridad, sólo tenemos constancia de 2 reacciones adversas de tipo cutáneo, en la que sólo una requirió cambio de tratamiento. Estas 2 reacciones fueron

notificadas por los propios pacientes a la UDPE. Desconocemos si hubo otras de carácter más leve y que no obligaran a suspender el tratamiento. En la historia electrónica de los pacientes no quedan registrados. Esto puede deberse en parte a la poca cultura de notificación de reacciones adversas que hay aún en algunos centros hospitalarios. En cualquier caso, las dos reacciones adversas detectadas se produjeron en esquemas de tratamiento con Simeprevir.

En cuanto a los costes, solo hemos podido constatar aquellos atribuibles al medicamento. En este sentido y aun teniendo en cuenta que los acuerdos de techo de gasto entre el Ministerio y las Comunidades Autónomas con los laboratorios que comercializan los AADs, hacen cambiantes los precios de los mismos, a igualdad de efectividad la terapia actualmente con un menor coste utilizada en nuestro hospital sería la combinación de Sofosbuvir y Ledipasvir. Esta combinación presenta además la ventaja para el paciente de estar formulada en un único comprimido.

Pese a que la muestra de nuestro estudio es reducida, y el periodo de seguimiento no ha permitido conocer la respuesta viral sostenida tras 3-6 meses de finalizado el tratamiento en todos los pacientes incluidos, los datos obtenidos parecen corroborar la eficacia y un adecuado perfil de seguridad de los nuevos antivirales de acción directa utilizados en el tratamiento de los pacientes con hepatitis C en nuestro hospital.

La realización de estudios de tipo observacional, tanto retrospectivos como prospectivos, con una población de pacientes mucho más amplia y un periodo de seguimiento mayor, permitiría conocer la relevancia real de este nuevo grupo de fármacos, comprobando la RVS a largo plazo y los efectos adversos, y así poder definirlos como una terapia claramente coste-efectiva.

8. CONCLUSIÓN

La introducción de las combinaciones de AAD parece tener una alta tasa de eficacia y un buen perfil de seguridad aunque con un mayor coste económico que las terapias previas basadas en esquemas que contenían Interferón pegilado. El tiempo que llevan en el arsenal terapéutico no permite aún establecer si se trata de tratamientos coste efectivos y si representan una esperanza para el tratamiento definitivo de la hepatitis C también en pacientes con situaciones complejas (cirrosis descompensada, hepatocarcinoma, etc). Son necesarios un mayor número de estudios a largo plazo para conocer la relevancia real de este nuevo grupo de fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. *OMS: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014*
2. *Gower E. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection Journal of Hepatology 2014 vol. 61 j S45–S57;*
3. *Bruggmann P. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21, (Suppl. 1), 5–33*
4. *A. M. e. al., «Seroprevalence of HCV and HIV Infections by Year of Birth in Spain: Impact of US CDC and USPSTF Recommendations for HCV and HIV Testing,» PLoS One, 2014. [8] «AGP, BMG Gastroenterology y Eur J Gastroenterol Hepatol.,» 2013.*
5. *Navarro D, Casas P, Nieto L et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Spain during the period 2011-2015 (GEHEP 005 Study). I National Conference of the Group for the Study of Viral Hepatitis (GEHEP) of SEIMC24-26 September 2015, Vigo, Spain. AIDS Rev (Supl). 2015;17: 7*
6. *Rodríguez de Santiago, E.; Martínez González, J.; Gea Rodríguez, F.; Albillos Martínez, A. Actualización en el tratamiento de la hepatitis C. Medicine.2014. 11(69), 4103-4111.*
7. *Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014; 370: 1993-2001*
8. *Fernández Rodríguez, C.M., Gutiérrez García, M.L. Impacto del tratamiento antiviral en la historia natural del virus de la hepatitis C. Gastroenterol Hepatol. 2014. 37(10), 583-592.*
9. *Seef, L.B. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). Liver Int. 2009. 29, 89-99.*
10. *Bourlière M, Sulkowski MS, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, Marcellin P, et al. An Integrated Safety and Efficacy Analysis of >500 Patients with Compensated Cirrhosis Treated with Ledipasvir/Sofosbuvir with or without Ribavirin. Hepatology 2014. The Liver Meeting, AASLD 6-11 Nov 2014*
11. *Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R, Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. Diagnostico microbiológico de las hepatitis víricas. Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2014.*

12. AASLD. IDSA. *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C*. 2016. Downloaded from <http://www.hcvguidelines.org>
13. Park C, Jiang S, Lawson KA. *Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis*. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2014; 39(1):14-24.
14. Gonzalez SA, Keeffe EB. *IL-28B As a predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C virus infection*. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2011; 7:366-73.
15. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Mar J. *Cost-effectiveness of protease inhibitor based regimens for chronic hepatitis C: a systematic review of published literature*. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2014;14(3):387-402.
16. Zhu Y, Chen S. *Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy*. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(47):8963-73.
17. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. *Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis*. *Journal of hepatology*. 2009;50(6):1142-54.
18. Bruguera M, Forns X. *[Hepatitis C in Spain]*. *Medicina clinica*. 2006; 127(3):113-7.
19. Osinusi A, Naggie S. *The Role of IL28B Genotype Testing in the Era of Direct Acting Antiviral Agents*. *European gastroenterology & hepatology review*. 2012;1(2):33-9.
20. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blazquez A, Mar J. *Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C*. *Gut*. 2014.
21. Bennett C Noell, Siddesh V Besur, Andrew S de Lemos. *Changing the face of hepatitis c management – The design and development of sofosbuvir*. *Drug, design, development and therapy*. 2015;9 2367–2374
22. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. *Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study*. *Lancet*. 2014 Jul 26.
23. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S, Schiff E, Davis M, Ruane P, Younes Z, Kalmeijer R, Sinha R, Peeters M, Lenz O, Fevery B, De La Rosa

- G, Scott J, Witek J. *Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in HCV Genotype 1-Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study. Hepatology. 2016 Jan 22. doi: 10.1002/hep.28467*
24. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R, Godofsky E, Herring RW, Poleyndard G, Sheikh A, Tobias H, Kugelmas M, Kalmeijer R, Peeters M, Lenz O, Fevery B, De La Rosa G, Scott J, Sinha R, Witek J. *Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2). Hepatology. 2015 Dec 24. doi: 10.1002/hep.28422.*
25. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, et al. *Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve patients with HCV infection: the QUANTUM study. Program and - 19 - abstracts of the 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 24-28, 2013, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 845*
26. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, et al.;. *Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014; 370(20):1889-98.*
27. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. *Ledipasvir and Sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014; 370(16):1483-93.*
28. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. *Ledipasvir/sofosbuvir for 12 Weeks in Patients Coinfected With HCV and hiv-1: ION-4. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, February 23-24, 2015. Abstract 152LB.*
29. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. *AI444040 Study Group. Daclatasvir plus Sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014; 370(3):211-21.*
30. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. *Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013; 368: 1878-1887*
31. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. *POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013; 368 (20):1867-77.*

32. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014 ; 370(21):1993-2001.
33. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP et al. All-Oral 12-Week Combination Treatment With Daclatasvir plus Sofosbuvirin Patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase III Study. *Hepatology* 2015 Apr;61(4):1127-35. Doi: 10.1002/hep.27726. Epub 2015 Mar 10.
34. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, Silk R, Kotb C, Gross C, Teferi G, Sugarman K, Pang PS, Osinusi A, Polis MA, Rustgi V, Masur H, Kottlil S. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015 Sep;15(9):1049-54.
35. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, Pang PS, Samuel D, Loustaud-Ratti V. Ledipasvir-sofosbuvir patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Apr;16(4):459-64.
36. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, Stedman CA. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1454-1461
37. Dieterich et al. Evaluation of Sofosbuvir and Simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. 65th Annual Meeting of the AASLD, November 7-11, 2014; abstract 46.
38. Jensen DM et al. Safety and efficacy of Sofosbuvir -containing regimens for hepatitis C: Real-World experience in a diverse, longitudinal observational cohort. 65th Annual Meeting of the AASLD, November 7-11, 2014. abstract 45.
39. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, Morelli G, Darling JM, Feld JJ, Brown RS, Frazier LM, Stewart TG, Fried MW, Nelson DR, Jacobson IM; HCV-TARGET Study Group. Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology*. 2016 Feb;150(2):419-29
40. Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, Pang PS, Zhu Y, McHutchison JG, Flamm S, Lawitz E. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin

for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. Hepatology. 2015 Jun;61(6):1793-7.

41. Mariño Z , Pascasio JM , Sánchez-Antolín G et al. *Resultados de eficacia de la combinación de sofosbuvir y simeprevir, con o sin ribavirina, en pacientes con cirrosis hepática genotipo 1 y 4 en España. XLI Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado Madrid, 17-19 de febrero de 2016.Sesión oral 2. Gastroenterol Hepatol. 2016;39(Espec Congr 1):6*

42. Cabezas J , Gea F , Llerena S et al. *Efectividad y seguridad del tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir, con/sin ribavirina, en pacientes mono infectados con hepatitis crónica por VHC en práctica clínica real. XLI Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado Madrid, 17-19 de febrero de 2016.Sesión oral 5. Gastroenterol Hepatol. 2016;39(Espec Congr 1):20*

43. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Simeprevir (Olysio®). 2014, Nov; [consultado en junio de 2016]. Disponible desde:*

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-simeprevir-olysio.pdf>

44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Sofosbuvir (Sovaldi®). 2014, Nov; [consultado en junio de 2016]. Disponible desde:*

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sofosbuvir-sovaldi.pdf>

45. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Daclatasvir (Daklinza®). 2015, Feb; [consultado en junio de 2016]. Disponible desde:*

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daclatasvir-daklinza.pdf>

46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). 2015, Mar; [consultado en junio de 2016]. Disponible desde:*

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ledipasvir-sofosbuvir-harvoni.pdf>

47. Asociación española para el estudio del hígado (AEEH), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Documento del III*

Consenso español sobre tratamiento. 2016, Abr; [consultado en junio de 2016].

Disponible desde:

<http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/borrador/gesida-guiasclinicas-2016-br-VHC.pdf>

48. European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol (2015) [consultado en junio de 2016].

Disponible desde:

[http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00208-1/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00208-1/fulltext)

49. American Association for the Study of Liver Diseases. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2016, Abr; [consultado en junio de 2016]. Disponible desde:

http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_April_2016_e1.pdf

50. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. 2015, May; [consultado en junio de 2016]. Disponible desde:

http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf

51. Meer AJ Van Der, Heathcote EJ, Janssen HL. a. Association Between Sustained Virological and Advanced Hepatic Fibrosis. J Am Med Assoc. 2012;308:2584-93.

ANEXOS

ANEXO I. Autorización Estudio



SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

A/A Dña. Mercedes Pérez Barba, Gerente de área y a D. Félix Óscar Martín Sárraga, presidente del comité de docencia área IV de Salud-Noroeste.

Yo, Dña. Isabel Susana Robles García, Responsable del Servicio de Farmacia del Hospital Comarcal del Noroeste Área IV de Salud, con DNI 24224567R y nº de colegiado 1713

EXPONGO:

Que me encuentro cursando estudios en el Máster en Investigación en Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández de Elche edición 2015-2016, y que actualmente estoy realizando el estudio *“Eficacia y seguridad de los nuevos antivirales de acción directa en pacientes con Hepatitis C crónica. Experiencia en un Hospital Comarcal de 2º nivel”* para preparar el Trabajo Final de Máster, considerado una materia más de los contenidos curriculares del Plan de Estudios, siendo tutora del proyecto la Dra. Dña. Rosa Fuster Ruíz de Apodaca. Se trata de un estudio observacional retrospectivo de una cohorte de 24 pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica sometidos a régimen de tratamiento libre de interferón, para evaluar la eficacia de los nuevos antivirales directos de segunda generación en pacientes naïve y en pacientes con fracaso previo a interferón. El periodo de seguimiento es de 18 meses.

Para este estudio se requiere el acceso a datos clínicos del paciente y a la historia clínica digital a través del programa SELENE del Hospital, por lo que

SOLICITO AUTORIZACIÓN PARA:

1. Consultar los datos de la historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio, comprometiéndome por mi parte a que la confidencialidad de los datos personales de los sujetos se mantendrá, en la base de datos (que hará a los efectos de Cuaderno de Recogida de Datos) y en toda la documentación derivada del estudio figurará, en todo caso, tan solo el código que se le asigne a cada sujeto. Los procedimientos de confidencialidad se ajustarán a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Toda la información será tratada de manera estrictamente confidencial.
2. La Exención de Consentimiento informado por parte del paciente: dado que el estudio no supone ningún riesgo para los sujetos y el esfuerzo que conllevaría el localizar y solicitar el consentimiento informado de cada uno de ellos (se trata de un estudio retrospectivo). Ello se hace conforme a los supuestos recogidos en la legislación

(situaciones excepcionales en las que sea imposible o impracticable obtener consentimiento informado) y reconocidos en la Declaración de Helsinki (versión de 2013) y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

DOCUMENTACIÓN ADJUNTA:

- 1.- PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
- 2.- SOLICITUD DE ASIGNACIÓN DE TRABAJO FIN DE MÁSTER CON ACUERDO ESTUDIANTE Y TUTOR
- 3.- SOLICITUD DE EVALUACIÓN DE TRABAJO FIN DE MÁSTER

Atentamente, en Caravaca de la Cruz a 10 de Junio de 2016.



Fdo.: Isabel Susana Robles García

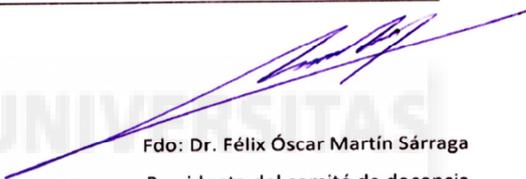
Autorización Comité de Docencia

Sí

NO

Motivos: _____

fecha: 10-06-16



Fdo: Dr. Félix Óscar Martín Sárraga
Presidente del comité de docencia

Autorización Gerencia de Área

Sí

NO

Motivos: _____

fecha: 10.06.2016



Fdo: Dra. Mercedes Pérez Barba
Gerente de Área