

PLAN ESTRATÉGICO PARA EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR EL VIRUS C EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.

Informe de situación y propuesta de actualización

Mayo 2017

INTRODUCCIÓN:

El Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el SNS (PEAHC), que se puso en marcha por acuerdo alcanzado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS en Marzo de 2015, ha sido calificado recientemente como un éxito por la OMS, ya que ha permitido tratar hasta el 31 de marzo de 2017 a un total de 74.276 pacientes.

El Plan se ha estructurado en torno a cuatro líneas estratégicas y ha contado con un Consejo asesor de expertos reconocidos a nivel nacional e internacional en el manejo clínico de esta enfermedad, integrados fundamentalmente en la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), presidido hasta su reciente fallecimiento por el Prof. Joan Rodés, a quien queremos expresar nuestro reconocimiento. También se ha contado con la participación del Comité Institucional compuesto por representantes de cada Comunidad Autónoma, INGESA, mutualidades, el instituto de Salud Carlos III, Instituciones Penitenciarias y representantes de los centros directivos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

El presente informe pretende, siguiendo el compromiso adoptado por la coordinación del PEAHC de informar periódicamente al CISNS, resumir el resultado, a 31 de diciembre, de las actuaciones que se han llevado a cabo en el marco del PEAHC y plantear la actualización de la estrategia terapéutica en base a la disponibilidad de nuevos tratamientos y la evidencia científica.

Es necesario agradecer a todos los miembros del Consejo Asesor y a los integrantes del Comité Institucional su trabajo, a los pacientes sus aportaciones y de forma muy especial las valiosas aportaciones y el impulso que siempre caracterizaron al Dr. Agustín Rivero Cuadrado como coordinador del PEAHC y en el desarrollo de su tarea recientemente concluida como Director General de Cartera básica de Servicios del SNS y Farmacia.

INFORME DE SITUACIÓN A 31 DE DICIEMBRE DE 2016

Se presenta a continuación el informe de situación del PEAHC a fecha 31 de diciembre de 2016 detallando las actuaciones realizadas en cada una de las Líneas Estratégicas previstas en el Plan.

ACTUACIONES REALIZADAS EN LÍNEA ESTRATÉGICA 1:

Cuantificar la magnitud del problema, describir las características epidemiológicas de los pacientes con infección por virus de hepatitis C y establecer las medidas de prevención.

Para cuantificar la magnitud del problema y describir las características epidemiológicas de los pacientes con infección por virus de hepatitis C se están desarrollando dos tipos de actuaciones.

La primera es el **estudio de prevalencia en población general**, con estudio de presencia / ausencia de Ac y Ag virales de hepatitis C. Este estudio se desarrolla en el contexto de un estudio seroepidemiológico de las enfermedades prevenibles por vacunación en España y cuenta con representatividad nacional. Se trata del 2º estudio de seroprevalencia de España, en el que participan todas las CCAA y cuenta con la aprobación de la Comisión de Salud Pública. Está promovido por la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación -Subdirección de Promoción de la Salud y Epidemiología-, cuenta con el apoyo de una empresa externa para el trabajo de campo, y el trabajo de laboratorio se va a realizar en el Centro Nacional de Microbiología, del Instituto de Salud Carlos III, a través de una encomienda de gestión. El proyecto cuenta con la aprobación de un Comité de Ética de Investigación. El trabajo de campo se inició en el mes de marzo de 2017 y está previsto que en el último trimestre de 2017 se disponga de un avance de resultados.

La segunda actuación tiene como objetivo de conocer la magnitud del problema de los casos diagnosticado; para ello se está implantando **el sistema de información de nuevos diagnósticos a través de Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica**. El protocolo de notificación de nuevos diagnósticos de infección por virus de hepatitis C fue aprobado en la Comisión de Salud Pública de febrero de 2016 y los datos se están consolidando a nivel nacional.

En relación a las medidas de prevención primaria, con el objetivo de reducir la incidencia de hepatitis C, se ha **diseñado una página web** en el MSSSI para informar a la población

general sobre la infección por VHC y sus mecanismos de transmisión, que contiene información sobre los principales aspectos de la infección por VHC: ¿Qué es la hepatitis C?, ¿cómo se transmite?, ¿cómo se previene?, síntomas, tratamiento y puntos clave. Además se han revisado las normas sobre tatuajes/piercings, micropigmentación y afines en CCAA y su adecuación al acuerdo del CISNS y a la Resolución sobre requisitos y criterios de seguridad y maquillaje permanente del Consejo de Europa y se está analizando el correcto cumplimiento de las medidas aprobadas y la evaluación del cumplimiento de las condiciones de seguridad.

Respecto a la prevención secundaria, con el objetivo de promover el diagnóstico precoz en poblaciones prioritarias, se ha elaborado **una Guía de Recomendaciones para el diagnóstico precoz del VHC en poblaciones prioritarias en el ámbito de la Atención Primaria**. En su elaboración han participado representantes de las sociedades científicas de AP: Semfyc, Semergen y Semg y la Asociación española para el Estudio del Hígado. El documento ha sido presentado en la Comisión de Salud Pública y al Comité Institucional y una vez aprobado se va a realizar la difusión del mismo. Además, de manera periódica se revisa la Guía de bioseguridad para profesionales sanitarios, aprobada por el CISNS 2015 y se actualiza el Consenso sobre Profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH, VHB y VHC en adultos y niños.

Para dar cumplimiento al objetivo de prevención terciaria que es el de prevenir la morbimortalidad y las complicaciones derivadas de la infección crónica por VHC, se está trabajando en los contenidos de una guía clínica de atención al paciente con infección con VHC, en cuanto a los aspectos de consejo sobre estilos de vida saludables, evaluación sobre el consumo de alcohol, diagnóstico de posibles coinfecciones: VIH, VHB, TB y seguimiento y valoración del grado de fibrosis. Estos contenidos también han sido incorporados en la Guía de Recomendaciones para el diagnóstico precoz del VHC en poblaciones prioritarias en el ámbito de la Atención Primaria.

ACTUACIONES REALIZADAS EN LÍNEA ESTRATÉGICA 2

El objetivo fundamental de la línea estratégica 2 es la de definir los criterios científico-clínicos que permitan establecer la adecuada estrategia terapéutica considerando el uso de antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento de la hepatitis C en el ámbito del Sistema Nacional de Salud. Objetivos Específicos.

Teniendo en cuenta la magnitud de la infección en base a las publicaciones disponibles se consultó a las CCAA sobre los pacientes diagnosticados y pendientes de tratamiento

previo en función de su estado de fibrosis y genotipo antes de la publicación de este plan estratégico. Dado que estaban diagnosticados 51.964 pacientes con fibrosis F2 a F4, se consideró imprescindible una incorporación ordenada de los nuevos tratamientos en el Sistema Nacional de Salud. Por ello, se acordó una estrategia de priorización en función de: la gravedad, el riesgo elevado de transmisión de la infección y la capacidad asistencial del Sistema Nacional de salud en todo el territorio nacional.

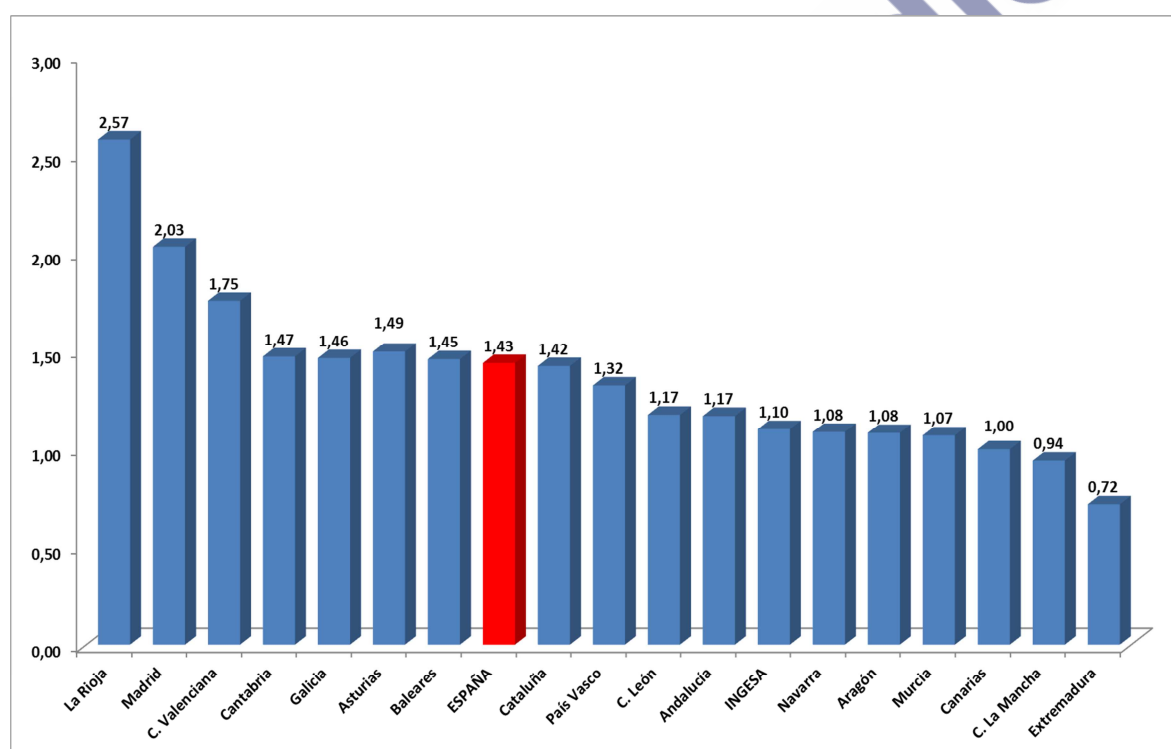
La estrategia terapéutica se ha basado en los criterios de eficacia de los fármacos, seguridad y necesidad terapéutica. Los factores que definen las diferentes opciones son el genotipo y el grado de fibrosis. Se centra en la utilización, siempre por indicación médica, de los nuevos antivirales de acción directa. Desde el inicio del plan estratégico, se dispone de los medicamentos autorizados por la EMA para esta indicación, incluidos en su totalidad en la prestación farmacéutica del SNS. Durante este tiempo se han **autorizado y financiado dos nuevos medicamentos**, ZEPATIER® y EPCLUSA®.

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE MEDICAMENTO	AUTORIZACIÓN COMERCIALIZACIÓN	ALTA FINANCIACIÓN
Interferon alfa-2a	ROFERON®	01-01-1989	01-11-1991
Ribavirina	REBETOL®	01-06-1999	25-11-1999
Peginterferón alfa-2b	PEGINTRON®	06-07-2000	24-04-2001
Peginterferón alfa-2a	PEGASYS®	04-07-2002	09-01-2003
Ribavirina EFG	RIBAVIRINA EFG	07-05-2009	01-12-2009
Boceprevir	VICTRELIS®	27-07-2011	01-11-2011
Telaprevir	INCIVO®	30-09-2011	01-01-2012
Sofosbuvir	SOVALDI®	05-03-2014	1-11-2014
Simeprevir	OLYSIO®	03-06-2014	1-08-2014
Daclatasvir	DAKLINZA®	08-09-2014	1-02-2015
Sofosbuvir+ledipasvir	HARVONI®	15-12-2014	1-04-2015
Ombitasvir+paritaprevir +ritonavir	VIEKIRAX®	03-02-2015	1-04-2015
Dasabuvir	EXVIERA®	03-02-2015	1-04-2015
Elbasvir+ grazoprevir	ZEPATIER®	01-08-2016	01-09-2016
Sofosbuvir+Velpatasvir	EPCLUSA®	02-08-2016	01-04-2017

Con los datos mensuales comunicados por las CCAA, Mutualidades, Ingesa e Instituciones Penitenciarias se ha podido realizar un seguimiento del acceso de los pacientes a los medicamentos. A fecha 31 de diciembre del 2016 han **iniciado tratamiento 66.777 pacientes**.

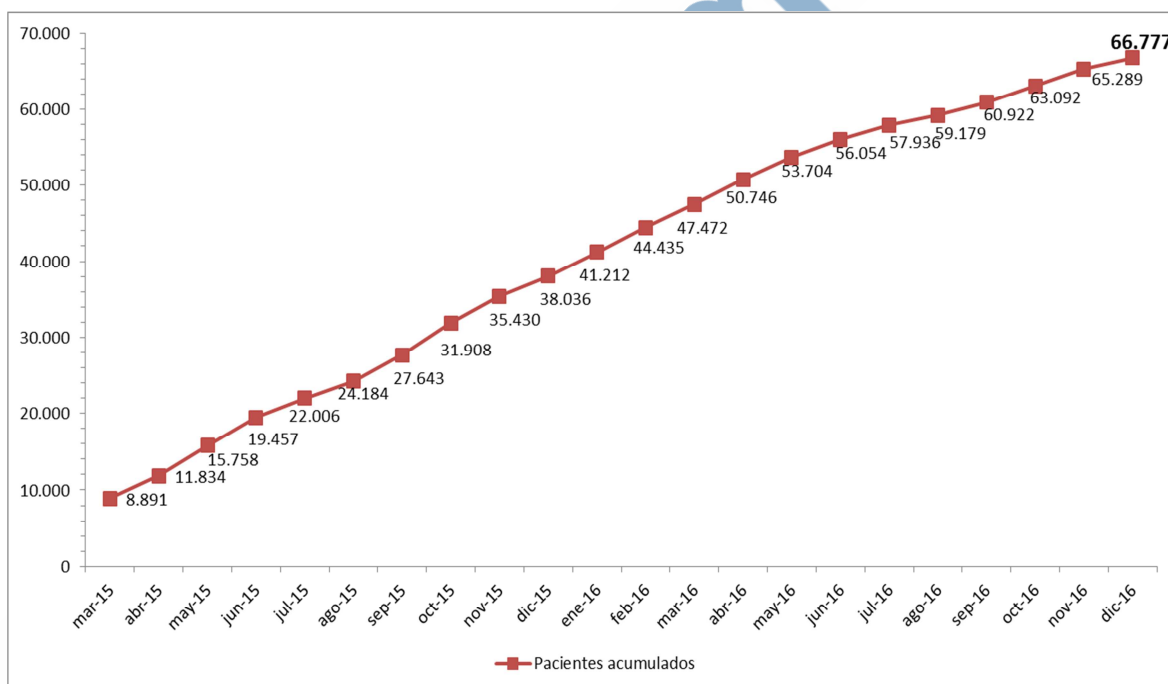
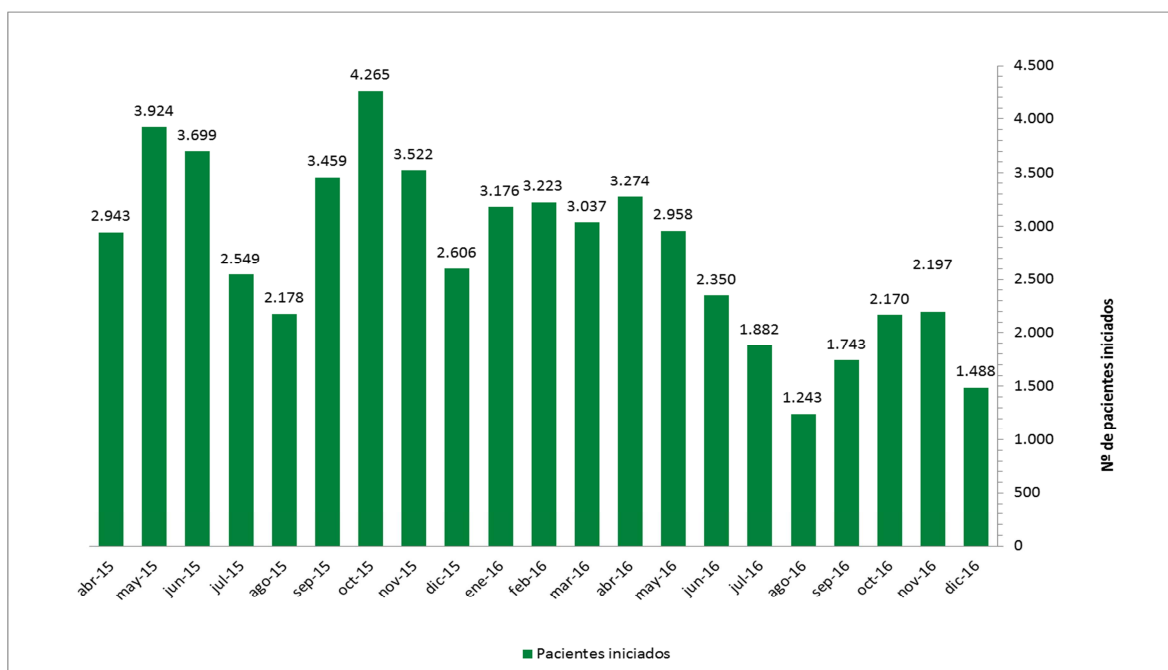
A continuación se muestran el número de pacientes que inician tratamiento ponderado según población INE en enero del 2014 por mil habitantes en cada una de las Comunidades Autónomas e Ingesa y el acceso de nuevos pacientes a los tratamientos en las diferentes CCAA, por meses. Esta información se publica de forma anonimizada periódicamente en la Web del Ministerio, en la sección anteriormente mencionada en este documento.

En este informe, destinado a informar al Pleno del Consejo Interterritorial del SNS, con el objetivo de velar por la equidad en el acceso a los tratamientos de los pacientes en todo el territorio nacional, se ha priorizado la transparencia de la información facilitada por las CCAA, tanto respecto a los pacientes tratados como a las visitas registradas.

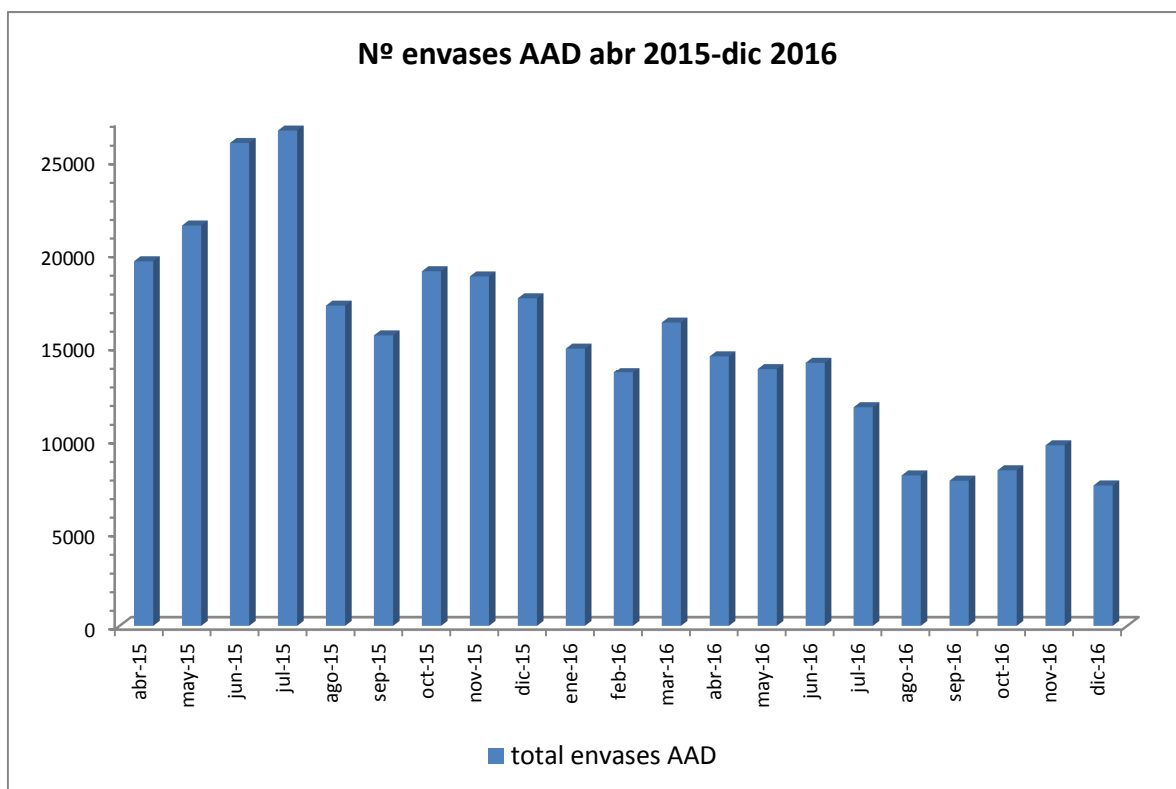


En el territorio español han iniciado tratamiento para la hepatitis C crónica desde el inicio del PEAHC 1,43 pacientes por cada 1.000 habitantes.

Respecto al acceso a los tratamientos, en abril de 2016, **un año** después del acuerdo del Consejo Interterritorial del SNS, para la implementación de este plan, **ya se había superado la cifra de 51.954** pacientes comunicados por las CCAA con grados de fibrosis F2-F4. En los siguientes gráficos se muestra el acceso mensual de nuevos pacientes a los tratamientos hasta llegar a los 66.777, con una media **mensual de 2.756 pacientes**.



En número de envases, considerando que hay pautas de tratamiento en las que es necesaria la combinación de dos medicamentos y otras en las que un único medicamento contiene los principios activos necesarios para el tratamiento, la media mensual de consumo de envases ha sido de **15.336 envases**.



ACTUACIONES REALIZADAS EN LÍNEA ESTRATÉGICA 3

Tiene como objetivo establecer los mecanismos de coordinación para la adecuada implementación de la estrategia para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud.

Para asegurar la adecuada implantación del PEAHC, es importante destacar que se ha trabajado desde su inicio buscando el **consenso multidisciplinar**. Para dar cumplimiento del objetivo fundamental de la línea 3, se ha requerido de la existencia de instrumentos de coordinación y de los sistemas de información creados para ello.

Dentro de los instrumentos de coordinación y armonización se incluyen el Comité Institucional y el Foro de Pacientes.

El **Comité Institucional** fue constituido el día 15 de abril del 2015 con la misión de velar por la adecuada implementación del plan (ver Anexo VI del plan). Integrado por un representante designado por cada Comunidad Autónoma, mutualidades, un representante del ISCIII, de Instituciones Penitenciarias y representantes de los centros directivos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Se han mantenido

desde su constitución 10 reuniones en las que se ha realizado un seguimiento sistematizado de la implementación y avance del plan en todas sus líneas estratégicas, analizado los resultados, buscando una armonización en las actuaciones y velando porque el acceso a los medicamentos se realice a aquellos pacientes que los precisen y según los criterios adoptados.

Vinculados al Comité Institucional se han creado grupos de trabajo más específicos como el grupo de registros y el grupo de trabajo de la línea de I+D+i.

Cuando se ha considerado necesario, durante todo este período se ha contado con la colaboración del Comité Científico Asesor, quien ha participado de modo activo, especialmente en la última etapa en la cual se ha considerado necesario proceder a la revisión de la estrategia terapéutica.

El **Foro de pacientes** está constituido por los siguientes integrantes: en representación de los pacientes: la Plataforma Organización de Pacientes, Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO), Federación Nacional de Trasplantados Hepáticos (FNETH), Coordinadora de Afectados; Plataforma de Afectados Hepatitis C (PLAFHC), CESIDA-VIH y SIDA, representantes del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales de Igualdad y del Consejo Asesor Científico.

REUNIONES MANTENIDAS POR LOS INSTRUMENTOS DE COORDINACIÓN	
COMITÉ INSTITUCIONAL	FECHA
1º	15 abril 2015
2º	29 abril 2015
3º	13 mayo 2015
4º	30 julio 2015
5º	12 noviembre 2015
6º	10 febrero 2016
7º	23 febrero 2016
8º	11 octubre 2016
9º	11 noviembre 2016.
10º	10 febrero 2017
FORO PACIENTES	12 noviembre 2015
COMITÉ COORDINADOR	27 febrero 2017

Se ha aprobado la creación de un **Comité Coordinador**, a propuesta de los pacientes, integrado por representantes de Pacientes, Sociedades Científicas, Consejo Asesor, ISCIII, MSSSI (DGSPCI y DGCBSyF) y representantes de CCAA. El comité coordinador se

constituyó el 27 de febrero del 2017 con el objetivo de constituir un espacio de intersección entre los órganos Directivos del PEAHC, Sociedades Científicas y Organizaciones de Pacientes, siendo una herramienta de coordinación que aúne todas las voces autorizadas y traslade su visión al Comité Institucional para que se aborden eficientemente la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes.

El Comité Científico Asesor presidido hasta su reciente fallecimiento por el Prof. Joan Rodés, está constituido por expertos reconocidos a nivel nacional e internacional en el manejo clínico de esta enfermedad, integrados fundamentalmente en la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), contando también con representantes del Consejo de Especialidades Médicas y del Instituto de Salud Carlos III.

En relación a las herramientas necesarias para conocer el acceso a los medicamentos, monitorizar la efectividad terapéutica y los resultados de salud de los pacientes, se dispone de tres **fuentes de información**:

1. Registro de contabilidad de pacientes. Contiene información presentada por CCAA, mutualidades e Instituciones Penitenciarias con periodicidad mensual de:

- nº Pacientes que inician tratamiento con los medicamentos.
- nº Pacientes finalizados en función de la duración de los tratamientos 8, 12 ó más de 12 semanas.

Su objetivo es proporcionar información de acceso a los tratamientos en todo el SNS.

2. Consumo de envases mensual a través de la aplicación SEGUIMED. Es otra fuente de conocimiento del acceso, pero en este caso son los laboratorios titulares de los medicamentos los que proporcionan la información, desglosada por centros sanitarios y en tiempo real, a mes vencido.

3. Registro SITHepaC. Su objetivo es la monitorización de la efectividad terapéutica y el análisis de los resultados en salud de los pacientes tratados. Su creación se sustenta en la Orden SSI/1656/2015, de 31 de julio, por la que se modifica la Orden de 21 de julio de 1994, por la que se regulan los ficheros con datos de carácter personal gestionados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, creándose el nuevo fichero automatizado «Sistema de información de monitorización terapéutica de pacientes con Hepatitis C crónica (**SITHepaC**)», publicada el 6 de agosto del 2015.

Para la remisión de los datos se puede se dispone de tres opciones: Formulario individual;

Carga del fichero XML y Servicio Web (WS).

El mencionado registro recoge datos clínicos del paciente, que a su vez son supervisados por las autoridades Sanitarias competentes en este ámbito. En el registro (SiTHePaC) se incluyen variables que son de obligado cumplimiento y otras que son voluntarias. Los datos se dividen en dos categorías: variables correspondientes al registro basal al inicio del tratamiento, y variables de visitas posteriores que corresponden a variables de seguimiento y post tratamiento.

En el siguiente cuadro se resumen las variables principales:

REGISTRO BASAL (primera consulta)	REVISIONES (visitas sucesivas)
1. Datos generales: Código paciente (CIP-Autonómico), sexo, año nacimiento, origen de datos (CCAA, INGESA, Mutualidades e Instituciones Penitenciarias).	1. Datos generales: Confirmación de los anteriores.
2. Datos clínicos: Genotipo; Grado de fibrosis; Cirrosis (compensada/descompensada); Situación respecto a trasplante hepático (trasplantado/lista de espera); Hepatocarcinoma; Enfermedad extrahepática por VHC; Carga viral.	2. Datos clínicos: RVS 12s y 24s y confirmación anual; Progresión de enfermedad; Situación respecto a trasplante.
3. Datos terapéuticos: Tratamientos previos; Tratamiento iniciado con fecha.	3. Datos terapéuticos: Continúa con tratamiento (si/no); Interrupción del tratamiento (si/no), en caso afirmativo fecha y motivo; Inicio de nuevo tratamiento (si/no)

La variable fundamental de eficacia de los medicamentos es la respuesta viral sostenida (RVS) 12 semanas después de finalizar el tratamiento.

Evaluación de los resultados en salud del Sistema Nacional de Salud.

Se está realizando un primer análisis de resultados de efectividad terapéutica con los datos disponibles en el registro SiTHePaC, que a siete de febrero de 2017 son 40.208.

Análisis de los registros basales.

Características demográficas de los registros: de los 40.208 pacientes, el 63,49% son hombres y la mediana de edad se sitúa en torno a los 55 años.

Características de la infección viral de los pacientes registrados en SitHepaC se muestran en las siguientes tablas y gráficas:

Genotipos virales De todos los sujetos, la mayoría de los pacientes tenían únicamente un genotipo, siendo el genotipo más frecuente el genotipo 1b, seguido por el 1a y el 3. Un porcentaje muy pequeño de pacientes estaban infectados por más de un genotipo.

Distribución Genotipo

Genotipo	Pacientes	% frecuencia
1a	9.912	24,65
1b	18.984	47,21
2	814	2,02
3	4.807	11,96
4	4.328	10,76
más de 1 genotipo	282	0,70
Otros	1.017	2,53
Sin datos	65	0,16

En cuanto al **daño hepático**, la mayoría de los pacientes tratados tienen fibrosis avanzadas (62,56%), lo que confirma el acceso prioritario al tratamiento de los pacientes más graves. A pesar de ello, hay un 11% de pacientes tratados con grados de fibrosis F0 y F1.

Distribución Fibrosis

Fibrosis	Pacientes	% frecuencia
F0	456	1,13
F1	4.211	10,47
F2	10.083	25,08
F3	8.750	21,76
F4	16.403	40,8
Sin datos	305	0,76

De los 16.403 pacientes con grado de fibrosis F4 el tipo de cirrosis se muestra en el siguiente cuadro:

Tipo de cirrosis	n (%)
Descompensada	1.473 (9,17%)
Compensada con riesgo de descompensación	3.292 (20,49%)
Compensada sin riesgo de descompensación	11.300 (70,34%)

En cuanto a la **experiencia previa a tratamientos** antivirales, el 67,26% son naïve y el 32,74 han sido pretratados.

El 19,56% están **coinfectados con VIH**.

Monitorización de la efectividad terapéutica.

Se ha analizado la efectividad de los tratamientos antivirales a partir de los resultados obtenidos de 11.050 pacientes con información de respuesta viral sostenida a las 12 semanas de la finalización del tratamiento.

De los 11050 pacientes, 515 pacientes (4.66%) no presentaban respuesta viral sostenida a las 12 semanas.

RVS12	Pacientes
Si	10.535
No	515
Total	11.050

Pacientes naïve

De los 11050 pacientes, 6783 pacientes (61.38%) no habían recibido previamente tratamientos antivirales contra el VHC (pacientes naïve). De estos 6783 pacientes naïve, 2112 pacientes (31.13%) solamente recibieron un único medicamento y 3191 pacientes (47.04%) recibieron una combinación de 2 tratamientos.

De los 6783 pacientes naïve que no tuvieron ningún tratamiento previo en el momento

de la visita basal, 6501 pacientes (95.84%) presentaron respuesta viral sostenida a las 12 semanas.

Respuesta	Viral	Número de sujetos	Porcentaje
Sostenida a 12 semanas			
No		282	4.16%
Sí		6501	95.84%

Pacientes con algún tratamiento antiviral anterior

De los 11050 pacientes, 4267 pacientes (38.62%) habían recibido previamente tratamientos antivirales con combinaciones de Peginterferón o con antivirales de acción directa de primera generación.

De estos 4267 pacientes, 972 pacientes (22.78%) solamente recibieron un único tratamiento y 2041 pacientes (47.83%) recibieron una combinación de 2 tratamientos.

La respuesta viral sostenida en estos pacientes fue del **94,53%**.

Respuesta viral en función del genotipo.

Genotipo/RVS	SI	NO	%RVS12
1a	2.566	119	95,57%
1b	5.149	220	95,90%
1c	17	0	100,00%
1 sin subtipar	225	11	95,34%
2	255	12	95,51%
3	1209	80	93,79%
4	1123	74	93,82%
Otros	10	0	100,00%
Sin datos	39	0	100,00%
TOTAL	10.593	516	95,36%

Respuesta viral sostenida en función del grado de fibrosis.

Fibrosis / RVS	SI	NO	%RVS12
F0	105	5	95,45%
F1	712	21	97,14%
F2	2.359	75	96,92%
F3	2.484	103	96,02%
F4	4.851	310	93,99%
Sin datos	24	1	96,00%
TOTAL	10.535	515	95,34%

Como conclusión de todo lo anterior, se confirman los excelentes resultados de eficacia que se incluían en los ensayos clínicos de los nuevos antivirales (>95%)

El análisis por genotipos, muestra efectividad superior al 95% salvo en los genotipos 3 y 4.

Respecto a los resultados de efectividad en función de la gravedad del paciente, aunque en general los resultados se encuentran por encima del 95%, se observa una menor efectividad de los tratamientos en los pacientes con cirrosis.

ACTUACIONES REALIZADAS EN LÍNEA ESTRATÉGICA 4

La Línea 4 del Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud, tiene como objetivo principal fomentar el avance en el conocimiento de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud a través de actuaciones específicas en el área de la I+D+i.

En el marco de esta Línea 4 de I+D+i, el Instituto de Salud Carlos III ha considerado prioritario fomentar actividades estructuradas en el área de epidemiología de la infección por virus de la hepatitis C e impulsar, a nivel de todo el Estado y utilizando como instrumento el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), estudios de cohortes orientados a identificar eventos relacionados con los aspectos epidemiológicos de la hepatitis C.

Las actuaciones concretas se han diseñado e implementado en el perímetro de la estrategia científica del CIBER, y más específicamente, por parte de los grupos de investigación de sus áreas temáticas de Epidemiología y de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. La existencia de un consorcio estructurado con más de cien grupos de investigación de todo el país ha permitido acelerar el desarrollo de estos estudios y la obtención de unos datos preliminares de una forma rápida.

En concreto, se han puesto en marcha dos estudios de cohortes en el marco de la estrategia científica del CIBER para investigar 1) la situación epidemiológica actual (prevalencia de la infección) en España y 2) el efecto de los nuevos tratamientos antivirales en la historia natural de la enfermedad asociada a esta infección. La financiación de ambos estudios de cohortes representa un total de **976.900 €**.

Los proyectos de investigación en curso son los siguientes:

TÍTULO DEL PROYECTO: “Evaluación de las intervenciones preventivas y terapéuticas frente a la infección por el virus de la hepatitis C”.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Jesús Castilla Catalán.

CENTRO: Centro de Investigación Biomédica en Red, área temática Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Objetivo general: Obtener indicadores que ayuden a planificar y evaluar las intervenciones preventivas y terapéuticas frente a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

Objetivos específicos:

- Determinar la tasa de nuevos diagnósticos de infección por el VHC en Navarra.
- Detectar la posible ocurrencia de nuevos contagios de infección por VHC.
- Evaluar la mejora en el diagnóstico de infección por VHC y estimar el número de infecciones no diagnosticadas.
- Estimar la prevalencia de infecciones diagnosticadas de VHC, y su distribución por grado de fibrosis hepática, genotipo, carga viral y coinfecciones por el VIH y el VHB.
- Cuantificar los ingresos hospitalarios por causas relacionadas con la infección.
- Prevalencia de cirrosis en personas con diagnóstico de infección por el VHC.
- Mortalidad en personas con infección por VHC y en personas con remisión virológica sostenida.
- Describir las características de los pacientes que acceden a tratamientos antivirales y de los que quedan por tratar.
- Estimar la tasa de remisión espontánea de la infección por el VHC.
- Evaluar la proporción de pacientes con respuesta virológica sostenida entre las personas con tratamiento antiviral, y los factores determinantes.
- Incidencia de cáncer hepático en personas con infección por VHC y en personas con remisión virológica sostenida.
- Evaluar el valor de la detección del antígeno core del VHC como marcador de la respuesta a tratamiento en sustitución de la carga viral.
- Evaluación económica de los tratamientos administrados.

Diseño: A partir de bases de datos asistenciales con base poblacional se han construido cortes transversales anuales para evaluar y comparar la prevalencia, y cohortes para evaluar incidencia (nuevos diagnósticos, cirrosis, cirrosis descompensada, respuesta viral sostenida, hepatocarcinoma, mortalidad).

Ámbito: Población residente en Navarra cubierta por el Servicio Navarro de Salud entre 2014 y junio de 2016. Sujetos de estudio: pacientes con diagnóstico de infección por el VHC (anti-VHC). Instrumentación: cruces de bases de datos para definir la situación de los pacientes con anti-VHC.

AVANCES Y LOGROS EN LA INVESTIGACIÓN: En relación con los principales resultados obtenidos hasta el momento. En enero de 2015 había 4936 personas

con diagnóstico anti-VHC+ (0,8% de la población). Se estima que las infecciones diagnosticadas eran más del 95% del total. El 9% de los infectados por VHC tienen también VIH. 2088 habían tenido alguna determinación de carga viral detectable, y 1577 seguían teniéndola (2,6 por 1000 habitantes). A julio de 2016 el número de anti-VHC+ había disminuido un 4%, los que tenían alguna CV detectable habían aumentado 9%, los que tenían la última CV detectable habían disminuido un 22%. Los que habían negativizado la CV tras el tratamiento pasaron de 164 (8%) a 708 (32%). Aunque se hacen más de 3,5 determinaciones anuales por 100 habitantes, la tasa de nuevos diagnósticos fue 8 por 100.000 habitantes año. La tasa de nuevos contagios se estima en 1 por 100.000. En 2015 se trataron 377 pacientes con los nuevos antivirales con una efectividad por intención de tratar de 97%. El 43% de los pacientes que tuvieron alguna vez CV positiva ya la habían negativizado a julio de 2016, el 11% de forma espontánea y 32% tras tratamiento antiviral. Se puede concluir, a la vista de los resultados obtenidos, que éstos dibujan una situación mejor que la inicialmente prevista, con muy baja tasa de nuevos contagios, y muy baja proporción de infecciones no diagnosticadas. Un tercio de los potenciales candidatos a tratamiento ya se han tratado y se mantienen sin CV.

ARTÍCULOS PUBLICADOS EXCLUSIVAMENTE COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN.

Título: Estimación de la prevalencia de infección diagnosticada y no diagnosticada por el virus de la hepatitis C en Navarra, 2014-2016. Autores: Aguinaga A, Díaz-González J, Pérez García A, Barrado L, Martínez-Baz I, Casado I, Juanbeltz R, Ezpeleta C, Castilla J. En prensa: *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2017.

Título: Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica en el ámbito de la práctica clínica. Autores: Juanbeltz R, Zozaya JM, Repáraz J, Castilla J, Sarobe MT, Úriz JI, Gracia Ruiz de Alda M, San Miguel R. Enviado: *Anales Sistema Sanitario de Navarra*.

Título: Alteraciones de los parámetros hematológicos y bioquímicos en pacientes con virus de la hepatitis C tratados con los nuevos antivirales de acción directa. Experiencia de vida real. Autores: Juanbeltz R, Úriz JI, Zozaya JM, Repáraz J, Castilla J, Sarobe MT, Gracia Ruiz de Alda M, San Miguel R. En redacción.

Título: Changes in the infection status of the population diagnosed with hepatitis C virus infection following the introduction of the direct-acting antivirals. Autores: Pérez García A, Aguinaga A, Díaz-González J, Barrado L, Martínez-Baz I, Casado I, Juanbeltz R, Ezpeleta C, Castilla J. En redacción.

TITULO DEL PROYECTO: “Impacto del tratamiento con nuevos antivirales en la historia natural de la cirrosis por el virus de la Hepatitis C. Identificación de factores predictivos de no respuesta”.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Xavier Forns, Jordi Bruix, Jaume Bosch en representación CIBEREHD.

CENTRO: Centro de Investigación Biomédica en Red, área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

- ***Parte A. Impacto del tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa en la historia natural de la hepatopatía crónica avanzada (cirrosis) y mecanismos patogénicos.***

Objetivo general: Evaluación de la eficacia y seguridad de las nuevas pautas terapéuticas sin interferón en pacientes con cirrosis hepática y análisis de su impacto en la historia natural de la enfermedad.

Objetivos específicos:

- Evaluar la eficacia y seguridad de las diferentes pautas de tratamiento (sin interferón) en pacientes con cirrosis hepática compensada y descompensada.
- En pacientes con cirrosis compensada que alcanzan la curación de la infección, analizar su impacto sobre la incidencia de descompensación clínica (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva) y de carcinoma hepatocelular.
- En pacientes con cirrosis descompensada que alcanzan la curación de la infección, evaluar su impacto en la historia natural de la enfermedad, mediante el análisis de variables clínicas (sobrevida, mejoría o desaparición de descompensación, desaparición de varices esofágicas) y analíticas (función hepatocelular mediante la medición de scores MELD y Child-Pugh). En un subgrupo de pacientes (25%) se evaluará el impacto de la curación de la infección sobre el GPVH.
- Evaluar de forma invasiva y no invasiva la regresión de la fibrosis (y cirrosis) en pacientes que alcanzan la curación de la infección.
- En pacientes con cirrosis compensada y carcinoma hepatocelular en estadio inicial, evaluar si la erradicación de la infección por VHC reduce la recurrencia tumoral.

- ***Parte B. Optimización del tratamiento antiviral directo de la hepatitis crónica c***

en práctica clínica e identificación de factores asociados a ausencia de respuesta.

Objetivo general: Investigar los factores predictivos de recurrencia de la infección una vez suspendido el tratamiento antiviral, incluyendo variables clínicas (estadio de la enfermedad, comorbilidades), virológicas (presencia de mutaciones basales del virus C en regiones diana de antivirales) e inmunológicas (éste último aspecto en un subgrupo de pacientes).

Objetivos específicos:

- Analizar la relevancia, en la práctica clínica, del subtipado y de la presencia de mutaciones de resistencia (RAVs) basales para explicar los fallos terapéuticos a nuevos antivirales.
- Evaluar, en un subgrupo de pacientes, la dinámica de la restauración inmune celular (CD4+) específica durante el tratamiento en función de la respuesta.

Diseño: Desde el punto de vista metodológico se trabaja mediante el análisis de grandes cohortes de pacientes, incluidos el registro HEPA-C que surgió de la colaboración CIBEREHD y AEEH (Asociación Española para el Estudio del Hígado). Como objetivos fundamentales se estudia la eficacia y seguridad de los tratamientos con AAD; el efecto de la erradicación del VHC sobre la incidencia de carcinoma hepatocelular y descompensación hepática; el impacto del tratamiento sobre la presión portal y otros marcadores de enfermedad avanzada; y la frecuencia y causas de la aparición de mutantes resistentes a los tratamientos antivirales. Hasta este momento ya se han obtenido resultados en la mayoría de objetivos planteados.

AVANCES Y LOGROS EN LA INVESTIGACIÓN: En relación a los resultados obtenidos: En primer lugar se han obtenido datos de eficacia y seguridad en grandes cohortes de pacientes infectados por genotipo 1, 3 y 4 con resultados de curación superiores al 95% (92% en pacientes cirróticos). El impacto de la curación se ha estudiado en un subgrupo de pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (n=200) y se ha podido observar que a los 6 meses de la curación se produce una reducción significativa del gradiente de presión portal (aunque persisten en riesgo de descompensación una proporción importante de pacientes). En cuanto a la incidencia de carcinoma hepatocelular, se ha puesto en marcha un estudio que incluye 9 centros y más de 1000 pacientes cirróticos y del que se tendrán resultados en breve. Otro estudio ya publicado sugiere que en pacientes con carcinoma hepatocelular en remisión que han recibido tratamiento con DAA se produce un incremento de la

recurrencia del hepatocarcinoma.

Además, se han obtenido datos de subtipado de pacientes (> 1000) de más de 35 centros de España. Los resultados muestran una prevalencia de infección por genotipo 1 del 67% (50% G1b, 17% G1a), seguido del 3a (16%) y 4d (12%). A mayor distancia se hallan los subgenotipos 2a, 2c, y 2 j (3%) y mezclas de diversos (3%). Esta distribución se contrastará en un futuro con aspectos epidemiológicos que ayudarán a trazar el origen de la infección y factores de riesgo. Además se ha procedido a estandarizar la secuenciación profunda para detectar mutantes resistentes en las regiones NS3, NS5A y NS5B. De momento se ha iniciado el procesamiento de más de 100 muestras procedentes de pacientes que han presentado fallo virológico a diferentes pautas: Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/daclatasvir, Sofosbuvir/Simeprevir y 3D/2D.

Finalmente, con el objetivo de evaluar en un subgrupo de pacientes la dinámica de la restauración inmune celular (CD4+) específica durante el tratamiento, se ha procedido a la puesta a punto de la metodología en linfocitos de un grupo control y se ha iniciado el trabajo en pacientes (respondedores y no respondedores al tratamiento).

ARTÍCULOS PUBLICADOS EXCLUSIVAMENTE COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN

Título: Successful continuation of HCV treatment following liver transplantation. Autores: Carlos Fernández Carrillo, MD, Gonzalo Crespo, MD, PhD, Juan de la Revilla, MD, Lluís Castells, MD, PhD, Maria Buti, MD, PhD, José Luis Montero, MD, PhD, Emilio Fábrega, MD, PhD, Inmaculada Fernández, MD, PhD, Cristina Serrano-Millán, MPharm, Victoria Hernández, MPharm, José Luis Calleja, MD, PhD, María-Carlota Londoño, MD, PhD. Revista: Transplantation (in press) Año: 2016. Factor de Impacto: 3,69.

Título: Effectiveness and safety of Sofosbuvir based regimens plus a NS5A inhibitor for patients with cirrhosis and HCV Genotype 3 infection. Results of a multicentre real-life cohort. Autores: Sonia Alonso, Mar Riveiro-Barciela, Inmaculada Fernandez, Diego Rincón^{5,3}, Yolanda Real, Susana Llerena, Francisco Gea, Antonio Oliveira, Carlos Fernández Carrillo, Benjamín Polo, José A. Carrión, Alexandra Gómez, María José Devesa, Carme Baliellas, Ángeles Castro, Javier Ampuero, Rafael Granados, Juan Manuel Pascasio, Ángel Rubín, Javier Salmeron, Ester Badia, José María Moreno Planas, Sabela Lens, Juan Turnes, José Luis Montero, María Buti, Rafael Esteban, Conrado M. Fernández-Rodríguez. Revista: J Viral Hepatitis Año: 2016 (in press). Factor de Impacto: 4,17.

Título: Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. Autores: María Reig,y, Zoe Mariño, Christie Perelló, Mercedes Iñarrairaegui, Andrea Ribeiro, Sabela Lens, Alba Díaz, Ramón Vilana, Anna Darnell, María Varela, Bruno Sangro, José Luis Calleja, Xavier Forns, Jordi Bruix. Revista: Journal of Hepatology Año: 2016 Vol.: 65(4) Págs.: 719-26. Factor de Impacto: 10,59.

Título: Reactivation of Herpesvirus in Patients With Hepatitis C Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. Autores: Perelló M C, Fernández-Carrillo C, Londoño MC, Arias-Loste T, Hernández-Conde M, Llerena S, Crespo J, Forns X, Calleja JL. Revista Gastroenterology & Hepatology Año: 2016 Vol.: 14(11) Págs.: 1662-1666 Factor de Impacto: 7.680.

Título: Effectiveness and safety of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin: An early access program for Spanish patients with genotype 1/4 chronic hepatitis C virus infection. Autores: Christie Perello, Jose A. Carrion, Belen Ruiz-Antoran, Javier Crespo, Juan Turnes, Jordi Llaneras, Sabela Lens, Manuel Delgado, Javier Garcia-Samaniego, Felix Garcia, Inmaculada Fernandez, Rosa Maria Morillas, Diego Rincon, Juan Carlos Porres, Martin Prieto, Maria Lazaro-Rios, Conrado Fernandez-Rodriguez, Jose Antonio Hermo, Manuel Rodriguez, Jose Ignacio Herrero, Pablo Ruiz, Jose Ramon Fernandez, Manuel Macias, Juan Manuel Pascasio, Jose Maria Moreno, Miguel Angel Serra, Juan Arenas, Yolanda Real, Francisco Jorquera, Jose Luis Calleja and for the Spanish Collaborative Group for the Study of the Use of Hepatitis C Direct-Acting Drugs. Revista: J Viral Hepatitis Año: 2016 (in press) Factor de Impacto: 4,17.

Título: Effectiveness and safety of oral combination antiviral therapy in patients with HCV genotype 1 infection: results from a Spanish real-world cohort. Autores: Jose Luis Calleja, Javier Crespo, Diego Rincón, Belén Ruiz-Antorán, Inmaculada Fernandez, Christie Perello, Francisco Gea, Sabela Lens, Javier Samaniego, Begoña Sacristán, Martin Prieto, Joaquin Cabezas, Jose Manuel Pascasio, Juan Turnes, Xavier Torras, Rosa Maria Morillas, Mari Buti, Miguel A Serra, Moises Diago, Conrado Fernandez, Javier Ampuero, Francisco Jorquera, Miguel A Simon, Juan Arenas, Carmen Alvarez Navascues, Rafael Bañares, Raquel Muñoz, Agustin Albillos, Zoe Mariño; for the Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group. Revista: J Hepatology Año: 2016 (en segunda revisión) Factor de Impacto: 10,59.

CONCLUSIONES

Las principales fortalezas del PEAHC que han contribuido al éxito del mismo han sido:

- 1.- Facilitar la transparencia de la información cara a los ciudadanos a través de la creación de una página web en la página principal de entrada del MSSSI
- 2.- La participación de **todos los agentes involucrados en el abordaje de la hepatitis C**. Así se ha trabajado con las autoridades sanitarias competentes en el SNS para abordar un problema sanitario (MSSSI, CCAA y Mutualidades), facilitando información en un tiempo récord. Se ha contado con la valiosa colaboración de los expertos, en representación de las Sociedades científicas y con la colaboración de Instituciones Penitenciarias. También se ha tenido en cuenta la interacción con los diferentes foros de pacientes donde estuviesen representados enfermos de Hepatitis C, fundamentalmente FNETH, FEDHEMO y las diferentes Coordinadoras y Plataformas.
- 3.- La notable **capacidad de respuesta del SNS a través de sus profesionales**, puesta de manifiesto una vez más, que ha hecho posible tratar a un número muy elevado de pacientes, en un plazo muy corto de tiempo, siendo en la actualidad España el país referente en el objetivo perseguido, y el único que ha tratado a tantos pacientes en condiciones de equidad
- 4.- El permanente diálogo con **la industria farmacéutica**, que sensible a la problemática ha aceptado fórmulas de financiación, innovadoras en el SNS.

Si bien las perspectivas de futuro son esperanzadoras en cuanto a la elevada efectividad de los tratamientos, se debe ser cauto y tener en cuenta una serie de factores para que no se conviertan en amenazas para el correcto desarrollo del PEAHC. Se debe tener siempre presente por tratarse de medicamentos de reciente comercialización la **incertidumbre en la efectividad y seguridad de los AAD, por lo que se ha de** mantener la obligada prudencia durante los primeros cinco años tras su puesta en el mercado que obliga, conforme a la normativa vigente, a establecer una vigilancia en pro de la seguridad del paciente. De hecho actualmente si bien se consideran estos tratamientos seguros mayoritariamente, existe un riesgo bajo de reactivación de la infección por virus B en pacientes coinfectados y ciertas cautelas que precisan mayor concreción, respecto a una posible recidiva de HCC, posiblemente con evolución desfavorable, por lo que esta última, está siendo analizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Siempre se debe procurar preservar el delicado equilibrio entre la demanda social y la

sostenibilidad de nuestro Sistema. Conforme ha ido avanzando el PEAHC y los pacientes con grados de fibrosis más severa y más graves se han ido tratando, se han ido actualizando las condiciones de precio y financiación en las diferentes comisiones interministeriales para adaptarlas al perfil actual de pacientes que quedan pendientes de recibir tratamiento. Como resultado, se han financiado medicamentos en condiciones más ventajosas para el SNS.

PROPUESTA DE ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Teniendo en cuenta todo lo recogido en el informe de situación y considerando que el perfil de la mayoría de los pacientes diagnosticados y pendientes de tratamiento corresponde a pacientes con estadios de fibrosis no avanzada, que los resultados de efectividad terapéutica son excelentes, que se han seguido incorporando nuevos medicamentos a la prestación del SNS y que se han ido acortando las pautas de tratamiento en algunos de los medicamentos ya financiados, **se propone una actualización de la estrategia terapéutica** (Anexos I) que ha sido acordada en el Comité Institucional del PEAHC y cuyos puntos clave se resumen a continuación:

- Se extiende el tratamiento a todos los grados de fibrosis, según indicación clínica.
- Se incorporan nuevos medicamentos financiados.
- Se incorpora la eficiencia a los criterios que rigen la selección de los medicamentos.
- Se actualiza la recomendación de pautas de tratamiento con duración entre 8 y 24 semanas
- Se propone la ampliación del PEAHC existente hasta el 2020, extendiendo su duración en 3 años.

Se incluyen además unas recomendaciones de tratamiento de la hepatitis C crónica en la población pediátrica (Anexo II) y una estimación del **impacto presupuestario**, realizada teniendo en cuenta la información de prevalencia publicada a partir de estudio realizado en Navarra (Anexo III).

ANEXO I:

LINEA ESTRATÉGICA 2 (actualizada en Febrero 2017):

Definir los criterios científico-clínicos que permitan establecer la adecuada estrategia terapéutica considerando el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis c crónica en el ámbito del sistema nacional de salud.

1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.1.1. Establecer en los pacientes con hepatitis crónica por VHC (HCC) los parámetros clínicos, que permitan la adecuada caracterización del paciente subsidiario de tratamiento, el seguimiento virológico y el seguimiento clínico.

1.1.2. Caracterizar los centros donde se va a llevar a cabo el control y seguimiento de estos pacientes.

1.1.3. Establecer los criterios generales para tratamiento de la HCC en el Sistema Nacional de Salud.

1.1.4. Definir la estrategia terapéutica para la HCC de aplicación en el Sistema Nacional de Salud, considerando los medicamentos disponibles.

Se presentan seguidamente, respetando la estructura del documento presentado por el grupo editor.

1.2. ACCIONES PRIORITARIAS

El tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica ha experimentado numerosos cambios como consecuencia de la autorización sucesiva, en un corto periodo de tiempo, de nuevos antivirales orales de acción directa contra el VHC. Estos nuevos medicamentos, y otros que se encuentran en proceso de autorización y de decisión sobre precio y reembolso, se unen a los ya existentes, incrementando las posibilidades de tratamiento de pacientes en diferentes situaciones clínicas, según el genotipo del virus o el estadio de la enfermedad.

Dado el creciente arsenal de medicamentos autorizados y en investigación para el tratamiento de los pacientes con esta patología, la propia variabilidad de situaciones clínicas a las que se enfrentan los clínicos, las diferencias en la investigación realizada y los resultados obtenidos con los medicamentos, hace necesario establecer una estrategia en

el acceso a estos medicamentos que permita en un futuro la eliminación del VHC, en consonancia con las recientes recomendaciones de la OMS. En mayo de 2016, la Organización Mundial de la Salud adoptó la primera "Estrategia mundial del sector sanitario en hepatitis viral, 2016-2021". La estrategia tiene como objetivo la eliminación de la hepatitis viral como problema de salud pública, en la que está incluido la reducción en 2030 de las nuevas infecciones por hepatitis virales en un 90% y la reducción de las muertes debido a la hepatitis viral en un 65%; indudablemente incrementar las tasas de tratamiento es una de las actuaciones que contribuirá a la consecución de dicho objetivo.

La propia estrategia será actualizada a la luz de los nuevos medicamentos, los nuevos conocimientos sobre los resultados obtenidos y la experiencia adquirida por los profesionales de los Servicios de Salud durante el uso de estos tratamientos. En definitiva, esta estrategia se mantendrá viva conforme se vayan incorporando nuevos medicamentos y aunará, de forma práctica, aquellas recomendaciones y valoraciones generales para el Sistema Nacional de Salud (SNS) que están contenidas en los respectivos Informes de Posicionamiento Terapéutico proponiendo formas y vías de acceso al tratamiento concretas a situaciones clínicas también concretas.

Esta estrategia se revisará al menos semestralmente, de acuerdo a la nueva evidencia disponible, a los cambios de situación de comercialización y financiación de nuevos fármacos y a los resultados de efectividad en los pacientes que van siendo tratados en el marco del SNS.

1.2.1. Establecer en los pacientes con hepatitis crónica por VHC (HCC) los parámetros clínicos, que permitan la adecuada caracterización del paciente subsidiario de tratamiento, el seguimiento virológico y el seguimiento clínico

Antes de iniciar el tratamiento antiviral, los pacientes con hepatitis crónica por VHC (HCC) deben realizarse una evaluación clínica que incida especialmente en los aspectos siguientes:

1. Clasificación según el tratamiento previo recibido y la respuesta al mismo
 - a. Pacientes naïve
 - b. Pacientes con fallo terapéutico, identificando el tipo de régimen al que se ha fracasado.
 - c. Pacientes reinfectados
2. Conocer las comorbilidades y medicación concomitante, así como identificar las conductas de riesgo de reinfección.

3. Caracterizar virológicamente la infección por el VHC. Ello incluye determinar en todos los pacientes el genotipo, el subtipo y la cuantificación de la viremia y la potencial coinfección por el VHB y/o por el VIH.
4. Evaluar el grado de fibrosis hepática, preferentemente mediante métodos no invasivos, como la elastografía de transición o los índices serológicos de fibrosis, como el FIB-4, el APRI y el Forns.
5. Consideraciones especiales en los pacientes con cirrosis y fibrosis avanzada:
 - a. realizar ecografía abdominal, indicada en todo pacientes con enfermedad hepática crónica, para descartar hepatocarcinoma,
 - b. evaluar la presencia de varices esofágicas mediante endoscopia oral, y
 - c. establecer el estadio de Child-Pugh y la historia de descompensaciones, pues pueden condicionar la estrategia terapéutica.

Durante el tratamiento antiviral, se llevarán a cabo las determinaciones siguientes:

1. Seguimiento virológico
 - a. Durante el tratamiento y el seguimiento posterior, la única determinación imprescindible de la carga viral es a las 12 semanas de finalizar el tratamiento, pues nos indicará la curación o no curación de la infección, equivalente a respuesta viral sostenida.
 - b. Se considera opcional determinar la viremia en la semana 4 o al final del tratamiento, pues su resultado no modifica la duración de la terapia, aunque sí que pueden aportar información sobre la adherencia a la misma.
 - c. Una vez confirmada la respuesta viral sostenida se recomienda repetir la determinación de la viremia:
 - d. Confirmar en todos los paciente la respuesta viral sostenida a los 6-12 meses de la primera determinación negativa de la viremia antes del alta definitiva
 - e. Repetir la determinación de la viremia con una periodicidad anual en pacientes con conductas que comporten un riesgo alto de reinfección (como ejemplo: hombres que tienen sexo con hombres, usuarios de drogas por vía parenteral).
2. Seguimiento clínico:
 - a. Los pacientes con fibrosis significativa y cirrosis continuar el seguimiento clínico en Atención Especializada, pues en ellos la curación de la infección

vírica no es equivalente a la curación de la enfermedad hepática. En estos enfermos es especialmente relevante mantener el programa para la detección precoz de hepatocarcinoma mediante ecografía abdominal semestral.

- b. Los pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve con respuesta viral sostenida pueden ser dados de alta desde el punto de vista de su enfermedad hepática. Repetir en ellos anualmente la viremia, si en ellos persisten las conductas de riesgo, como se ha dicho en el punto anterior.
- c. Es esencial incluir en el Registro Nacional de pacientes tratados con antivirales (SITHePaC) las características basales de los pacientes, los datos relativos al régimen terapéutico elegido y sus resultados, así como los datos de evolución de la enfermedad.

1.2.2. Caracterizar los centros donde se va a llevar a cabo el control y seguimiento de estos pacientes.

La incorporación de los nuevos tratamientos para la HCC en práctica clínica supone un desafío asistencial, docente e investigador. Aunque la tasa de efectos adversos ha disminuido drásticamente respecto a terapias previas, persisten interacciones medicamentosas y efectos indeseables, que obligan a un abordaje multidisciplinar, y una constante actualización para la toma de decisiones.

La decisión de tratamiento y su seguimiento debe realizarse en servicios de atención especializada que cumplan unos requisitos mínimos para el correcto manejo y la óptima vigilancia de la seguridad de los pacientes. La posibilidad de consultar con especialistas para abordar el manejo de las manifestaciones extrahepáticas es imprescindible. La idoneidad de los centros resulta particularmente relevante en los pacientes con cirrosis (F4), co-infectados por el VIH y trasplantados.

De forma específica, se recomienda que los centros cumplan los siguientes requisitos:

- Médicos con amplia experiencia en el manejo de pacientes con hepatitis crónica y cirrosis, tanto compensada como descompensada, y en el uso de antivirales orales para el tratamiento de la hepatitis C.
- Los pacientes con cirrosis potenciales candidatos a trasplante hepático se tratarán en hospitales de tercer nivel, preferentemente en aquellos con un programa de trasplante.
- Los medios mínimos que han de estar accesibles a los servicios médicos que traten a estos pacientes son: elastografía de transición (Fibroscan[®]) y ecografía

abdominal y determinación de viremia.

- Un registro que permita el volcado de los datos en el Registro de los pacientes tratados con antivirales en el Sistema Nacional de Salud (SITHePaC) con el fin de verificar el adecuado seguimiento de la evolución de la enfermedad.

Las características basales de los pacientes así como los datos básicos relativos al régimen terapéutico elegido y sus resultados deben incluirse lo antes posible, preferentemente en el momento de la consulta, en el registro nacional de pacientes tratados con antivirales (SITHePaC).

1.2.3. Establecer los criterios generales para tratamiento de la HCC en el Sistema Nacional de Salud.

- Todos los pacientes con una HCC, mono infectados o coinfectados con el VIH, naïve o previamente tratados con fallo terapéutico, deben ser considerados candidatos a tratamiento antiviral, independientemente de su grado de fibrosis.
Debe garantizarse que los pacientes con mayor urgencia no demoren el tratamiento, toda vez, que el volumen de pacientes a tratar en un periodo determinado, depende de la capacidad asistencial de los sistemas y centros sanitarios. Como es de rigor en toda práctica clínica, en los pacientes con grados de fibrosis no significativa, enfermedad subclínica y sin factores pronósticos desfavorables se valorará la relación beneficio-riesgo, antes de iniciar el tratamiento,
- En pacientes menores de 18 años actualmente NO está autorizado, el tratamiento con agentes antivirales directos. Los pacientes menores de 18 años de edad con fibrosis avanzada e imposibilidad de retraso del tratamiento deben remitirse a consultas de pediatría altamente especializadas, donde se valorará de forma individualizada la necesidad de tratamiento antiviral y/o la posibilidad de inclusión en ensayos clínicos.
- El médico especialista, que ha de reunir los requisitos indicados en el apartado 3.2.2.2., establecerá la indicación y la preferencia del tratamiento en función de la gravedad de la enfermedad hepática, la presencia de manifestaciones extrahepáticas, el riesgo de transmisión de la infección, la coinfección por el VIH y/o cualquier otra circunstancia clínicamente relevante, y considerando la edad, la supervivencia asociada al resto de patologías y la evolución en el tiempo de la fibrosis.
- Las recomendaciones terapéuticas que contiene este documento son de aplicación tanto para los pacientes mono infectados como para los coinfectados por el VIH.
- Se establecen las siguientes normas generales de la terapia con antivirales orales:
 - o Siempre que sea posible, se recomienda utilizar regímenes libres de interferón y de ribavirina, que combinen dos o más antivirales orales.
 - o La duración del tratamiento oscilará entre las 8 y las 24 semanas. Se recomienda la utilización de las pautas de menor duración, siempre que hayan demostrado una eficacia similar a la de los regímenes de mayor duración. Este hecho es especialmente relevante en los pacientes naïve no cirróticos con

carga viral menor a 6 millones UI/ml.

- o La determinación del ARN del VHC durante el tratamiento es innecesaria. No se debe efectuar terapia guiada por la respuesta en pacientes sometidos a tratamiento con agentes antivirales directos libres de interferón.
- Las recomendaciones terapéuticas que contiene este documento no pretenden sustituir a las guías clínicas que las diferentes asociaciones profesionales nacionales e internacionales han editado recientemente o editarán en un futuro inmediato.
- Precauciones:
 - o El tratamiento con agentes antivirales directos frente a la hepatitis C puede incrementar la replicación viral de VHB en pacientes con una coinfección por los virus de la hepatitis B y C.
En todos los pacientes con una hepatitis por VHC, se debe descartar la presencia de una infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con AAD y durante el mismo y, en caso de que ésta exista, instaurar el tratamiento apropiado según las guías de práctica clínica (https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_17-antivirales.htm).
 - o Existen datos que sugieren un potencial incremento del riesgo de recidiva temprana de hepatocarcinoma en pacientes con ~~una~~ cirrosis por VHC y hepatocarcinoma previo tratado que son sometidos a tratamiento antiviral. 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. (https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_17-antivirales.htm).
 - o En pacientes en lista de espera de trasplante hepático, la necesidad de tratamiento antiviral debe individualizarse. En general, si el paciente en lista de espera presenta un MELD superior a 18, el tratamiento antiviral debe considerarse después de realizarse el trasplante.
 - o En pacientes con una cirrosis descompensada, la necesidad de tratamiento antiviral debe individualizarse.

1.2.4. Definir la estrategia terapéutica para la HCC de aplicación en el Sistema Nacional de Salud, considerando los medicamentos disponibles

Esta estrategia terapéutica, actualizada, está basada en las indicaciones y condiciones de uso de los fármacos, recogidas en las respectivas fichas técnicas, y en la eficacia, efectividad y seguridad de sus distintas combinaciones. Los factores que definen las

diferentes opciones terapéuticas son el genotipo y el estadio de fibrosis. La selección de una u otra opción, siempre que puedan considerarse alternativas para un mismo caso, se sustentará en criterios de eficiencia.

Los regímenes terapéuticos disponibles en la actualidad son:

- elbasvir/ grazoprevir con o sin ribavirina.
- ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina.
- ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir y con o sin ribavirina.
- sofosbuvir/velpatasvir con o sin ribavirina.
- sofosbuvir más daclatasvir con o sin ribavirina.
- sofosbuvir más simeprevir con o sin ribavirina.

Las propuestas realizadas se han basado en el análisis de las fichas técnicas de los medicamentos con autorización de comercialización, en los diferentes informes de posicionamiento terapéutico publicados por la AEMPS y en la evidencia científica disponible en el momento actual.

Para establecer la preferencia se han seguido los siguientes criterios:

- Duración del tratamiento.
- Necesidad de ribavirina.
- Grado de evidencia y recomendación.
- Si el grado de preferencia es similar entre las diferentes opciones, los tratamientos se han listado por orden alfabético (nomenclatura según ficha técnica).

En el caso de un paciente infectado por el VHC se considerarán como factores desfavorables los que se relacionan seguidamente, asignándoles en adelante en este documento la denominación genérica “a”, a la que se remitirá desde algunas de las opciones terapéuticas

- Genotipo 1a,
- Carga viral > 800.000 UI/ml
- Variantes Asociadas a Resistencias (VAR) basales a elbasvir,
- No respondedores a biterapia con PEG-IFN + ribavirina,
- Cirrosis.

Las siguientes combinaciones no pueden ser utilizadas en pacientes CPT B o C:

- elbasvir/grazoprevir
- sofosbuvir/simeprevir
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir.

Genotipo 1b

- Pacientes sin cirrosis

o Preferente

- elbasvir/grazoprevir 12 semanas.
- ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas.
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir 12 semanas.
- sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas
- sofosbuvir + simeprevir 12 semanas.
- En pacientes naïve, no coinfectados, sin fibrosis significativa y con carga viral inferior a RNA-VHC <6.000.000 UI/mL, el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir de 8 semanas de duración han demostrado una eficacia similar al tratamiento de 12 semanas de duración. La inclusión en la ~~ficha técnica~~ condiciones de uso de la asociación terapéutica ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir durante 8 semanas está pendiente de valorar su autorización por parte de la EMA.

o Alternativa

- ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina, si existen opciones inciertas de repetición posterior del tratamiento.

- Pacientes con cirrosis compensada

o Preferente

- elbasvir/grazoprevir 12 semanas.
- ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas en pacientes naïve.
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir 12 semanas (No administrar en pacientes con antecedentes de descompensación).

o **Alternativa**

- ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina.
- sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina 12 semanas.
- Sofosbuvir+ simeprevir + ribavirina 12 semanas

Genotipo 1a

- **Pacientes sin cirrosis**

o **Preferente**

- elbasvir/grazoprevir 12 semanas en pacientes sin factores desfavorables de respuesta (a).
- ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas. En los pacientes naïve, no coinfectados, sin fibrosis significativa y con carga viral inferior a 6 millones UI/ml, el tratamiento de 8 semanas es igual de eficaz que el de 12 semanas.
- Sofosbuvir con simeprevir 12 semanas

o **Alternativa**

- elbasvir/grazoprevir + ribavirina 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (a).
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina 12 semanas.
- ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina, si existen opciones inciertas de repetición posterior del tratamiento.
- sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas.

- **Pacientes con cirrosis compensada**

o **Preferente:**

- elbasvir/grazoprevir 12 semanas en pacientes sin factores desfavorables de respuesta (a).
- ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas en pacientes naïve.

o **Alternativa:**

- elbasvir/grazoprevir + ribavirina 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (a).
 - ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina.
 - ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina 12 semanas en pacientes naïve o recaedores, 24 semanas en no respondedores.
 - sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina 12 semanas.
- **Pacientes con genotipo 1a o 1b con fallo a telaprevir o boceprevir:**
- o **Preferente:**
 - elbasvir/grazoprevir + ribavirina 12 semanas, 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (a).
 - ledipasvir/sofosbuvir +/- ribavirina 12 semanas, 24 semanas en pacientes intolerantes a ribavirina.

Genotipo 2

El tratamiento recomendado es

- o **Preferente:**
 - sofosbuvir/velpatasvir.
- o **Alternativa:**
 - sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas. Esta asociación terapéutica para este genotipo no está incluida en la actualidad, como pauta en las condiciones de uso de los medicamentos.
 - Sofosbuvir + ribavirina 12 semanas.

Genotipo 3

- **Pacientes sin cirrosis**
 - o sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas.
 - o sofosbuvir + ledipasvir 12 semanas.
 - o Sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas.
- **Pacientes con cirrosis compensada**
 - o sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina 12 semanas.
 - o sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina 24 semanas.
 - o sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina 24 semanas.
 - o Sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina 24 semanas.

Genotipo 4

- **Pacientes sin cirrosis**
 - o **Preferente:**
 - elbasvir/grazoprevir 12 semanas, en pacientes sin factores desfavorables de respuesta (a).
 - elbasvir/grazoprevir+ ribavirina 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (a).
 - ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas.
 - ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina 12 semanas.
 - sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina 12 semanas.
 - sofosbuvir + simeprevir 12 semanas.
- **Pacientes con cirrosis compensada**
 - o **Preferente:**
 - elbasvir/grazoprevir 12 semanas en pacientes sin factores desfavorables de respuesta (a).
 - elbasvir/grazoprevir + ribavirina 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (a).
 - ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina 12 semanas.
 - ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina 12 semanas.
 - sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina 12 semanas, 24 semanas en pacientes intolerantes a ribavirina.
 - sofosbuvir + simeprevir + ribavirina 12 semanas.

Pacientes infectados por el VHC genotipo 5 y 6

- **Pacientes con y sin cirrosis**
 - ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas.

Pacientes con fracaso a combinaciones de antivirales orales

- Realizar estudios de VAR en un centro altamente especializado en el estudio de las resistencias y vinculado a los estudios de investigación que se están desarrollando en el marco de la línea IV coordinada por el ISCIII.
 - o Si no existe cirrosis, y no hay urgencia de retratamiento, se recomienda esperar a disponer de nuevos fármacos.
 - o Si existe cirrosis, valorar retratamiento según la presencia de VAR.

ANEXO II:

HEPATITIS C EN NIÑOS

Dra Paloma Jara Vega

Servicio de Hepatología Infantil. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Madrid

La hepatitis C afecta un número bajo de niños en la población general. La población de riesgo son los niños nacidos de madres infectadas por el virus de hepatitis C (VHC). El riesgo de transmisión de la madre al hijo es exclusivamente perinatal; el riesgo de infección de una madre con infección VHC activa (RNA-VHC positivo) a su hijo es de un 3-10%. La convivencia familiar con un infectado adulto no ocasiona transmisión a los niños. En países con buen nivel de desarrollo económico y despistaje de VHC en los donantes de sangre y órganos, como España, solamente han ocurrido casos excepcionales de niños con adquisición transfusional o nosocomial del VHC en las últimas 2 décadas.

La búsqueda activa de infección por VHC en niños se realiza en todos los nacidos de madre anti-VHC positiva. La determinación de antiVHC en el embarazo no es obligatoria, de modo que solo se realiza en Maternidades que atienden embarazos complejos. Esto causa que la mayoría de mujeres infectadas no sean detectadas, y por tanto la posible infección de sus hijos no pueda ser estudiada. Probablemente la mayoría de niños infectados no están diagnosticados.

La enfermedad por VHC adquirida por transmisión madre-hijo es asintomática. Se detecta por estudio dirigido, siendo determinante el resultado de RNA-VHC al tercer mes de vida (positivo en los infectados). La curación espontánea ocurre a lo largo de los primeros 3 años de vida, y está favorecida por un polimorfismo CC en rs12979860, cercano al gen de IL28B, que posee el 30% de la población. La infección crónica por VHC en niños con infección madre-hijo se define por un RNA-VHC positivo a la edad de 3 años o más. El riesgo de infección VHC crónica es de un 80% (1).

La enfermedad crónica por VHC en niños tiene un curso asintomático. Bioquímicamente presentan cifras de aminotransferasas altas en el primer año de vida y poco elevadas más adelante (generalmente menores de 100 UI/L), fluctuando con valores normales. La carga viral es variable, entre 100.000 a 1.000.000 UI/ml. La carga viral no guarda relación con la alteración bioquímica ni con las lesiones histológicas. Por medio de biopsia hepática se observa que aparece fibrosis significativa a partir de los 10 años de edad (2,3).

La evolución de la hepatitis crónica C a lo largo del tiempo indica: la imposibilidad de

curación espontánea tras la edad de 3 años, la progresión continua de la lesión histológica, la variabilidad entre pacientes, y el aumento de la velocidad de progresión histológica en la segunda década de la vida. Solamente un 2% de niños presentan signos clínicos de hepatopatía avanzada durante la edad pediátrica, hasta 18 años(4).

La coinfección VHC + VIH puede acelerar la progresión de la lesión hepática. En una serie de jóvenes españoles con infección desde la infancia, asociada a infección VIH, la tasa de fibrosis avanzada evaluada mediante FIBROSCAN fue de 23.7% a la edad de 20 años. En niños españoles con hepatitis C sin VIH que compusieron una cohorte de comparación, la tasa de fibrosis significativa acumulada hasta 18 años fue de 5.5% (valorada mediante biopsia hepática), pero teniendo en cuenta que el 40% curaron en ese tiempo con tratamiento (5).

Un 6% de niños con VHC tienen el auto-anticuerpo antiLKM1 detectable. Esta asociación dificulta la valoración de la enfermedad, ya que requiere realizar un diagnóstico diferencial con la hepatitis autoinmune, en la que es necesario administrar inmunosupresores. Los estudios realizados observaron que niños con hepatitis C+antiLKM y niños con hepatitis autoinmune antiLKM+ coinciden en un HLA predisponente, y por otra parte se ha identificado que hay una similitud molecular entre el antígeno frente al que reacciona el antiLKM1 (CYP2D6) y la poliproteína del VHC, lo que sugiere que el antiLKM1 en la infección crónica por VHC sería un anticuerpo dirigido frente al VHC. El conjunto de niños con VHC+ antiLKM1 tienen un porcentaje mayor de fibrosis significativa que los niños con VHC sin antiLKM1

Debido a que el contexto de infección infantil es la transmisión vertical, hay un componente de angustia y culpabilidad en la familia. Los pediatras no indican cambios del estilo de vida o escolarización en niños con hepatitis C. No obstante, en caso de que el problema sea conocido en el medio del niño, con frecuencia determina exclusión social. Los pacientes jóvenes con VHC son informados del riesgo de transmisión sexual a la pareja. Las mujeres con VHC son informadas del riesgo de transmisión a sus hijos.

Desde 2000 ha habido diferentes ensayos de tratamiento en niños, que llevaron a la autorización de tratamiento combinado con peginterferon alfa 2b con ribavirina en niños por parte de la FDA y la Agencia Europea del Medicamento, en 2009. Debido a que el genotipo viral predominante es 1, se obtuvo una tasa de curación del 40-50%. El tratamiento es "tolerado", pero causa malestar, anorexia y pérdida de peso durante un periodo prolongado de tiempo (12 meses de tratamiento), fiebre post-dosis en el primer mes, y pérdida del ritmo normal de crecimiento en talla sin recuperación de esa pérdida de talla en los años siguientes. Excepcionalmente produce complicaciones infecciosas por

neutropenia debida al fármaco, anemia grave, alteraciones tiroideas (hipo o hipertiroidismo) o enfermedad autoinmune (6,7).

El objetivo de tratamiento en los niños, generalmente afectados de una enfermedad asintomática y con poca evolución histológica, es erradicar la infección, para evitar progresión en la vida adulta, y evitar el estigma social. En Pediatría es conocida la dificultad de seguimiento y conciencia de las enfermedades asintomáticas en la edad de adulto joven. No tratar en la edad pediátrica supone un riesgo de que la enfermedad no sea abordada médicamente hasta una edad adulta responsable o con disponibilidad, dependiente de estudios o trabajo del joven. Con 30 o más años de edad ya puede haber desarrollado cirrosis o transmisión al hijo.

Tras la aparición de antivirales directos eficaces en combinación para el tratamiento de la infección crónica por VHC, aplicados en adultos con un 95-98% de curación, los niños dejaron de ser tratados con interferon+ribavirina ya que este es un tratamiento tóxico y con menor eficacia. Desde 2012 los especialistas pediátricos prefieren esperar a la disponibilidad de antivirales combinados (8,9).

En el momento actual, los niños con infección crónica por VHC en nuestro medio corresponden a un 70% de niños tratados en el pasado con peginterferon+ribavirina, sin respuesta, y un 30% de niños no tratados nunca ("naive").

En 2015 fue presentado en el Congreso de la Asociación de Estudio del Hígado de Norteamérica (AASLD) el primer estudio de farmacocinética de ledipasvir+sofosbuvir en adolescentes, que indicó que la dosis de ambos fármacos era la misma que para los adultos (10). Esta combinación es solicitada y utilizada (fuera de ficha técnica) en adolescentes con cirrosis que no admiten dilación en ser tratados, y en niños con dificultad diagnóstica y duda terapéutica por coexistencia de VHC y antiLKM1.

Se han desarrollado 2 ensayos en adolescentes, con las principales combinaciones de antivirales autorizadas en pacientes adultos. La empresa GILEAD llevó a cabo un ensayo con ledipasvir/sofosbuvir (dosificación igual a adultos) en 100 adolescentes. Los resultados han sido disponibles en Diciembre de 2016, concluyendo en una ausencia de efectos adversos severos y 98% de curación de la infección (11). La empresa ABBVIE está llevando a cabo un ensayo en adolescentes, con dosis igual a adultos, de la combinación ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir (\pm ribavirina) cuyos resultados aun no son disponibles (12). Los niños han tenido un acceso muy escaso al tratamiento antiviral en ensayos. El estudio de GILEAD fue desarrollado exclusivamente en EEUU y Reino Unido. El estudio de ABBVIE incluyó centros europeos, pero solamente aceptó 2 pacientes por

centro.

La conclusión de estos estudios debería llevar a la aceptación de la terapia antiviral combinada en adolescentes por parte de las agencias reguladoras, en un breve plazo. Queda pendiente el desarrollo de estudios de dosificación y eficacia de estos fármacos en niños más pequeños.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Para reducir la frecuencia de infección VHC infantil debería facilitarse el tratamiento antiviral combinado a las mujeres jóvenes con hepatitis C, antes de que planeen una gestación

Para poder detectar infección en los niños sería necesario introducir la norma de realizar despistaje rutinario de antiVHC en gestantes.

El tratamiento con peginterferon asociado a ribavirina para la infección crónica VHC en niños está actualmente obsoleto y no debería ser aplicado

En el momento actual debería facilitarse el tratamiento combinado antiviral en niños y adolescentes con

- fibrosis avanzada (1-2% del total de infectados menores de 18 años)
- coexistencia de otra condición que acelere el curso de la enfermedad como VIH o trasplante de órganos (excepcional en Pediatría)
- estado de asociación con autoanticuerpos antiLKM (6% del total de infectados menores de 18 años)

Asimismo, es un tratamiento a facilitar para casos especiales de adolescentes con:

- riesgo de exclusión social debido a hepatitis C
- riesgo de gestación.

La combinación sofosbuvir+ ledipasvir, útil en los genotipos más frecuentes en nuestro medio) ha sido estudiada en 100 adolescentes y publicados los resultados en Diciembre 2016, con óptima eficacia y sin efectos adversos severos

REFERENCIAS

1. Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, Giacchino R, Zuin G, Zancan L, Pedditzi S, Bortolotti F. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. J Med Virol. 2003 Jul;70(3):373-7.

2. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, Jara P, Hierro L, Larrauri J, Barbera C, Giacchino R, Zancan L, Balli F, Crivellaro C, Cristina E, Pucci A, Rugge M. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? Am J Gastroenterol. 2003 Mar;98(3):660-3.
3. Goodman ZD, Makhoulf HR, Liu L, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, Haber B, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. Hepatology. 2008;47:836–843.
4. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. Gastroenterology. 2008;134:1900–1907.
5. Fernández McPhee C, Sainz T, Hierro L, Noguera-Julian A, Mellado MJ, Montero M, González-Tomé MI, Jara P, Díaz C, Navarro ML. Vertically HIV/HCV vs HCV-infected children. HCV treatment and progression to fibrosis. Aceptado para presentación en Congreso 2017
6. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Díaz C, Camarena C, Frauca E, Miños-Bartolo G, Díez-Dorado R, de Guevara CL, Larrauri J, Rueda M. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. Pediatr Infect Dis J. 2008 Feb;27(2):142-8.
7. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, Shelton M, Kerkar N, Galoppo M, Pedreira A, Rodriguez-Baez N, Ciocca M, Lachaux A, Lacaille F, Lang T, Kullmer U, Huber WD, Gonzalez T, Pollack H, Alonso E, Broue P, Ramakrishna J, Neigut D, Valle-Segarra AD, Hunter B, Goodman Z, Xu CR, Zheng H, Noviello S, Sniukiene V, Brass C, Albrecht JK. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. J Hepatol. 2010 Apr;52(4):501-7
8. Granot E, Sokal EM. Hepatitis C Virus in Children: Deferring Treatment in Expectation of Direct-Acting Antiviral Agents. Isr. Med. Assoc. J. 2015;17:707–711.
9. Hierro L, Fischler B Treatment of pediatric chronic viral hepatitis B and C. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014;38:415-8

10. Kirby B, German P, Kanwar B, Ni L, Lakatos I, Ling J, et al. Pharmacokinetics of once daily sofosbuvir or ledipasvir/sofosbuvir in HCV-infected adolescents. *Hepatology*. 2015;62:1040A
11. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Chuan-Hao L, Kersey K, Massetto B, Zhu Y, Kanwar B, German P, Svarovskaia E, Brainard DM, Wen J, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Schwarz K The Safety and Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir in Adolescents 12 to 17 Years Old With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Hepatology*. 2016 Dec 20. doi: 10.1002/hep.28995.
12. Clinical Study Protocol M14-748. An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Ombitasvir (OBV), Paritaprevir (PTV), Ritonavir (RTV) With or Without Dasabuvir (DSV) and With or Without Ribavirin (RBV) in Pediatric Subjects With Genotype 1 or 4 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (ZIRCON). EudraCT 2015-000111-41

ANEXO III:

Impacto Presupuestario

Teniendo en cuenta el perfil actual de los pacientes, se ha considerado un **12% de los pacientes con Genotipo 3** (con el coste del medicamento Epclusa a 14.190 €) y para los **genotipos restantes** parece razonable para el cálculo del impacto, puesto que se incorporan criterios de eficiencia en la selección de los medicamentos, asignar como mínimo un **30% de los tratamientos a pautas cortas** (pautas de 8 semanas, 8.290 €), y un **70€ de los tratamientos a pautas habituales** (pautas de 12 semanas, 11.500 €).

Tomando como referencia los datos de prevalencia publicados de la Comunidad de Navarra según los cuales se estima que el 0,65% de la población ha tenido infección activa y los datos del Padrón 2016 se ha estimado asimismo el coste del tratamiento de todos los pacientes con viremia positiva pendientes de tratar, cuyo número alcanzaría en España a un total de 237.108 pacientes que serían tratados en unos 11 años (manteniendo el ritmo actual de tratamiento de las CCAA). **El coste estimado de tratar en unos 11 años a 237.108 pacientes con viremia positiva en España es de 2.498.402.275 €.** Si restringimos el cálculo a la población protegida del SNS en el año 2016, que se corresponde con 44.703 018 individuos, la cifra de pacientes con viremia positiva, pendientes de tratar se reduce a 225.057 pacientes. **El coste estimado de tratar en unos 11 años a 225.057 pacientes con viremia positiva en el marco del SNS es de 2.371.425.605 €.**

Para el cálculo del impacto presupuestario solo se ha considerado el coste farmacológico, por lo que adicionalmente se ha de contar con el impacto negativo inherente a la disminución de las necesidades de hospitalizaciones, cuidados y seguimiento de los pacientes.