



MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES E
IGUALDAD

SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y
CONSUMO

INFORME DE SITUACIÓN DEL PLAN ESTRATÉGICO PARA EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS C CRÓNICA PRESENTADO AL CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SNS

JUNIO 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.

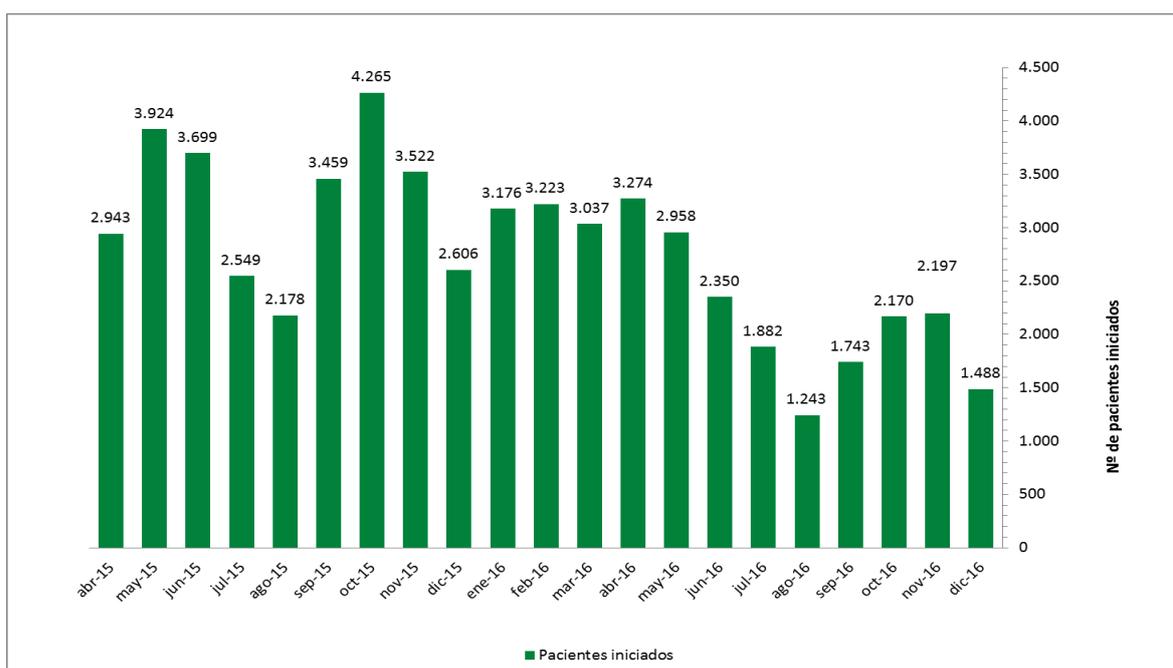
Teniendo en cuenta la magnitud de la infección en base a las publicaciones disponibles se consultó a las CCAA sobre los pacientes diagnosticados y pendientes de tratamiento

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**, con una media **mensual de 2.756 pacientes.**



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 por que

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 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 naive 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 (RVS12) a las 12 semanas.

RVS12	Pacientes
Si	10.535
No	515
Total	11.050

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:

TITULO 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 2j (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 Rincón5,3, 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, Fornis 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 tratamiento en algunos de los medicamentos ya financiados, **se propone una actualización de la estrategia terapéutica** (Anexo 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.

Esta nuevo Plan (y sus actualizaciones) estaría vigente hasta el año 2020.