

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE FARMACIA**



**TESIS DOCTORAL**

**Coste-efectividad de los inhibidores de la  
proteasa de primera generación en el tratamiento  
de hepatitis crónica C genotipo 1**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**María Pérez Abánades**

DIRECTORES

**Jaime Díaz Peña**  
**Luisa-Consuelo García Buey**  
**Benito García Díaz**

Madrid, 2017

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**



**TESIS DOCTORAL**

**COSTE-EFECTIVIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA  
PROTEASA DE PRIMERA GENERACIÓN EN EL  
TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 1**

Tesis que presenta para obtener grado de Doctor

Dña. María Pérez Abánades

Directores:

Dr. Jaime Díaz Peña

Dra. Luisa-Consuelo García Buey

Dr. Benito García Díaz

Madrid, 2016



# **COSTE-EFECTIVIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA DE PRIMERA GENERACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 1**

Memoria que presenta María Pérez Abánades

Para aspirar al Grado de Doctor en Farmacia

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dr. Jaime Díaz Peña

Dra. Luisa-Consuelo García Buey

Dr. Benito García Díaz

María Pérez Abánades

Aspirante al Grado de Doctor



**Dr. Jaime Díaz Peña**, Profesor asociado a la Cátedra de Atención farmacéutica, Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

**Dra. Luisa-Consuelo García Buey**, FEA del Servicio de Digestivo, Hosp. Univ. La Princesa. Profesora asociada de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

**Dr. Benito García Díaz**, Jefe de Servicio del Servicio de Farmacia, Hosp. Univ. Severo Ochoa. Profesor asociado de la Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado **COSTE-EFECTIVIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA DE PRIMERA GENERACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 1**, ha sido realizado por la Licenciada en Farmacia **Dña. María Pérez Abánades** bajo nuestra dirección, para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se ha concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide en Madrid, 2016.



Dr. Jaime Díaz Peña

Dra. Luisa-Consuelo García Buey

Dr. Benito García Díaz



# ***AGRADECIMIENTOS***



***A mis padres y mi hermano***



## AGRADECIMIENTOS

En Febrero de 2009 empecé a hacer las prácticas tuteladas en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Princesa. En aquel momento todavía no tenía decidido que quería hacer después de acabar la carrera, había tantas posibilidades... Una de ellas era presentarme al examen FIR y hacer la especialidad de Farmacia Hospitalaria. Los 3 meses que estuve en La Princesa me ayudaron a decidir a qué quería dedicarme a partir de ese momento, terminé las prácticas teniendo claro que quería hacer Farmacia Hospitalaria y que iba a poner todo de mi parte por conseguirlo. Meses después, en Enero 2010, me presenté al examen después de unos duros meses estudiando, lo aprobé, tenía un número bueno para poder elegir la plaza que quería: Farmacia Hospitalaria en Madrid. Llegó mi turno de elegir la plaza, el hospital donde había hecho las prácticas estaba libre, no me lo pensé 2 veces. Ya tenía mi plaza en el sitio que quería, lo había conseguido!!!! Quién me iba a decir en Febrero de 2009 que un año después iba a estar en el mismo sitio empezando 4 años de residencia. Durante estos 7 años desde que pise por primera vez La Princesa, he conocido y compartido muchos momentos con gente maravillosa, y por ello quiero darles las gracias, sin olvidarme de los que ya estaban cuando comencé esa etapa.

A mis directores de tesis, Marisa, Jaime y Benito por aceptar dirigirme y ayudarme en la realización de esta tesis.

Al Servicio de Digestivo del Hospital La Princesa, especialmente a Marisa, Leticia y Yolanda, por acogerme tan bien durante mi rotación por las consultas de hepatología.

A mis compañeros de los servicios de farmacia de los hospitales Gregorio Marañón, Ramón y Cajal, Virgen de la Salud de Toledo y Clínico San Carlos (Álvaro, Rosario, Aurora, Manuel, Nuria y Alejandro) por querer participar en este proyecto.

## AGRADECIMIENTOS

---

A mi jefe Alberto, por contar conmigo desde el primer momento, por brindarme la oportunidad de trabajar con él y formar parte del equipo “Princesa”, por brindarme su ayuda en todo lo que le he pedido, en definitiva por ayudarme a crecer como profesional.

A Esther, por estar siempre ahí, para lo bueno y lo malo, por enseñarme a que con esfuerzo y dedicación se consiguen las metas que nos proponemos. A parte de ser una gran compañera, eres una gran amiga. Sin ti todo este tiempo hubiera sido más difícil.

A Conchi, por contar conmigo y confiar en mí para realizar este proyecto ya que sin ese apoyo no lo hubiera podido hacer.

A mis otros adjuntos, a Ainhoa, gracias por guiarme en mis primeros pasos por la Farmacia Hospitalaria. A Amparo por recibirme con los brazos abiertos y tener ese gran corazón. A Tomás, por descubrirme el mundo de la oncología tan desconocido durante los años de carrera.

A mis angelotes, Estefanía y Elisa, estos años no hubieran sido los mismos sin vosotras. Gracias por brindarme vuestra amistad, por ser mi apoyo en los buenos y malos momentos tanto en lo personal como en lo profesional.

A Pilar y a Carmen, por quererme y cuidarme tanto.

En general, a todo el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Princesa, enfermeras, auxiliares, celadores, administrativas, por ayudarme siempre que lo he pedido.

A Nacho, por desatascarme en los momentos en los que no veía la salida con la estadística.

A mis amigos, Marta, Diego, Juan, Leticia, Pablo, Patricia y Javier, por aguantarme en los momentos duros (por ejemplo aquellos interminables meses

de preparación del FIR), por esos viajes inolvidables, por esas fiestas de cumpleaños, por esos años en la universidad y por los muchos momentos que nos quedan por pasar juntos... en definitiva por brindarme su amistad sin pedir nada a cambio.

A mis amigos, María y Jorge, que aunque cada vez es más difícil vernos, sé que siempre van a estar ahí.

A mis padres, Miguel y Chelo, por mostrarme el camino a seguir, por enseñarme a ser constante en la vida, a no rendirme nunca, a trabajar duro para conseguir mis metas, por apoyarme en todos mis sueños y nunca dejarme caer. Os quiero.

A mi hermano Álvaro, por ser el mejor hermano, por estar ahí cuando le he necesitado, sé que siempre estarás. Te quiero.

A mis abuelas, Anunciación y Consuelo, sé que desde donde estéis vais a estar orgullosas de mí. A mis abuelos, Pedro y Justo por quererme y cuidarme tanto sin esperar nada a cambio.

A mi tía Asun, por ser casi como una hermana mayor. Al resto de mis tíos, Jesús, Conchi, Desi y Dori por siempre poder contar con vosotros.

A mis primos, Jesús y Guillermo, por enseñarme a que lo importante no es donde nacemos sino donde crecemos.

A mis primos, Marta, Alberto, Patricia y Ramón, por tantos momentos de risas y diversión, espero siempre contar con vosotros.

**“Vive, sueña, ama, sonríe y sé feliz”**



# ***ABREVIATURAS***



**ABREVIATURAS**

AAD	Antivirales de acción directa
Ac	Anticuerpos
AEMPS	Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios
ALT	Alaninaaminotransferasa
ARN	Ácido ribonucleico
AVAC/QALY	Año de vida ganado ajustado por calidad de vida
BOC	Boceprevir
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CFT	Comisión de Farmacia y Terapéutica
CHC	Hepatocarcinoma
CI	Consentimiento informado
CRD	Cuaderno de recogida de datos
EIA	Enzimoimmunoanálisis
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EPO	Eritropoyetina
eRVR	Respuesta viral rápida expandida
G-CSF	Factores estimulantes de colonias granulocíticas
GFT	Guía farmacoterapéutica
GRD	Grupo relacionado con el diagnóstico
Hb	Hemoglobina
HCC	Hepatitis crónica C
ICER	Ratio coste-efectividad incremental
ICUR	Ratio coste-utilidad incremental
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulinas
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IL28B	Interleucina 28B
IP	Inhibidor de la proteasa
IVA	Impuesto sobre el valor añadido
Kpa	Kilopascales

## ABREVIATURAS

---

N/A	No aplicable
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PEG-IFN	Peginterferon
PVL	Precio venta laboratorio
RIB	Ribavirina
RIBA	Recombinant Immunoblot
RT	Transcripción inversa
RVF	Respuesta viral final
RVP	Respuesta viral precoz
RVR	Respuesta viral rápida
RVS	Respuesta viral sostenida
SNC	Sistema nervioso central
TMA	Transcripción mediante amplificación
TVR	Telaprevir
UVDP	Uso/usuario de drogas por vía parenteral
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

# ***ÍNDICE***



**AGRADECIMIENTOS**

**ABREVIATURAS**

**ÍNDICE**

I. RESUMEN.....	31
II. ABSTRACT .....	37
III. INTRODUCCIÓN .....	43
A. Etiología de la hepatitis C.....	43
B. Ciclo vital del VHC.....	45
C. Epidemiología de la infección por VHC .....	46
C. 1. Prevalencia de la infección por VHC .....	46
C. 2. Prevalencia de los diferentes genotipos del VHC.....	49
C. 3. Incidencia de la infección por VHC.....	50
C. 4. Mecanismos de transmisión y factores de riesgo para adquirir la infección por VHC .....	52
Trasmisión parenteral.....	52
Trasmisión sexual.....	53
Trasmisión vertical.....	53
Trasmisión nosocomial.....	54
D. Historia natural y manifestaciones clínicas de la hepatitis C .....	54
D. 1. Infección aguda por VHC .....	54
D. 2. Infección crónica por VHC .....	56
D. 3. Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis crónica C .....	59
E. Diagnóstico de la infección por VHC .....	60
E. 1. Métodos analíticos.....	60
Pruebas bioquímicas .....	60
Pruebas serológicas.....	61
E. 2. Valoración de la fibrosis hepática .....	64
Métodos invasivos: biopsia hepática .....	64
Métodos no invasivos .....	65
F. Tratamiento de la HCC genotipo 1 .....	66
F. 1. Eficacia de los IPs en los ensayos clínicos .....	69
Paciente naive.....	69
Pacientes previamente tratados .....	73

F. 2.	Resultados en práctica clínica habitual.....	76
F. 3.	Efectos secundarios del tratamiento para la HCC .....	81
	Síndrome pseudogripal.....	81
	Alteraciones hematológicas .....	81
	Alteraciones dermatológicas.....	84
	Alteraciones neuropsiquiátricas .....	85
	Alteraciones gastrointestinales .....	86
F. 4.	Recomendaciones para el tratamiento de la HCC genotipo 1 .....	86
	Pacientes naive .....	87
	Pacientes tratados previamente .....	88
F. 5.	Coste-efectividad de los IPs.....	90
IV.	OBJETIVOS .....	99
	A. Objetivo principal .....	99
	B. Objetivos secundarios.....	99
V.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	103
	A. Diseño del estudio .....	103
	B. Población del estudio.....	103
	B. 1. Criterios de inclusión.....	103
	B. 2. Criterios de exclusión.....	103
	B. 3. Tamaño muestral .....	104
	C. Cronograma.....	104
	D. Definición de variables.....	104
	D. 1. Variables dependientes o de resultado.....	104
	D. 2. Variables independientes.....	105
	Variables demográficas .....	105
	Variables clínicas.....	105
	Variables farmacológicas o de tratamiento .....	107
	Variables de respuesta al tratamiento.....	108
	E. Metodología .....	109
	F. Análisis estadístico .....	110
	G. Aspectos éticos.....	111
	G. 1. Evaluación beneficio-riesgo .....	111
	G. 2. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.....	111

G. 3.	Consentimiento informado.....	112
G. 4.	Confidencialidad de datos .....	112
VI.	RESULTADOS.....	115
A.	Características sociodemográficas.....	115
B.	Características clínicas.....	115
C.	Características farmacológicas y de efectividad del tratamiento .....	117
C. 1.	Según sexo .....	120
C. 2.	Según genotipo .....	121
C. 3.	Según respuesta previa a otros tratamientos .....	121
C. 4.	Según polimorfismo de la IL28b rs12979860 .....	122
C. 5.	Según el grado de fibrosis hepática .....	123
C. 6.	Análisis multivariante.....	124
D.	Perfil de seguridad del tratamiento .....	124
D. 1.	Alteraciones hematológicas.....	125
D. 2.	Alteraciones dermatológicas .....	128
D. 3.	Alteraciones neuropsiquiátricas.....	128
D. 4.	Alteraciones gastrointestinales.....	129
D. 5.	Alteraciones del sistema nervioso .....	130
D. 6.	Alteraciones del metabolismo.....	131
D. 7.	Alteraciones oculares .....	131
D. 8.	Otras alteraciones .....	131
E.	Influencia de las reducciones de dosis de peginterferon y ribavirina en la efectividad del tratamiento.....	132
F.	Análisis de costes del tratamiento .....	134
F. 1.	Coste medio del tratamiento por paciente tratado.....	134
F. 2.	Coste-efectividad o coste por paciente curado.....	136
VII.	DISCUSIÓN.....	141
A.	Características sociodemográficas de los pacientes.....	141
B.	Características clínicas de los pacientes.....	142
C.	Características farmacológicas y de efectividad del tratamiento .....	143
D.	Perfil de seguridad del tratamiento.....	145
E.	Influencia de las reducciones de dosis de peginterferon y ribavirina en la efectividad del tratamiento.....	147

F. Análisis económico del tratamiento.....	148
G. Limitaciones del estudio.....	150
VIII. CONCLUSIONES.....	153
IX. BIBLIOGRAFÍA .....	157
X. ANEXOS .....	175
I. Coste de los fármacos (año 2012).....	175
II. Cuaderno de recogida de datos (CRD).....	176
III. Aprobación CEIC.....	181
IV. Hoja de información al paciente. ....	183
V. Aprobación exención de CI por el CEIC. ....	186
XI. PUBLICACIONES .....	191
A. Publicaciones en revistas .....	191
B. Comunicaciones a congresos.....	191

**LISTA DE TABLAS**

Tabla 1 – Prevalencia del VHC por regiones. ....	47
Tabla 2 – Principales manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C. ....	59
Tabla 3 – Características de los test disponibles para detectar ARN del VHC. ....	63
Tabla 4 – Tipos de evaluación económica completa. ....	91
Tabla 5 – Resultados de coste-efectividad del estudio de Cammà et al. ....	94
Tabla 6 – Características sociodemográficas según IP. ....	115
Tabla 7 – Características clínicas basales según IP. ....	117
Tabla 8 – Clasificación según respuesta a tratamientos previos en los 2 grupos. .....	118
Tabla 9 – Motivos de finalización del tratamiento según IP. ....	119
Tabla 10 – Análisis multivariante de la efectividad. ....	124
Tabla 11 – Incidencia de efectos secundarios. ....	125
Tabla 12 – Alteraciones hematológicas según IP. ....	125
Tabla 13 – Análisis estratificado de la incidencia de anemia. ....	126
Tabla 14 – Análisis multivariante de la incidencia de anemia. ....	126
Tabla 15 – Análisis estratificado de la incidencia de neutropenia. ....	127
Tabla 16 – Análisis multivariante de la incidencia de neutropenia. ....	127
Tabla 17 – Alteraciones dermatológicas según IP. ....	128
Tabla 18 – Alteraciones neuropsiquiátricas según IP. ....	129
Tabla 19 – Alteraciones gastrointestinales según IP. ....	130
Tabla 20 – Alteraciones del sistema nervioso según IP. ....	130
Tabla 21 – Alteraciones del metabolismo según IP. ....	131
Tabla 22 – Alteraciones oculares según IP. ....	131
Tabla 23 – Otras alteraciones según IP. ....	132
Tabla 24 – Coste del tratamiento de soporte de los efectos secundarios hematológicos. ....	136

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Virus de la hepatitis C (VHC).....	43
Figura 2 – Representación esquemática del genoma del VHC .....	44
Figura 3 – Ciclo vital del VHC.....	46
Figura 4 – Prevalencia de infección por VHC (%). .....	47
Figura 5 – Prevalencia del VHC en Europa.....	48
Figura 6 – A) Marcadores serológicos en la infección por el VHC en la etapa aguda con recuperación y B) con progresión a la etapa crónica. ....	55
Figura 7 – Esquema general de la historia natural de la hepatitis C.....	57
Figura 8 – Pautas de tratamiento con TVR.....	68
Figura 9 – Pautas de tratamiento con BOC.....	68
Figura 10 – Diseño del ensayo SPRINT-2.....	70
Figura 11 – Diseño del ensayo ADVANCE.....	72
Figura 12 – Diseño del ensayo RESPOND-2 .....	74
Figura 13 – Diseño del ensayo PROVIDE.....	75
Figura 14 – Diseño del ensayo REALIZE .....	76
Figura 15 – Pacientes según grado de fibrosis hepática en los ensayos clínicos con IPs.....	77
Figura 16 - Pacientes según grado de fibrosis hepática en los estudio de práctica clínica habitual con IPs. ....	77
Figura 17 – Esquema de tratamiento en el estudio CUPIC .....	78
Figura 18 – Recomendaciones en pacientes naive. ....	88
Figura 19 – Recomendaciones en pacientes previamente tratados.....	89
Figura 20 – Tipos de respuesta al tratamiento con biterapia. ....	106

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Prevalencia de anticuerpos frente al VHC en función de la edad..	49
Gráfico 2 – Factores de riesgo de infección por VHC en los 2 grupos de edad con mayor prevalencia de infección.....	49
Gráfico 3 – Casos notificados de hepatitis a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en España (1997-2012). .....	51
Gráfico 4 – Casos notificados de hepatitis a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) (2005-2011)...	52
Gráfico 5 – Diferentes ritmos de progresión de fibrosis en la hepatitis C según el sexo del paciente, la edad y el consumo de alcohol. ....	58
Gráfico 6 – % pacientes según la puntuación METAVIR y los niveles de ALT. 61	
Gráfico 7 – Evolución del tratamiento para la HCC genotipo 1 en los últimos años. ....	67
Gráfico 8 – Porcentaje de pacientes con RVS en el ensayo SPRINT-2.....	70
Gráfico 9 – Porcentaje de pacientes con RVS en el ensayo ADVANCE.....	72
Gráfico 10 – Porcentaje de pacientes con RVS por subgrupos del ensayo RESPOND-2 .....	74
Gráfico 11 – Porcentaje de pacientes con RVS en el ensayo REALIZE .....	76
Gráfico 12 – Porcentaje de pacientes con respuesta virológica con TVR.....	78
Gráfico 13 – Porcentaje de pacientes con respuesta virológica con BOC. ....	79
Gráfico 14 – Porcentaje de pacientes con RVS con TVR según respuesta previa. ....	79
Gráfico 15 – Porcentaje de pacientes con RVS con BOC según respuesta previa. ....	80
Gráfico 16 – Distribución de genotipos. ....	115
Gráfico 17 – Grado de fibrosis hepática según Fibroscan. ....	116
Gráfico 18 – Distribución del polimorfismo IL28 rs12979860. ....	116
Gráfico 19 – Clasificación según respuesta a tratamientos previos.....	118
Gráfico 20 – Porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas post-tratamiento según IP.....	119
Gráfico 21 – Evolución de respuesta a lo largo del tratamiento. ....	120
Gráfico 22 – Porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas post-tratamiento según IP y sexo.....	120

Gráfico 23 – Porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas post-tratamiento según IP y genotipo.....	121
Gráfico 24 – Porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas post-tratamiento según IP y respuesta a tratamientos previos.....	122
Gráfico 25 – Porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas post-tratamiento según IP y polimorfismo de la IL28b rs12979860.....	123
Gráfico 26 – Porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas post-tratamiento según IP y grado de fibrosis hepática.....	123
Gráfico 27 – Porcentaje de pacientes con reducción de la dosis de RIB. ....	132
Gráfico 28 – Porcentaje de pacientes con reducción de la dosis de PEG-IFN. .....	133
Gráfico 29 – Coste medio en euros por paciente tratado según IP .....	134
Gráfico 30 – Coste medio en euros por paciente tratado según IP y tipo de paciente.....	135
Gráfico 31 – Coste medio en euros por paciente tratado según IP y grado de fibrosis hepática.....	135
Gráfico 32 – Coste medio en euros por paciente curado según IP .....	137
Gráfico 33 – Coste medio en euros por paciente curado según IP y tipo de paciente.....	138
Gráfico 34 – Coste medio en euros por paciente curado según IP y grado de fibrosis hepática.....	138

## ***I. RESUMEN***



## I. RESUMEN

**TÍTULO:** “Coste-efectividad de los inhibidores de la proteasa de primera generación en el tratamiento de hepatitis crónica C genotipo 1”.

### INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que la prevalencia global de infección por el VHC es 2-3%, que corresponde aproximadamente a 130-170 millones de portadores de VHC.

La hepatitis crónica C (HCC) es una enfermedad progresiva que puede evolucionar a diferentes grados de fibrosis, hasta alcanzar la cirrosis. De los pacientes crónicos, el 20% desarrollan cirrosis hepática, de éstos, el 6% se descompensará, entre un 1-7% desarrollan hepatocarcinoma y entre un 3-6% fallecerá. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento es prevenir las complicaciones de la HCC, ya que se ha demostrado que aquellos pacientes que alcanzan una respuesta viral sostenida (RVS) tienen un mejor pronóstico que los pacientes no tratados o los tratados sin éxito, disminuyendo la progresión a cirrosis y el desarrollo de hepatocarcinoma .

A finales del año 2011, se comercializaron los primeros fármacos antivirales directos, boceprevir (BOC) y telaprevir (TVR), para el tratamiento de la HCC genotipo 1 que, en combinación con peginterferon (PEG-INF) y ribavirina (RIB), permiten alcanzar tasas de RVS de hasta un 70-80%. La introducción de la triple terapia ha supuesto un cambio esperanzador en el tratamiento de la HCC; sin embargo se asocia a un aumento de los efectos secundarios.

En la práctica clínica habitual se ha priorizado el tratamiento a pacientes con grado de fibrosis hepática elevado (F3-F4) por lo que los resultados de eficacia y seguridad de los IPs obtenidos de los ensayos clínicos pueden no trasladarse a la población con HCC candidata a tratarse con estos fármacos.

Por otro lado, en un escenario donde los recursos disponibles son limitados es necesario determinar el impacto económico de las diferentes estrategias terapéuticas disponibles, y así establecer cuál de ellas es más eficiente.

### **OBJETIVO**

Evaluar el coste-efectividad de los inhibidores de la proteasa (IPs) en el tratamiento de la hepatitis crónica C (HCC) genotipo 1 en la práctica clínica habitual.

Como objetivos secundarios:

- Describir las características de los pacientes tratados con IPs.
- Evaluar la efectividad de los IPs en el tratamiento de HCC genotipo 1 en la práctica clínica habitual, y si las reducciones de dosis de PEG-IFN y RIB influyen.
- Analizar el perfil de seguridad de IPs en la práctica clínica habitual y evaluar el coste medio de los tratamientos de soporte para los efectos secundarios hematológicos.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio multicéntrico, observacional, prospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes que iniciaron tratamiento con IPs para el tratamiento de la HCC, desde febrero a septiembre de 2012.

VARIABLES recogidas: edad, sexo, genotipo, fibrosis, tipo de paciente (naive, recidivantes, respondedor parcial, no respondedor), cargas virales, IP, efectos secundarios, tratamiento de soporte.

Se consideró como la variable principal, la efectividad, que se definió como el porcentaje de pacientes con carga viral plasmática indetectable a las 24 semanas de finalizar el tratamiento (RVS).

El coste efectividad o coste medio por paciente curado se calculó sumando el coste total del tratamiento de todos los pacientes entre el número de pacientes respondedores (con RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento).

## RESULTADOS

Se incluyeron 124 pacientes, con una media de edad de 53,03±8,26 años, 91 (73,4%) pacientes eran varones. En cuanto al IP utilizado, 76 (61,3%) pacientes recibieron tratamiento con TVR y 48 (38,7%) con BOC.

El genotipo más frecuente fue el 1b con un 81,5% (101 pacientes). La mayoría de los pacientes, un 82,3%, tenían enfermedad hepática avanzada (grado 3-4 según Fibroscan). Un 77,2% habían recibido tratamiento previo con PEG-IFN y RIB, un 36,3% eran recidivantes, 26,6% respondedores nulos, 11,3% respondedores parciales y en un 1,6% se desconocía la respuesta previa.

Completaron el tratamiento un 77,4% de los pacientes. El porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas de la finalización del tratamiento fue del 68,5%, 77,6% en el grupo del TVR y del 54,2% en el de BOC. Este porcentaje fue 56,7% en pacientes naive, 80,0% en recidivantes, 64,3% en respondedores parciales y 66,7% en respondedores nulos. En función de la fibrosis hepática fue 85,7% en F0-F2 y 65,7% en F3-F4.

La reducción de dosis de RIB no influyó en la efectividad del tratamiento en ninguno de los 2 grupos (TVR: RVS con reducción de dosis 71,4% vs sin reducción 80,0%; BOC RVS con reducción de dosis 58,3% vs sin reducción 50,0%). La reducción de dosis de PEG-IFN tampoco influyó en la efectividad del tratamiento (TVR: RVS con reducción de dosis 69,2% vs sin reducción 79,4%; BOC RVS con reducción de dosis 55,6% vs sin reducción 53,8%)

Los efectos secundarios más frecuentes fueron alteraciones hematológicas, produciéndose neutropenia en un 77,4%, anemia en un 57,3% y trombopenia en un 54,0%, siendo más frecuente la anemia y la neutropenia en el grupo de BOC.

El coste medio del tratamiento por paciente tratado fue 33.592€ (mínimo 2.921€, máximo 51.501€), siendo 32.463€ (mínimo 4.740€, máximo 43.634€)

Coste-efectividad de los inhibidores de la proteasa de primera generación en el tratamiento de hepatitis crónica C genotipo 1

en el grupo de TVR y 35.380€ (mínimo 2.921€, máximo 51.101€) en el de BOC. El coste medio del tratamiento de soporte para los efectos secundarios hematológicos fue 932€ (mínimo 0€, máximo 10.618€); en los pacientes tratados con TVR fue 393€ (mínimo 0€, máximo 8.203€) y con BOC 1.784€ (mínimo 0€, máximo 10.618€).

El coste medio por paciente curado en todos los pacientes fue 49.005€ (IC95 44.165-56.601€), siendo 41.817€ (IC95 37.951-48.402€) en el grupo de TVR y 65.316€ (IC95 52.477-87.813€) en el de BOC.

## CONCLUSIONES

1. En la práctica clínica habitual la estrategia más coste-efectiva para el tratamiento de la HCC genotipo 1 fue el tratamiento combinado de PEG-IFN, RIB y TVR.
2. La efectividad del tratamiento con IPs de primera generación es similar a la observada en los ensayos clínicos, siendo mayor para TVR y en pacientes recidivantes.
3. La reducción de dosis de RIB o de PEG-IFN debido a los efectos secundarios no influye en la efectividad del tratamiento con IPs.
4. Un gran porcentaje de pacientes sufrieron efectos secundarios, principalmente hematológicos. El coste de los tratamiento de soporte para los efectos secundarios hematológicos puede suponer un incremento medio de 932 € en el coste medio por paciente tratado, siendo mayor en pacientes previamente tratados y pacientes con fibrosis hepática avanzada (F3-F4).

## ***II. ABSTRACT***



## II. ABSTRACT

**TITLE:** “Cost-Effectiveness of first generation protease inhibitors for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C”.

### INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) infection is a world-wide public health problem. The overall prevalence of HCV infection is approximately 2-3%, accounting for 130-170 million HCV carriers.

Chronic Hepatitis C (CHC) is a progressive disorder that can evolve through different levels of fibrosis to finally develop hepatic cirrhosis. 20% of chronic patients develop hepatic cirrhosis. Among these, a 6% will develop a decompensated cirrhosis, between a 1 and a 7% will develop hepatocellular carcinoma and between a 3 and 6% will die. Therefore, the main aim of the treatment is to prevent the development of these complications as it has been shown that those patients who achieve a sustained virological response (SVR) have a better prognosis and a lower risk of hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma than those patients who have not been treated or have been unsuccessfully treated.

The first direct antiviral drugs, boceprevir (BCP) y telaprevir (TVR), were commercialized for the treatment of CHC at the end of 2011. These drugs allow to achieve SVR rates of 70-80% when used in combination with peginterferon (PEG-IFN) and ribavirine (RIB). The introduction of this “triple therapy” has provided an encouraging change in the treatment of CHC although it has been associated with an increased incidence of side effects.

Those patients with a high degree of fibrosis (F3-F4) have been prioritized to receive this treatment so IP's efficacy and safety results obtained from clinical trials may not be applied to the target CHC population for this treatment.

On the other side, determining the economic impact of different therapeutic approaches and establish which one is most efficient is critical in a situation in which economic resources are limited.

## OBJECTIVES

The main objective of this work is to assess the cost-effectiveness of the first generation protease inhibitors (PIs) for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in routine clinical practice.

The secondary objectives of this work are:

- To characterize those patients treated with PIs
- To evaluate the effectiveness the PIs for the treatment of genotype 1 CHC in routine clinical practice and the influence of PEG-IFN and RIB dose reduction.
- To analyze the safety profile of PIs in routine clinical practice and to assess the average cost of the hematological side effects treatments.

## METHODS AND MATERIALS

A multicenter observational and prospective study was performed to include all the patients who started treatment for CHC with PIs from February 2012 to September 2012.

In this study, several variables were collected: age, sex, genotype, fibrosis degree, patient type (naïve, relapser, partial responder and non-responder), viral loads, PI, side effects and supportive treatment.

Effectiveness was considered as the main variable and was calculated as the percentage of patients with undetectable plasmatic viral load 24 weeks after the end of the treatment.

Cost-effectiveness or average cost per responder patient was calculated as the total cost of the treatment for all the patients divided by the number of responder patients (defined as achieving a SVR 24 weeks after the end of the treatment).

## RESULTS

124 patients were included. The average age was  $53.03 \pm 2.26$  years and 91 (73.4%) were male. As for the PI used, 76 (61.3%) patients received treatment with TVR and 48 (38.7%) were treated with BCP.

The most frequent genotype was 1b (101 patients, 81.5 %). Most patients (82.3%) showed advanced liver disease (3-4 degree according to Fibroscan). 77.2% of the patients had received previous treatment with PEF-IFN and RIB. 36.3% of the patients were relapse, 26.6% were non-responders and 11.3% were partial responders. No previous response was known for 1.6% of the patients.

77.4% of the patients completed the treatment. The percentage of patients with SVR 24 weeks after finishing the treatment was 68.5%. This percentage was 77.6% in the TVR group and 54.2% in the BCP group. The percentage of patients with SVR 24 weeks after finishing the treatment was also studied according to the type of patient: 56.7% in the naïve group, 80.0% in the relapser group, 64.3% in partial responders group and 66.7% in the non-responders group. According to the degree of liver fibrosis, the percentages were the following: 85.7% in the F0-F2 group and 65.7% in the F3-F4 group.

RIB dose reduction did not have any effect in the treatment effectiveness in any of the groups (TVR: SVR with dose reduction: 71.4% vs no dose reduction: 80.0%; BCP SVR with dose reduction: 58.3% vs no dose reduction 50.0%). PEG-IFN dose reduction did not either affect treatment effectivity (TVR: SVR with dose reduction: 69.2% vs no dose reduction: 79.4%; BCP SVR with dose reduction: 55.6% vs no dose reduction 53.8%)

The most frequent side effects were haematological: neutropenia in 77.4% of the patients, anaemia in 57.3% of the patients and thrombopenia in 54%. Anaemia and neutropenia were more frequent in the BCP group.

Average treatment cost per treated patient was 33,592€ (minimum 2,921€, maximum 51,501€). This average cost was 32,463€ for the TVR group and 35,380€ for the BCP group. Side effects treatment average cost was 932€

(minimum 0€, maximum 10,618€). This cost was 393€ (minimum 0€, maximum 8,203€) for the TVR group and 1,784€ (minimum 0€, maximum 10,618€) for the BCP group.

Average treatment cost per responder patient was 49,005€ (IC95 44,165-56,601€). This average cost was 41,817€ (IC95 37,951-48,402€) for the TVR group and 65,316€ (IC95 52,477-87,813€) for the BCP group.

## CONCLUSIONS

1. The most cost-effective strategy for the treatment of genotype 1 CHC in routine clinical practice was the combination therapy of PEG-IFN, RIB and TVR.
2. The effectiveness of the treatment with the first generation PIs is similar to that observed in clinical trials. However, it is higher for TVR and relapser patients.
3. PEG-IFN and RIB dose reduction did not have any effect in the treatment effectiveness in any of the groups.
4. Side effects were developed by a large percentage of patients. These side effects, mainly hematologic ones, can pose an average increase of 932 € per patient treated. This cost can be even higher in previously treated patients and patients with advanced liver fibrosis (F3-F4).

### ***III. INTRODUCCIÓN***



### III.INTRODUCCIÓN

#### A. *Etiología de la hepatitis C*

La hepatitis C está causada por un pequeño virus encapsulado, con un ácido ribonucleico (ARN) monocatenario y lineal, de polaridad positiva, siendo el único miembro del género Hepacivirus en la familia Flaviviridae (1,2). Está compuesto por una envoltura lipoproteica que rodea una cápsula icosaédrica de 30-60 nm (Figura 1).

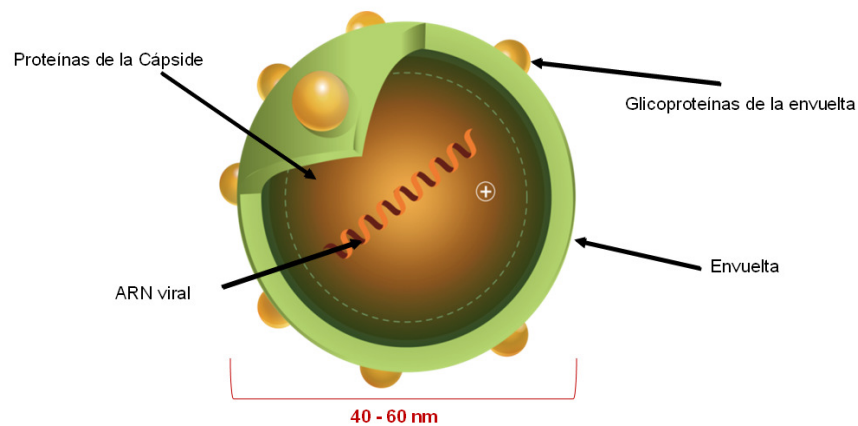


Figura 1 – Virus de la hepatitis C (VHC)

Su genoma monocatenario contiene un solo marco de lectura abierta (gen) de 9.400 nucleótidos capaces de la síntesis de las lipoproteínas virales que están compuestas por 3.000 aminoácidos aproximadamente (3,4). El genoma del virus se compone de distintas regiones: una región no codificante (región 5'), una región codificante que codifica las proteínas estructurales (core de la nucleocápside y envoltura viral) y no estructurales, y finalmente la región 3' (Figura 2) (5,6). Los genes 5' y 3' no codificantes y del core, que se conservan en todos los genotipos, tienen un papel muy importante en la replicación (7,8).

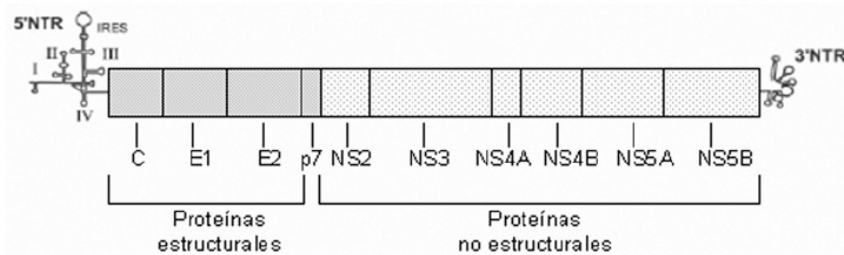


Figura 2 – Representación esquemática del genoma del VHC

Las proteínas estructurales (core, E1 y E2) forman la cápside y la envoltura. Las proteínas no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) constituyen el complejo replicativo (9). La proteína no estructural NS5B se corresponde con la ARN polimerasa dependiente de ARN; esta proteína carece de capacidad para corregir errores en el proceso de replicación viral, lo que, añadido a la alta capacidad replicativa del virus, favorece la acumulación de mutaciones que contribuyen a la variabilidad genética del virus de la hepatitis C (VHC).

La síntesis de proteínas de la envoltura viral es codificada por las regiones hipervariables, que cambian entre los diferentes tipos y que permite al virus evadir las defensas inmunitarias del huésped dirigidas contra las proteínas de la cubierta vírica, confiriéndole una elevada heterogeneidad genética (como en todos los virus ARN). El grado de variabilidad no es homogéneo; dentro de todo el genoma generalmente se conserva la región 5' y las secuencias de aminoácidos de los productos codificados por los genes del núcleo, así como NS3 y NS4. Por el contrario, las glicoproteínas de la envoltura codificadas por los genes E1 y E2/NS1 y las proteínas codificadas por los genes NS2 y NS5 muestran una gran variabilidad entre los diferentes virus que se han aislado.

La heterogeneidad genética es una de las características biológicas más importantes del VHC (10–12). Esta heterogeneidad hace que se hayan descrito 7 genotipos principales y más de 68 subtipos (12–14). La poliproteína de cepas correspondientes a diferentes genotipos puede variar hasta un 30%, y las diferencias llegan a ser de hasta un 50% en zonas más variables como las

proteínas de envoltura (E1 y E2). La variabilidad genética es especialmente elevada en la porción aminoterminal de la proteína E2: es la llamada región hipervariable 1 (HVR1). En cada genotipo se ha identificado un número variable de subtipos, que se denominan 1a, 1b, 2a, 2b, etc. La variabilidad genética del VHC es tal que, incluso en un mismo individuo, el VHC circula como un conjunto de genomas relacionados pero diferentes, conocidos como cuasiespecies (11). Estas variaciones se limitan generalmente a la región codificadora de proteínas de la envoltura (E2). Gracias a esta importante variabilidad genética, el VHC posee una marcada habilidad para evadir la acción del sistema inmunitario, lo que tiene una gran influencia tanto en la persistencia y cronificación de la enfermedad como en la respuesta variable al tratamiento (1,15).

## ***B. Ciclo vital del VHC***

El VHC sólo infecta en forma natural al hombre (16). Aunque los hepatocitos son el principal blanco del virus, éste también puede infectar otras células como los linfocitos B y las células dendríticas (17). El virus no es directamente citopático, sino que es la respuesta inmune del hospedador la que produce las manifestaciones clínicas (18).

El VHC circula en la sangre unido a lípidos. El ciclo de vida del virus comienza con su adhesión al receptor de la superficie hepatocitaria, sus glucoproteínas de membrana (E1, E2) se fijan a 4 cofactores celulares (SR-BI, CD81, Claudina-1 y Ocludina) permitiendo la internalización del virus mediante endocitosis (6,19). A continuación se fusiona la membrana del endosoma y se libera el genoma viral en el citoplasma. Al ser un virus ARN de cadena positiva, el genoma del virus actúa como ARN mensajero, así se inicia la traducción y producción de la poliproteína, que será procesada por proteasas virales (NS2-3 y NS3-4A) y del huésped en las diferentes partículas virales. Posteriormente se replica el ARN gracias a las proteínas no estructurales (NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) que constituyen el complejo replicativo. Finalmente, se produce el ensamblaje de las partículas virales en el retículo endoplasmático, son

transportadas y liberadas fuera de la célula por exocitosis (Figura 3) (6,17,20,21).

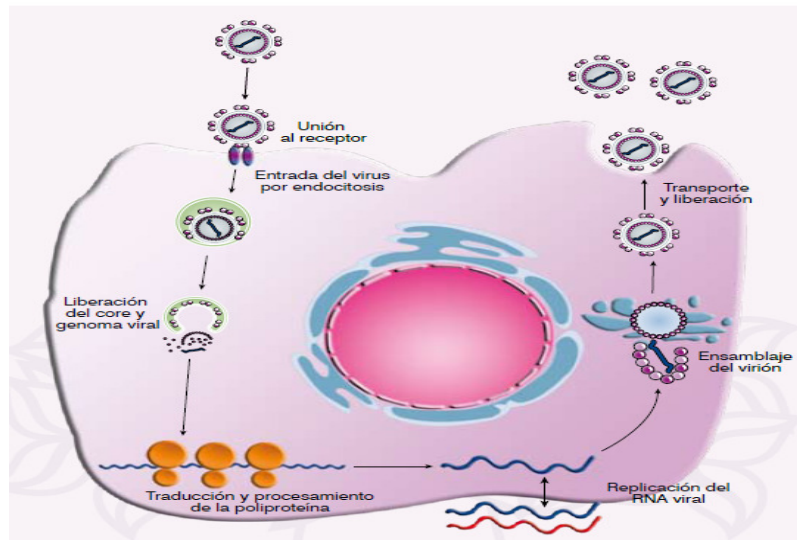


Figura 3 – Ciclo vital del VHC.

El mejor conocimiento del ciclo vital y la resolución atómica de ciertas enzimas virales, como la proteasa NS3-4A y la polimerasa NS5B, han permitido avanzar en el desarrollo de nuevos antivirales de acción directa (AAD), que actuarán sobre estas enzimas o sobre algunas de las proteínas del huésped implicadas en la replicación viral.

## **C. Epidemiología de la infección por VHC**

### **C. 1. Prevalencia de la infección por VHC**

La infección por VHC es un problema de salud mundial (22). Se estima que la prevalencia global de infección por VHC es 2-3%, que corresponden aproximadamente a 130-170 millones de portadores de VHC (Figura 4 y Tabla 1) (22–26).

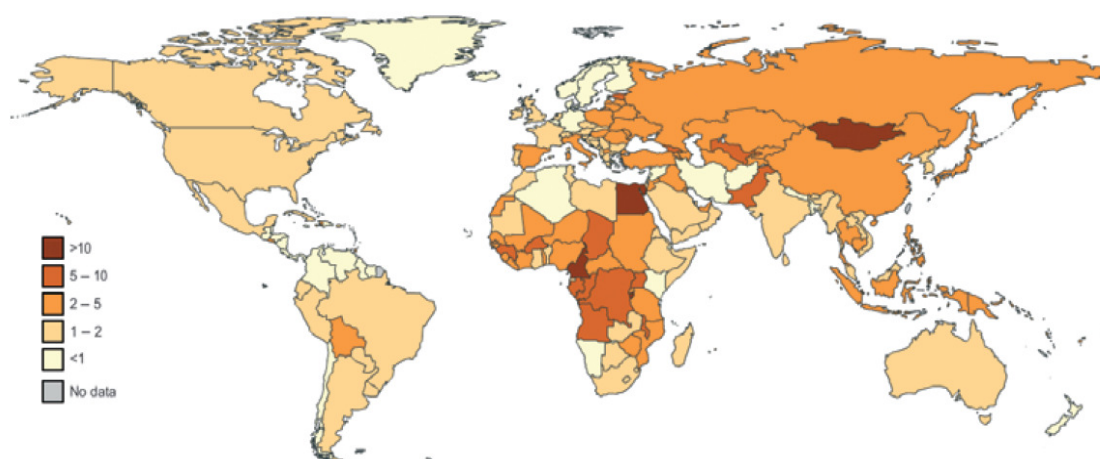


Figura 4 – Prevalencia de infección por VHC (%).

Region	Anti-HCV (%)
Africa	3.2
Americas	1.5
Asia	2.1
Australia and Oceania	1.2
Europe	2.3
Middle East	4.7
Total	2.35

Tabla 1 – Prevalencia del VHC por regiones.

En Estados Unidos, 4 millones de personas sufren hepatitis C (27), mientras en Europa se estima que hay 5 millones, produciéndose amplias variaciones geográficas en la distribución de la prevalencia (Figura 5) (28–30). Así, en países centroeuropeos, la prevalencia está en torno al 1 % (un 0,9% en Bélgica (31), un 0,6% en Alemania (32) y un 1 % en Francia (33)), mientras en países del sur de Europa la prevalencia es mayor (3,2-4,8% en Italia (34,35)).



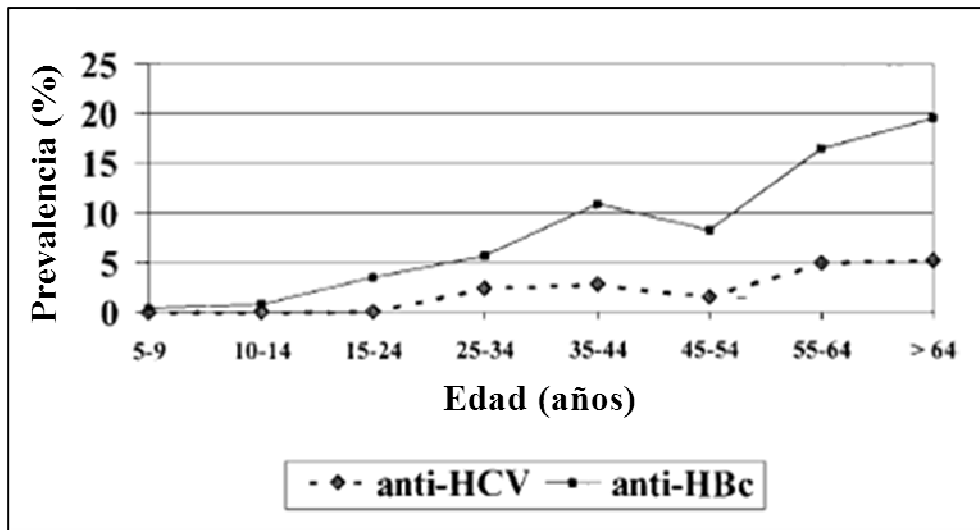


Gráfico 1 – Prevalencia de anticuerpos frente al VHC en función de la edad.

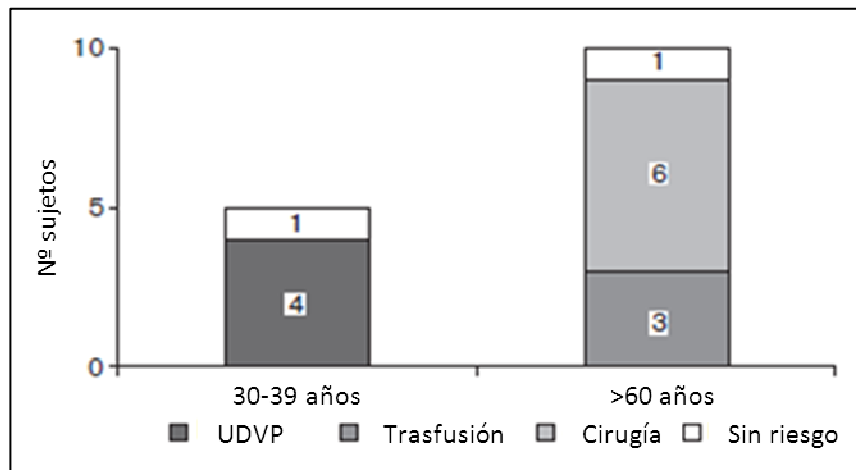


Gráfico 2 – Factores de riesgo de infección por VHC en los 2 grupos de edad con mayor prevalencia de infección.

## C. 2. Prevalencia de los diferentes genotipos del VHC

El VHC, como se ha comentado anteriormente, se agrupa en 7 genotipos diferentes (12). La prevalencia de Ac frente a los diferentes genotipos varía en función de la localización geográfica.

Los genotipos 1, 2 y 3 tienen una distribución mundial (44–47), aunque el genotipo 1a tiene mayor prevalencia en Estados Unidos y en el norte y

centro de Europa, mientras que genotipo 1b prevalece en el este de Europa, el Lejano Oriente y el Mediterráneo (48). El genotipo 3 es originario del subcontinente indio aunque se ha difundido ampliamente entre los usuarios de drogas inyectables en el hemisferio occidental (49). El genotipo 4 se encuentra en Oriente Medio y norte de África, el genotipo 5 se encuentra principalmente en Sudáfrica, el genotipo 6 se distribuye en Asia y el genotipo 7 en el centro de África (50,51).

La distribución de los genotipos del VHC en la población española muestra un predominio del genotipo 1, especialmente del 1b, que representa aproximadamente del 70% de los casos (48,52–54). El genotipo 3 sería el segundo en cuanto a frecuencia, representa entre el 12-19% de los casos. El genotipo 2 y 4 se presentan con menor frecuencia, entre el 1- 3% el genotipo 2 y entre el 2-8% el genotipo 4 (55,56). Los portadores del VHC nacidos antes de 1951 están infectados mayoritariamente con genotipo 1b. Además, las cepas de genotipo 1a y 3 son significativamente más frecuentes en los pacientes nacidos después 1951, y confirma la alta prevalencia de estos genotipos entre los pacientes que presentan factores de riesgos importantes, como coinfección por VIH o antecedentes de uso de drogas por vía parenteral (UDVP) (54,55). Este hecho también se ha observado en otros países europeos (57–59). Aunque el genotipo 1b es el más prevalente, se ha observado un aumento de la prevalencia de otros genotipos, como el 1a y el 4 entre 1996 y 2004 (55,60). Este hecho también ocurre en otros países europeos, en Italia se ha observado un aumento de la prevalencia del genotipo 4 entre los más jóvenes portadores del VHC y en Austria una asociación significativa de este genotipo con infecciones adquiridas después de 1990 (61,62). Parece muy probable que la introducción de genotipo 4 en Europa y los Estados Unidos se ha relacionado con el consumo de drogas por vía parenteral (63,64).

### **C. 3. Incidencia de la infección por VHC**

El conocimiento de la incidencia de hepatitis C en España tiene sus limitaciones (60):

1. La mayoría de las infecciones agudas por VHC pasan desapercibidas y, por tanto no se diagnostican.
2. Existe una dificultad para distinguir las infecciones agudas de las crónicas en el momento de reconocer un paciente con transaminasas altas y Ac frente al VHC positivo, ya que no se dispone de un marcador de infección reciente.
3. Existe una infranotificación de los casos de hepatitis a los servicios de vigilancia epidemiológica de las diferentes comunidades autónomas.

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, que proceden de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica donde llegan las notificaciones voluntarias de los médicos, se observa una disminución de los casos notificados. Esta disminución progresiva podría atribuirse a la disminución de algunos factores de riesgo de transmisión del VHC (Gráfico 3 y 4), gracias a las medidas preventivas establecidas: la introducción de test de cribado para el VHC en los bancos de sangre, la extensión entre los drogadictos de los programas de intercambio de jeringuillas y la generalización en el uso de material médico desechable en muchos países (60).

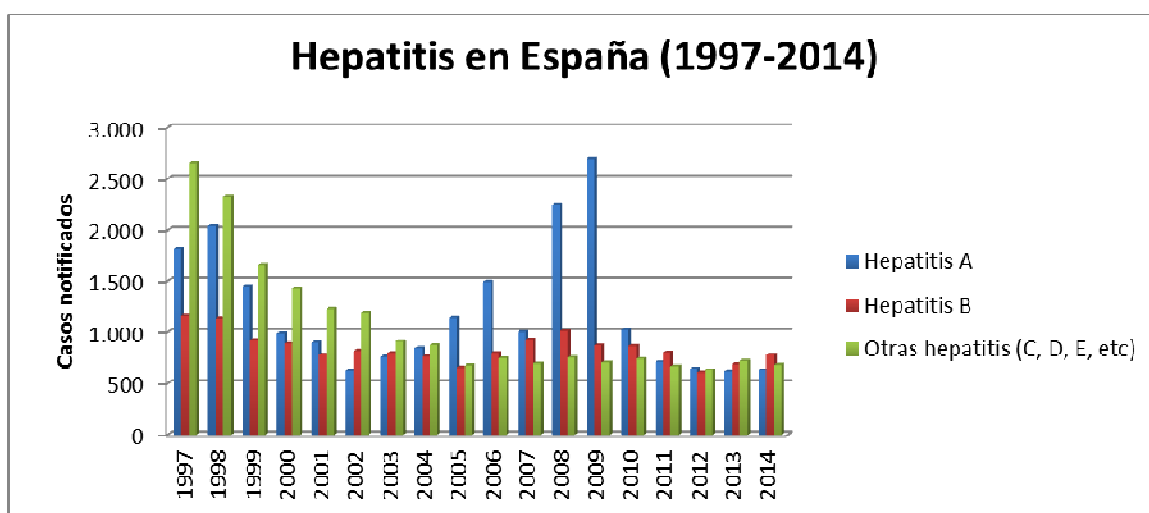


Gráfico 3 – Casos notificados de hepatitis a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en España (1997-2012).

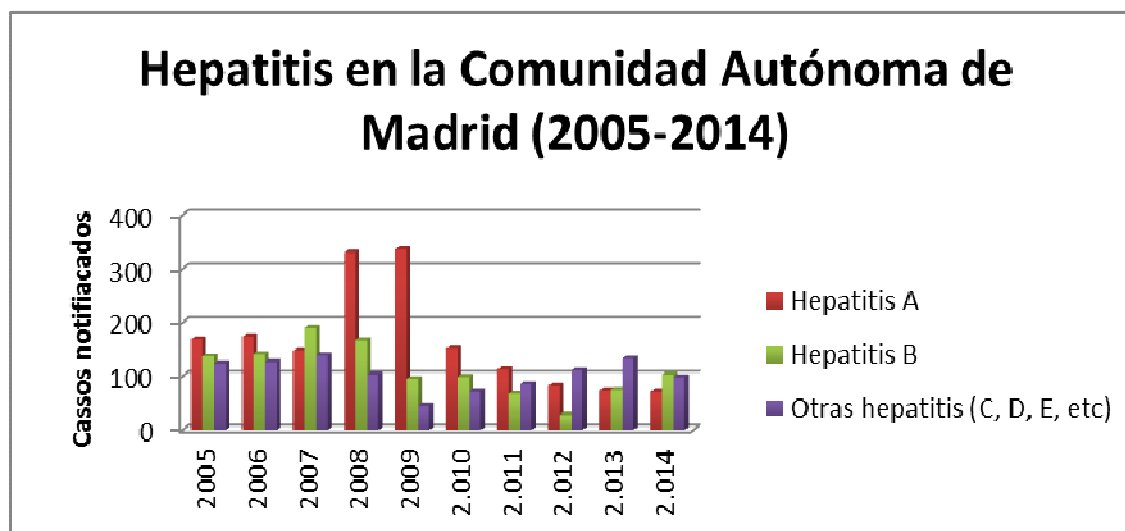


Gráfico 4 – Casos notificados de hepatitis a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) (2005-2011).

#### **C. 4. Mecanismos de transmisión y factores de riesgo para adquirir la infección por VHC**

La transmisión del VHC requiere la exposición percutánea a sangre infectada, pudiendo producirse por transmisión parenteral, sexual, vertical y nosocomial.

##### **Trasmisión parenteral**

- ***Trasfusiones de sangre***

Antes de la aparición de técnicas para la detección de Ac contra el VHC en donantes de sangre, entre 10-20% de los individuos que recibían transfusiones adquirirían la infección (65). El riesgo de hepatitis C post-trasfusión disminuyó drásticamente después de la introducción de pruebas de rutina para detectar los Ac frente al VHC en donantes de sangre en 1990 en los países desarrollados (66). Después de la introducción de la 2ª generación de test ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) para detectar los Ac frente al VHC, la hepatitis C asociada a transfusiones prácticamente está erradicada en los países desarrollados (67). El riesgo actual de hepatitis C asociada a transfusiones se estima que es 1 caso de 100.000 unidades de sangre transfundida (68,69). Sin embargo, en países en vías de desarrollo, donde no se

realiza el screening para detectar Ac frente al VHC en los donantes, las transfusiones de sangre son una importante fuente de infección (70).

- ***Hemofilia***

La infección crónica por VHC es común en hemofílicos (más del 75%) debido al tratamiento con factores de coagulación contaminados (71). El riesgo de infección ahora es despreciable debido a que actualmente en la preparación de los factores de coagulación se llevan a cabo procesos de inactivación viral.

- ***Uso de drogas por vía parenteral (UDVP)***

El uso de drogas por vía parenteral es la principal causa de hepatitis C en la población joven en países desarrollados (72). La prevalencia de Ac contra el VHC en UDVP está entre el 42-92% (73,74). Las tasas son más elevadas en los que al mismo tiempo están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (75–77).

### **Transmisión sexual**

La medida en que el VHC se transmite por la actividad sexual y en qué circunstancias es uno de los aspectos más controvertidos de la epidemiología de la hepatitis C. La transmisión sexual de la infección por VHC ha sido demostrada en los estudios de casos-controles, pero es menos frecuente que la de la hepatitis B (78,79). El riesgo de transmisión sexual del VHC parece estar restringido a las personas con actividad sexual con múltiples parejas (80–83).

### **Transmisión vertical**

La transmisión madre-hijo del VHC ocurre en menos del 5% de los bebés nacidos de madres infectadas por el VHC (84–86). La transmisión puede estar relacionada con niveles más altos (por encima de  $10^6$  copias por ml), aunque los datos sobre el efecto de la concentración de virus han sido inconsistentes (87). La coinfección de VHC y VIH aumenta la probabilidad de transmisión perinatal del VHC alrededor de un 20%, probablemente debido a la

alta titulación del VHC en el suero de madres infectadas, inmunodeprimidas por el VIH.

### **Transmisión nosocomial**

La hospitalización es un factor de riesgo para contraer la infección por VHC, debido a la desinfección inadecuada del material, compartir material contaminado entre los pacientes y la práctica de procedimientos invasivos (88). Representa entre el 15-25% de los casos (89–91). Esta forma de contagio habitualmente se produce en forma de pequeña epidemia (89,92) y, en la mayoría de los casos, es debida a una falta de cumplimiento de las normas de higiene (93).

La prevalencia de Ac frente al VHC en las unidades de hemodiálisis españolas era superior al 30 % en los años noventa, pero se ha reducido al 5,6% en la actualidad (94). Las unidades que aplican sistemas de aislamiento de pacientes infectados y que llevan un estricto control del cumplimiento de las precauciones universales para evitar el contagio son las que tienen menores tasas de incidencia anual de infección aguda por VHC (95).

Fuera de las unidades de hemodiálisis se han descrito casos de infección por VHC adquiridas en hospitales en relación con la contaminación de viales multidosis de heparina (96) o con otras actuaciones médicas (88).

## ***D. Historia natural y manifestaciones clínicas de la hepatitis C***

### **D. 1. Infección aguda por VHC**

El VHC provoca una hepatitis aguda que, en la mayoría de los casos, es asintomática o subclínica (60-75%), lo que explica que sea infrecuentemente diagnosticada en la fase aguda (18,97). La hepatitis aguda ocurre después de un período de incubación variable de 2 a 12 semanas, con una mediana de 7 semanas. Sólo el 20-30% de los pacientes presentan síntomas, como fatiga,

mialgias, náuseas, vómitos, molestias abdominales e ictericia. Se ha observado que en los pacientes sintomáticos la enfermedad se cura en un mayor porcentaje que en los pacientes que presentan una enfermedad clínicamente silente (98).

Como resultado de la necrosis de los hepatocitos los valores séricos de transaminasas aumentan de 2 a 8 semanas después de la exposición y pueden alcanzar concentraciones superiores a 10 veces el valor normal (Figura 6) (18). Este período coincide con la aparición de síntomas clínicos e ictericia en el 20-30% de los pacientes en los que la hepatitis aguda es sintomática. Los valores de alaninaaminotransferasa (ALT) tienden a normalizarse en el caso en que la enfermedad se resuelva espontáneamente. Aunque se han descrito algunos casos, la hepatitis fulminante y la hepatitis aguda grave son excepcionales en la infección aguda por VHC (98).

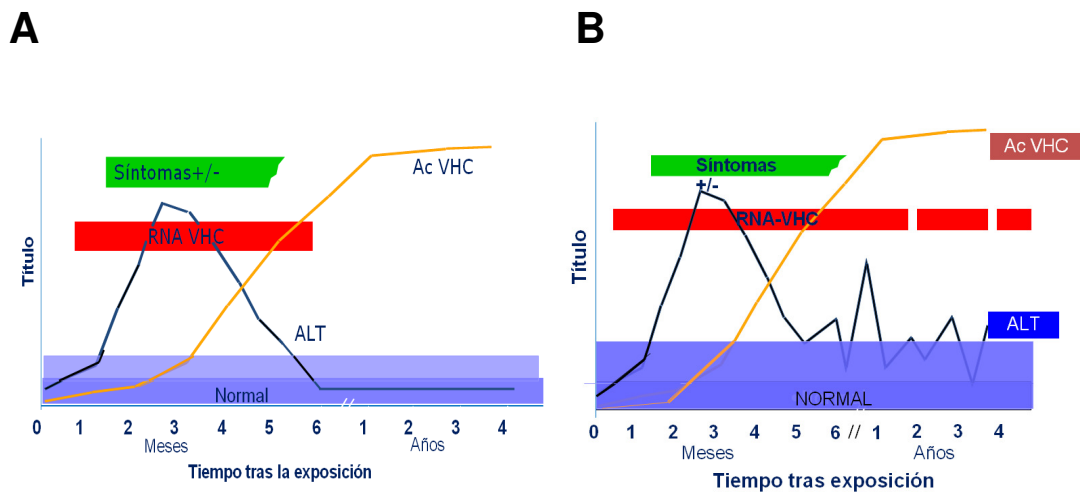


Figura 6 – A) Marcadores serológicos en la infección por el VHC en la etapa aguda con recuperación y B) con progresión a la etapa crónica.

Tras la exposición al virus, el ARN del VHC puede detectarse en suero mediante la reacción en cadena de la polimerasa entre 1 y 2 semanas después de la exposición, mientras la aparición de Ac comienza a hacerse evidente después de 8 a 12 semanas (periodo ventana), lo cual convierte la detección de Ac contra el VHC en una prueba inútil para el diagnóstico precoz de la infección aguda (Figura 7) (99,100).

Tras la infección aguda, los estudios prospectivos han descrito que sólo el 15-20% de los pacientes consiguen eliminar el virus y, por tanto, curar la infección (101). No obstante, es importante destacar que en estudios transversales, donde se incluye un número elevado de pacientes, se describen tasas más altas de curación espontánea, que alcanzan el 45-50% de los casos (102–104), por lo que la tasa de recuperación espontánea de la infección aguda por el VHC puede establecerse entre el 15-45%. La resolución completa de la infección se define como la ausencia de ARN del VHC en suero acompañada de la normalización completa de los valores de transaminasas. El período en que se considera que la infección se hace crónica se ha establecido tradicionalmente en 6 meses, aunque excepcionalmente la curación puede producirse hasta 1 año después del contacto inicial (105,106).

En general, los pacientes con enfermedad sintomática, ictericia o síntomas pseudogripales, parecen experimentar una mayor eliminación espontánea del virus (105,107–109). También se ha observado que hay un porcentaje mayor de curación espontánea en aquellos pacientes con una disminución rápida de la carga viral (110,111).

### **D. 2. Infección crónica por VHC**

El riesgo de cronicidad varía entre un 50-85 %, dependiendo de la vía de transmisión, de la presencia de síntomas en la fase aguda (48-75% en sintomáticos y 85-90% en asintomáticos) o de la edad de adquisición de la infección (superior en mayores de 40 años) (112).

La infección crónica suele ser asintomática u oligosintomática, los síntomas más comunes son astenia, artromialgias, debilidad o pérdida de peso, entre otros (113). Debido a que estos síntomas son inespecíficos, el diagnóstico y la evaluación del paciente se basa en pruebas hepáticas.

En un subgrupo de pacientes, los valores séricos de transaminasas se mantienen normales a pesar de la persistencia del virus en sangre. Este grupo que es difícil de identificar si no se realizan programas específicos de cribado, representa el 30% de los pacientes con hepatitis crónica C (HCC).

La HCC es una enfermedad progresiva que puede evolucionar a diferentes grados de fibrosis, hasta alcanzar la cirrosis, en un porcentaje de casos y en un periodo de tiempo variable, en el que influyen diferentes factores. De los pacientes crónicos, entre 2-20% desarrollan cirrosis hepática, de éstos, el 6% se descompensará, entre un 1-7% desarrollan hepatocarcinoma (CHC) y entre un 3-6% fallecerá (Figura 7) (99,114).

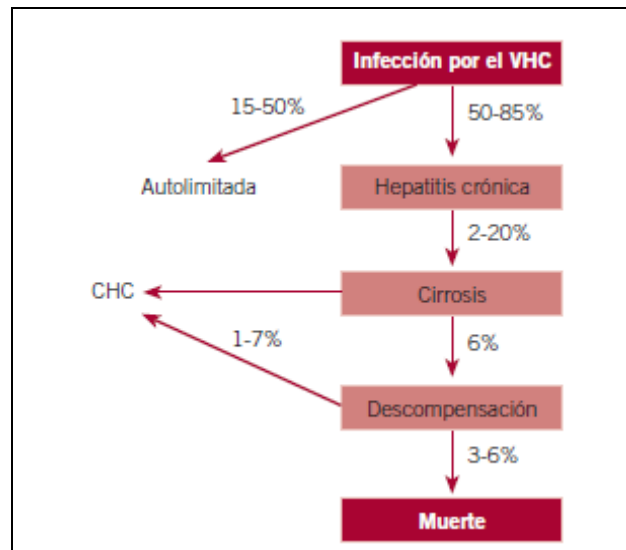


Figura 7 – Esquema general de la historia natural de la hepatitis C.

Son varios factores los que se asocian a la progresión de la enfermedad, algunos están relacionados con el virus, otros con el hospedador y otros son factores externos. Se ha observado que el índice de progresión de fibrosis no sigue una distribución normal sino asimétrica, lo que sugiere que existen, al menos, 3 poblaciones de individuos: una de “fibrosadores rápidos”, otra de “fibrosadores intermedios” y por último una de “fibrosadores lentos” (Gráfico 5) (115). Entre los factores relacionados con el hospedador, se encuentran el sexo masculino, la edad de contagio (mayor de 40 años), la raza afroamericana, los años de infección, la presencia de factores metabólicos (obesidad, esteatosis y diabetes mellitus), la normalidad de las transaminasas, el uso de tratamiento inmunosupresor, la coinfección con el VIH y/o con el virus de la hepatitis B (VHB) (97,115,116). Entre los factores externos, el más importante es el consumo de alcohol. El tabaquismo también se ha relacionado con la evolución hacia cirrosis o hepatocarcinoma (113).

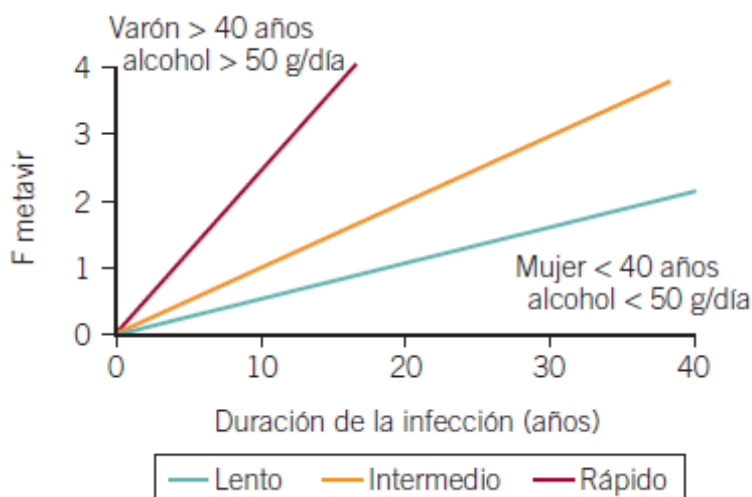


Gráfico 5 – Diferentes ritmos de progresión de fibrosis en la hepatitis C según el sexo del paciente, la edad y el consumo de alcohol.

La presencia de cirrosis se ha relacionado con la aparición de complicaciones derivadas de la hipertensión portal como la descompensación hidrópica, la hemorragia por varices esofágicas, la encefalopatía hepática, el síndrome hepatorenal o la peritonitis bacteriana espontánea. El rango anual de desarrollo de hepatocarcinoma entre los cirróticos y la mortalidad asociada es del 4% anual (117).

Afortunadamente, parece que la historia natural del VHC puede modificarse con el tratamiento antiviral. Se ha observado que la mayoría de los pacientes que consiguen eliminar el VHC normalizan las transaminasas y mejoran la inflamación hepática. El seguimiento a más largo plazo de estos pacientes también ha demostrado una estabilidad o incluso mejoría significativa de la fibrosis en más del 90% de los casos, disminuyendo el riesgo de desarrollo de cirrosis a medio plazo (0,5-1% a los 10 años frente a 7-10% en no respondedores). El tratamiento eficaz en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4) disminuye la incidencia de complicaciones, hepatocarcinoma y mortalidad de origen hepático frente a los tratamientos fallidos, así como el desarrollo de hipertensión portal clínicamente significativa (118).

### D. 3. Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis crónica C

La infección crónica por VHC se ha asociado con una serie de manifestaciones extrahepáticas que parece que están relacionadas con la infección viral. De acuerdo con los diferentes estudios, el 40-74% de los pacientes con infección por VHC desarrollarán al menos una enfermedad extrahepática durante el curso de la enfermedad (119–121). En 1990, se describió la primera asociación entre la infección por VHC y una enfermedad extrahepática, con la exposición de 2 casos de crioglobulinemia mixta (122).

Se describen enfermedades hematológicas, como la crioglobulinemia mixta esencial y algunos linfomas como el linfoma no Hodgkin de células B; renales, como la glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa; enfermedades autoinmunes; enfermedades dermatológicas como la porfiria cutánea tarda y el liquen plano, y enfermedades endocrinológicas como la diabetes mellitus tipo II (Tabla 2) (119,123–125).

<b>Órgano o sistema</b>	<b>Manifestaciones extrahepáticas</b>
<b>Hematológico</b>	<b>Crioglobulinemia mixta esencial</b>
	<b>Púrpura trombocitopénica idiopática</b>
	<b>Linfoma no Hodgkin de células B</b>
<b>Endocrino</b>	<b>Disfunción tiroidea (hipotiroidismo e hipertiroidismo)</b>
	<b>Diabetes</b>
<b>Renal</b>	<b>Glomerulonefritis</b>
<b>Dermatológico</b>	<b>Porfiria cutánea tarda</b>
	<b>Liquen plano</b>
	<b>Eritema nodoso</b>
	<b>Eritema multiforme</b>
	<b>Malacoplaquia</b>
	<b>Urticaria</b>
	<b>Vasculitis cutánea</b>
	<b>Prurito</b>
<b>Psoriasis</b>	
<b>Salival</b>	<b>Sialoadenitis</b>

Tabla 2 – Principales manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C.

En la infección crónica por VHC se puede observar en algunos pacientes una elevación de autoanticuerpos, como factor reumatoides y Ac anti-músculo liso (126). Estos autoanticuerpos también se producen en hepatitis autoinmunes no infecciosas, por lo que se debe tener en cuenta en el

diagnóstico diferencial de las hepatitis. Generalmente, la presencia de estos autoanticuerpos no afecta a la presentación clínica, la progresión de la enfermedad o la respuesta al tratamiento.

Aunque la presencia de autoanticuerpos no se considera una contraindicación para el tratamiento del VHC, se ha descrito agravamiento de la hepatitis o inducción de hepatitis autoinmunes durante el tratamiento con interferón (IFN) (127–129). Además se han observado exacerbaciones de otras enfermedades con componentes autoinmunes, como la psoriasis, en pacientes durante el tratamiento con interferón (130).

### ***E. Diagnóstico de la infección por VHC***

A partir de 1989, después de la secuenciación del genoma y la descripción del virus mediante técnicas de ingeniería genética se hizo posible el diagnóstico de laboratorio de la infección por VHC (3).

En el diagnóstico de la infección por el VHC se emplean métodos analíticos principalmente técnicas serológicas, que detectan Ac frente al VHC (métodos serológicos indirectos) o que detectan el ARN viral (técnicas moleculares), y pruebas para valorar la fibrosis hepática.

#### **E. 1. Métodos analíticos**

##### **Pruebas bioquímicas**

El hallazgo de un nivel anormal de transaminasas séricas puede conducir a la detección de la infección por VHC. Antes de la identificación del VHC y el uso de métodos moleculares basados en el ARN del VHC, la definición de hepatitis no A no B se basa en la documentación persistente de valores anormales de ALT (131). Sin embargo, se estima que el 25-30 % de los pacientes con infección crónica por VHC tiene niveles de ALT persistentemente normales (gráfico 6) (132–134). La mayoría de estos pacientes tiene una

inflamación hepática leve o moderada, con fibrosis leve o ausente, la cual puede progresar con el tiempo.

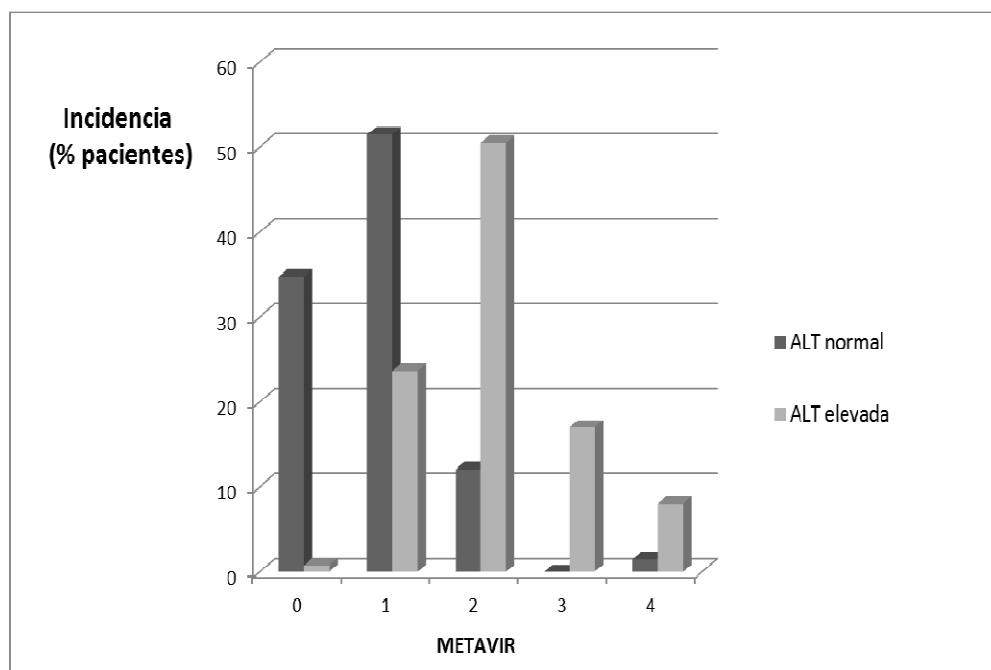


Gráfico 6 – % pacientes según la puntuación METAVIR y los niveles de ALT.

Durante la infección aguda es frecuente encontrar fluctuaciones en los valores de ALT y ARN viral, en tanto que durante la infección crónica tienden a permanecer relativamente estables. Unos niveles normales de ALT no son suficientes para no tratar a un paciente infectado, aunque el pronóstico es mejor que en aquellos con ALT elevada. De forma similar, un valor de ALT normal aislado no indica recuperación completa o erradicación del virus después del tratamiento (135).

### Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas, tanto indirectas como directas, detectan la presencia de Ac frente al VHC o de ARN viral; pero en ningún caso, tienen un papel en la evaluación de la enfermedad y del pronóstico de la misma.

### ▪ **Indirectas**

Las pruebas serológicas indirectas detectan Ac frente al VHC (Ac antiVHC) en plasma o suero. Los ensayos serológicos, que detectan Ac antiVHC, se subdividen en ensayos de escrutinio como los inmunoenzimáticos, principalmente los test ELISA (136), que usan Ac policlonales o monoclonales (para detectar antígenos) o virus completos, péptidos sintéticos o antígenos recombinantes (para detectar anticuerpos) (137,138) y ensayos suplementarios como los “Recombinant Immunoblot”, entre ellos el de tercera generación para IgG (RIBA 3.0)

La técnica más utilizada es el enzimoimmunoanálisis (EIA). Son baratas, fáciles de usar, totalmente automatizadas y sus versiones más modernas (ELISA de tercera generación) tienen una especificidad mayor del 99% (139). Los Ac antiVHC aparecen a las 2-8 semanas tras la fase aguda de la infección y permanecerán positivos para el resto de la vida; ocasionalmente pueden negativizarse muchos años después de la resolución de la infección. La determinación del Ac IgM no tiene utilidad clínica, ya que suele estar presente en el 50-93 % de las hepatitis agudas y en el 50-70 % de las crónicas (140–142). La serología del VHC debe ser la primera técnica diagnóstica a realizar en cualquier persona en la que exista riesgo de infección por VHC.

Es importante destacar que la presencia de un Ac antiVHC negativo no descarta la infección; existen algunas situaciones de inmunosupresión (pacientes VIH, hemodiálisis, quimioterapia...) donde los pacientes no tienen que capacidad para producir anticuerpos (143). En estas situaciones, se debe realizar la determinación del ARN viral.

### ▪ **Directas**

Las técnicas moleculares analizan el ARN viral y detectan y cuantifican la carga viral, así como determinan el genotipo del virus. Hay una gran variedad de métodos, la mayoría se basan en la aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Tabla 3) (144).

TÉCNICAS MOLECULARES		MÉTODO	LÍMITE DE DETECCIÓN (UI/ml)	¿USO PARA CONFIRMAR VIREMIA?	PAPEL EN LA MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO*
Cuantitativas	Ultra-Qual	RT-PCR	40	Sí (screening en donantes de sangre)	N/A
	AMPLICOR (V2.0)	RT-PCR	50	Sí	Determinación de la respuesta virológica rápida y sostenida
	Ampliscreen (v2.0)	RT-PCR	50	Sí (screening en donantes de sangre)	N/A
	Procleix HIV-1/HCV	TMA	5	Sí (screening en donantes de sangre y órganos)	N/A
	Versant	TMA	5	Sí	Determinación de la respuesta virológica rápida y sostenida
Cualitativas	SuperQuant	RT-PCR	40-2 millones	No	Determinación de los niveles antes del tratamiento y de la respuesta virológica temprana
	Monitor (v2.0)	RT-PCR	600-500.000	No	Determinación de los niveles antes del tratamiento y de la respuesta virológica temprana
	Quantiplex bDNA (v3.0)	Amplificación de la cadena ramificada	615-7,7 millones	No	Determinación de los niveles antes del tratamiento y de la respuesta virológica temprana
	TaqMan real-time PCR	RT-PCR	10-100 millones	Sí	Determinación de los niveles antes del tratamiento, de la respuesta virológica rápida, temprana y sostenida

Abreviaturas: N/A, no aplicable; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RT, transcripción inversa; TMA, transcripción mediante amplificación. \*La carga viral pretratamiento es predictiva de éxito de la terapia, la respuesta virológica rápida se refiere al ARN del VHC indetectable después de 4 semanas de tratamiento; la respuesta virológica precoz, los niveles de ARN del VHC se han reducido en más de 2 log<sub>10</sub> tras 12 semanas de tratamiento; la respuesta virológica sostenida, un nivel de ARN del VHC indetectable 24 semanas después de la interrupción del tratamiento.

Tabla 3 – Características de los test disponibles para detectar ARN del VHC.

Históricamente, los ensayos cualitativos han sido más sensibles que los ensayos cuantitativos. Aunque con la reciente disponibilidad de PCR en tiempo real y ensayos basados en la amplificación mediada por transcripción (TMA), con sensibilidad de 10-50 UI/ml, ya no son necesarios los ensayos cualitativos (145,146).

Actualmente se emplean principalmente las técnicas de PCR a tiempo real, que tienen un amplio rango de cuantificación (límite alto: 7-8 log<sub>10</sub> UI/ml), no presentan falsos positivos por contaminación, están casi todas totalmente automatizados y permiten detectar pequeñas cantidades de virus (límite de detección: 10-15 UI/ml) (143,144,147).

### **E. 2. Valoración de la fibrosis hepática**

En general, en las enfermedades hepáticas, y en particular en la hepatitis C, es necesario evaluar la presencia de fibrosis hepática (estadio) y la actividad necroinflamatoria (grado) para determinar el pronóstico y la necesidad de tratamiento (148). Durante muchos años la prueba de referencia ha sido la biopsia hepática (149). Sin embargo, en la actualidad casi no se utiliza debido principalmente a 2 aspectos: a) es un método invasivo con complicaciones raras pero potencialmente mortales, b) las limitaciones que presenta como error de muestra o variabilidad inter e intraobservador. Además en los últimos años han aparecido métodos no invasivos, tanto serológicos como basados en la estimación de la elasticidad o rigidez hepática que disminuyen los riesgos y complicaciones de la biopsia (150).

#### **Métodos invasivos: biopsia hepática**

La estadificación histológica de la fibrosis hepática es una evaluación combinatoria de cantidad de fibrosis y la desorganización de la arquitectura de los hepatocitos. Además de evaluar la fibrosis, la biopsia hepática también detecta lesiones asociadas, tales como esteatosis, esteatohepatitis, la sobrecarga de hierro, y el alcohol que proporcionan información útil para el manejo del paciente y el pronóstico (151).

Se basa en los sistemas de puntuación semicuantitativos, incluyendo el índice de actividad histológica Knodell, la puntuación del Ishak y el sistema de puntuación METAVIR para la hepatitis viral, así como Brunt y las puntuaciones Kleiner para la hepatitis no alcohólica del hígado graso (152–156).

Durante años la biopsia hepática ha sido considerada como el “gold standard” para evaluar la fibrosis hepática; sin embargo, tiene sus limitaciones.

Por un lado, es un método invasivo no exento de riesgos, se asocia a dolor transitorio, ansiedad y malestar en torno al 30% de los casos y a complicaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente (hemorragia en el 0,3% de los casos, mortalidad en un 0,01 %) (157,158). Por otro lado, tiene limitaciones en cuanto a la técnica, ya que existen errores de muestreo y variabilidad intra e interobservador (159).

### **Métodos no invasivos**

#### ▪ ***Métodos analíticos***

Durante los últimos años se han desarrollado diversos índices y marcadores de fibrosis hepática, basados principalmente en pruebas serológicas indirectas. Estos métodos son una manera sencilla de evaluar la fibrosis hepática a través de parámetros hematológicos y bioquímicos, que miden las alteraciones funcionales del hígado. Entre estos marcadores están las transaminasas, las plaquetas, el colesterol, la haptoglobina o la bilirrubina. Otra opción consiste en medir los valores sanguíneos de la síntesis o degradación de la matriz extracelular; estos marcadores directos son más sensibles que los indirectos, pero presentan falta de especificidad. La combinación de estos marcadores, tanto directos como indirectos, en algoritmos o scores (como el índice de Forns, APRI o FibroTest®) permite distinguir a un importante número de pacientes con fibrosis hepática significativa y a la mayoría de los pacientes con cirrosis, evitando así la realización de biopsias hepáticas (160).

#### ▪ ***Elastografía de transición (Fibroscan)***

Se trata de una técnica que usa como sonda un detector llamado Fibroscan que incluye un transductor ultrasónico y produce una vibración de baja frecuencia y amplitud, se transmite una onda de rozamiento a través del tejido. La rigidez del tejido, el estado de fibrosis y la velocidad de propagación de la onda son directamente proporcionales, a mayor rigidez del tejido mayor velocidad de la onda. El volumen de hígado sobre el que se mide la rigidez es un cilindro de 1 cm de ancho y 4 cm de largo, entre 25-65 mm por debajo de

superficie de la piel; este volumen es 100 veces mayor que una muestra de biopsia por lo que es más representativo de parénquima hepático. Es una técnica indolora, rápida (unos 5 minutos) y que se puede realizar en la consulta. Los resultados se obtienen inmediatamente y están expresados en kilopascales (Kpa), correspondiente a la mediana de 10 mediciones (161,162).

### ***F. Tratamiento de la HCC genotipo 1***

El objetivo principal del tratamiento es la curación de la infección, ya que se ha demostrado que aquellos pacientes que alcanzan una respuesta viral sostenida (RVS) tienen un mejor pronóstico que los pacientes no tratados o los tratados sin éxito, disminuyendo la progresión a cirrosis y el desarrollo de hepatocarcinoma (163). Además la recidiva en los pacientes con RVS es infrecuente (1-13%), por ello si la carga viral plasmática continúa negativa a los 6 meses de finalizar el tratamiento puede asumirse la curación de la infección (164,165).

De esta forma, cualquier paciente infectado por VHC es un candidato potencial a tratamiento. No obstante, la decisión de iniciar tratamiento depende de varios factores como la edad, el genotipo del VHC, el grado de fibrosis hepática, la probabilidad de respuesta, comorbilidades del paciente, contraindicaciones, etc. (148,166).

La terapia para pacientes con HCC genotipo 1 ha evolucionado mucho en los últimos años (Gráfico 7) (167–174).

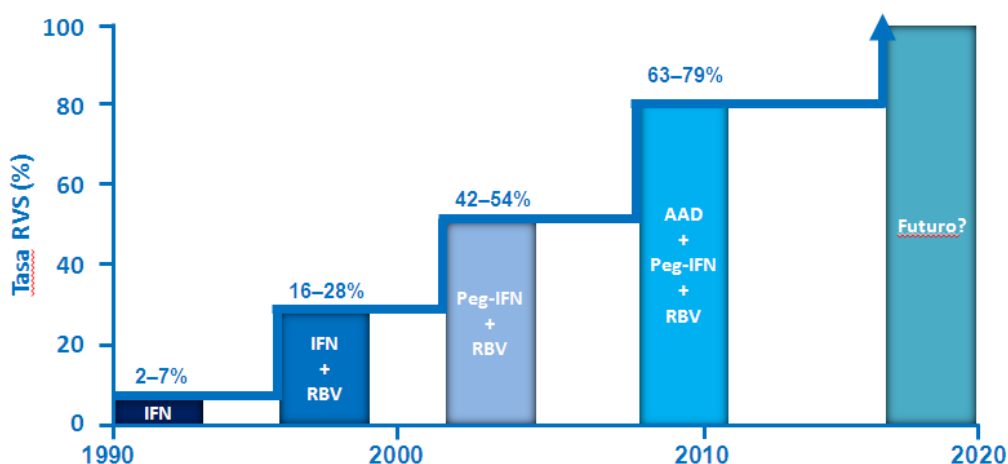
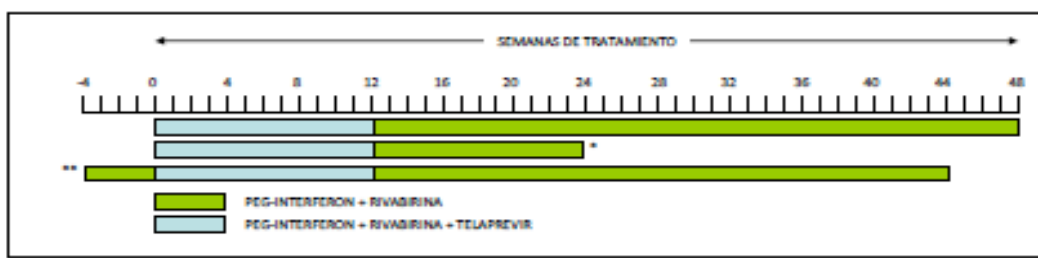


Gráfico 7 – Evolución del tratamiento para la HCC genotipo 1 en los últimos años.

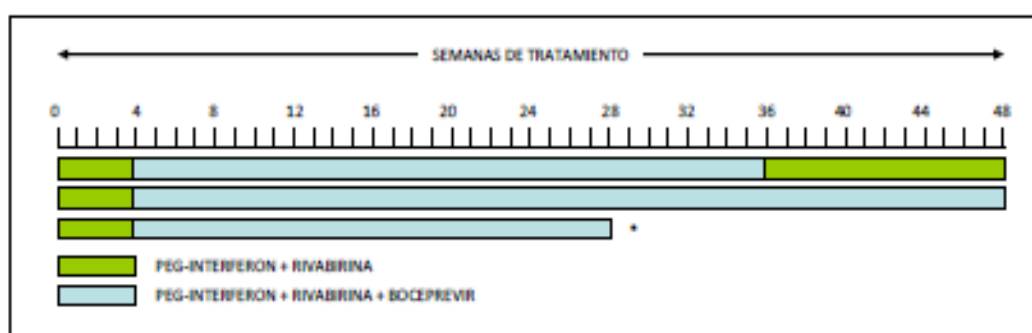
Hasta el año 2011, la terapia estándar para HCC ha sido la combinación de peginterferon (PEG-IFN) y RIB, administrada durante 48 semanas para los genotipos 1, 4, 5 y 6, y durante 24 semanas para los genotipos 2 y 3, con tasas de RVS de 40-50% en el genotipo 1 y hasta un 80% o más en genotipo 2 y 3 (167,169). A finales del año 2011 se comercializaron los primeros fármacos antivirales directos, telaprevir (TVR) y boceprevir (BOC), para el tratamiento de la HCC genotipo 1 que han cambiado la terapia en ese genotipo consiguiendo tasas de RVS entorno al 60-80% (170–174). Son fármacos dirigidos a la serina proteasa NS3/4A del VHC por lo que se denominan inhibidores de la proteasa (IP).

La dosis de TVR es de 750 mg (2 comprimidos) cada 8 horas o 1125 mg (3 comprimidos) cada 12 horas, con comida. La dosis de BOC es de 800 mg (4 cápsulas) cada 8 horas, también con comidas. La duración del tratamiento viene determinada por el tipo de paciente y la respuesta viral en las primeras semanas de tratamiento (Figuras 8 y 9) (175,176).



**PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE TELAPREVIR.** \* Sólo en los pacientes naïve sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de triple terapia, la duración total del tratamiento puede ser de 24 semanas. \*\* En el subgrupo de pacientes con fibrosis  $\geq$  F2 con respuesta nula o en aquellos en los que se desconoce la respuesta al tratamiento previo se recomienda previo al inicio del tratamiento triple con telaprevir la valoración de la respuesta tras cuatro semanas de biterapia con interferón pegilado y ribavirina a dosis estándar.

Figura 8 – Pautas de tratamiento con TVR.



**PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN DE BOCEPREVIR.** \* Sólo en los pacientes naïve sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 8 y 24 de triple terapia (semana 12 y 28 incluyendo la fase de «lead-in»), la duración de la triple terapia puede ser de 28 semanas

Figura 9 – Pautas de tratamiento con BOC.

Los criterios de suspensión del tratamiento (reglas de parada) teniendo en cuenta la eficacia son:

a) Para boceprevir:

- Determinar ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento (semana 8 de la triple terapia), y si es superior a 100 UI/ml todos los tratamientos (BOC, PEG-IFN y RIB) deben ser suspendidos.
- Determinar el ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento (semana 20 de la triple terapia), y si el ARN-VHC es detectable todos los tratamientos (BOC, PEG-IFN y RIB) deben ser suspendidos.
- Si por cualquier razón se tuviera que suspender el PEG-IFN y la RIB, también se tiene que suspender el BOC.

b) Para telaprevir:

- Determinar ARN-VHC en la semana 4 de tratamiento, y si es superior a 1.000 UI/ml todos los tratamientos (TVR, PEG-IFN y RIB) deben ser suspendidos.
- Determinar ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento, y si es superior a 1.000 UI/ml todos los tratamientos (PEG-IFN y RIB) deben ser suspendidos.
- Determinar el ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento, y si el ARN-VHC es detectable todos los tratamientos (PEG-IFN y RIB) deben ser suspendidos.
- Si por cualquier razón se tuviera que suspender el PEG-IFN y la RIB, también se tiene que suspender el TVR.

## F. 1. Eficacia de los IPs en los ensayos clínicos

### Paciente naive

#### ▪ *Boceprevir*

El BOC se ha estudiado en pacientes naive en el ensayo fase III SPRINT-2 (172). En el estudio se asignó a los pacientes en 3 grupos. En todos los grupos se administró PEG-IFN más RIB durante las primeras 4 semanas (periodo lead-in). Después, el grupo control (grupo 1) recibió placebo más PEG-IFN/RIB durante 44 semanas; el grupo 2 recibió BOC más PEG-IFN/RIB durante 24 semanas si la carga viral plasmática en las semanas 8 y 24 eran indetectables o si eran detectables recibieron 20 semanas adicionales de placebo más PEG-IFN/RIB; y el grupo 3 recibió BOC más PEG-IFN/RIB durante 44 semanas (Figura 10).

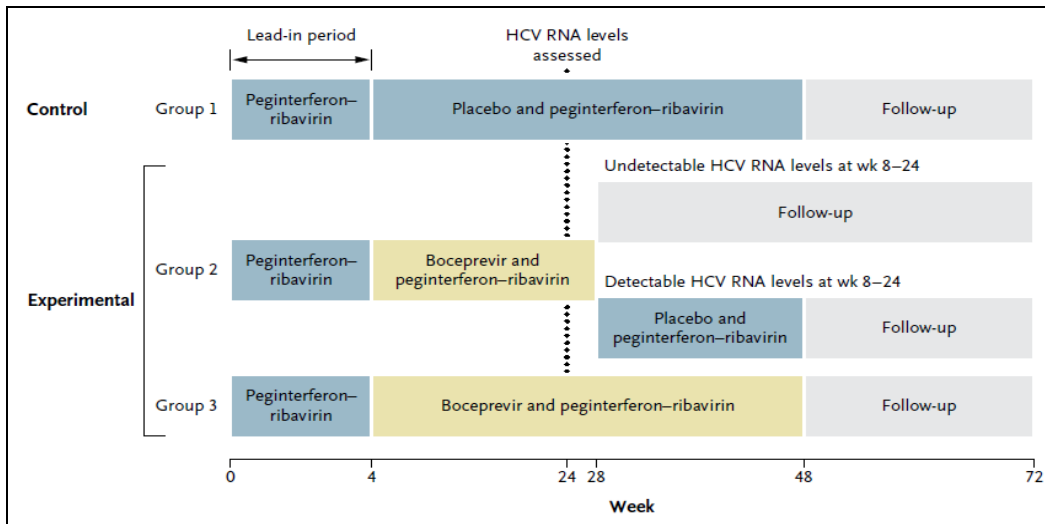


Figura 10 – Diseño del ensayo SPRINT-2

Se incluyeron un total de 1097 pacientes. Los porcentajes de pacientes con RVS fueron 38%, 63% y 66% en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente (Gráfico 8). Este porcentaje fue en los pacientes de los grupos 2 y 3 que tenían carga viral indetectable en las semanas 8 y 24, independientemente de si finalizaban el tratamiento en la semana 28 (parte del grupo 2) como si lo finalizaban en la semana 48 (grupo 3). Sin embargo, en los pacientes en los que la carga viral plasmática en la semana 8 era detectable, si había diferencias si se suspendía el BOC en la semana 28 en comparación con los pacientes que continuaban hasta la 48 (66% vs 75%).

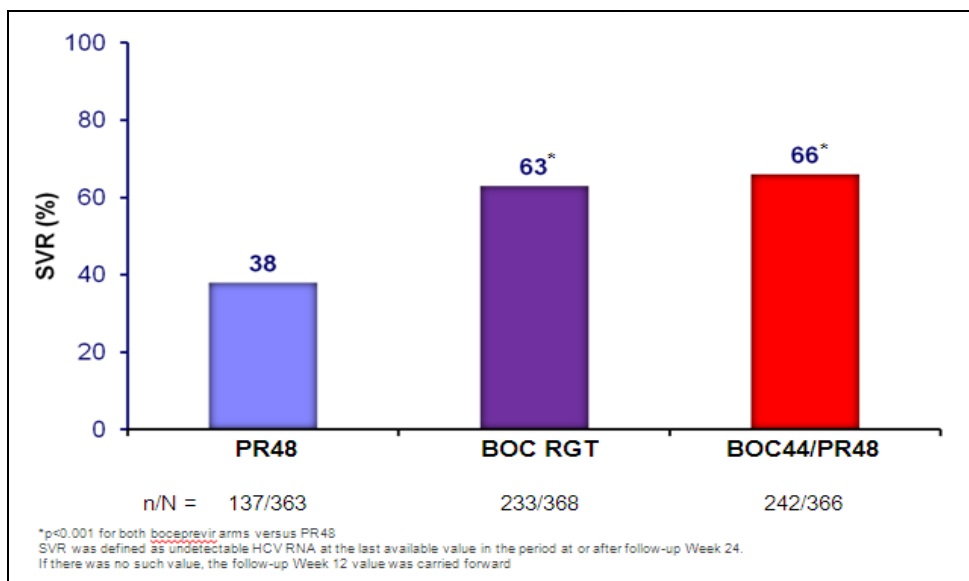


Gráfico 8 – Porcentaje de pacientes con RVS en el ensayo SPRINT-2

El periodo lead-in con PEG-IFN/RIB ha permitido evaluar la respuesta a IFN y su relación con la RVS. En los pacientes con una disminución menor a 1 log<sub>10</sub> de la carga viral plasmática en la semana 4, el porcentaje de pacientes con RVS fue del 4%, 28% y 38% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. En cambio, en los pacientes con disminución de más de 1 log<sub>10</sub> de la carga viral en la semana 4 fue mayor: 51%, 81% y 79% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente.

En función de la fibrosis hepática, en los pacientes con fibrosis leves o moderadas (F0, F1 y F2) el porcentaje de RVS de 40%, 70% y 70%, y los pacientes con fibrosis altas (F3 y F4) 39%, 50% y 50% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente.

- **Telaprevir**

El TVR se ha estudiado en pacientes naive en 2 ensayos fase III, los estudios ADVANCE e ILLUMINATE. En el estudio ADVANCE (171), se asignó a los pacientes a 3 grupos de tratamiento: el grupo 1 (grupo control, PR) recibió placebo más PEG-IFN/RIB durante 48 semanas, el grupo 2 (T8PR) recibió durante 8 semanas TVR más PEG-IFN/RIB seguido de un periodo de PEG-IFN guiado por respuesta y el grupo 3 (T12PR) recibió 12 semanas TVR más PEG-IFN/RIB seguido de un periodo de PEG-IFN guiado por respuesta. En los grupos 2 y 3 la duración del tratamiento se basó en la carga viral plasmática en la semana 4 y 12; en los pacientes en lo que esa carga era indetectable, lo que denomina respuesta viral rápida extendida (eRVR), se suspendió el tratamiento en la semana 24, mientras que en los pacientes con carga viral detectable en las semanas 4 y/o 12 se continuó el tratamiento con PEG-IFN/RIB hasta completar 48 semanas (Figura 11).

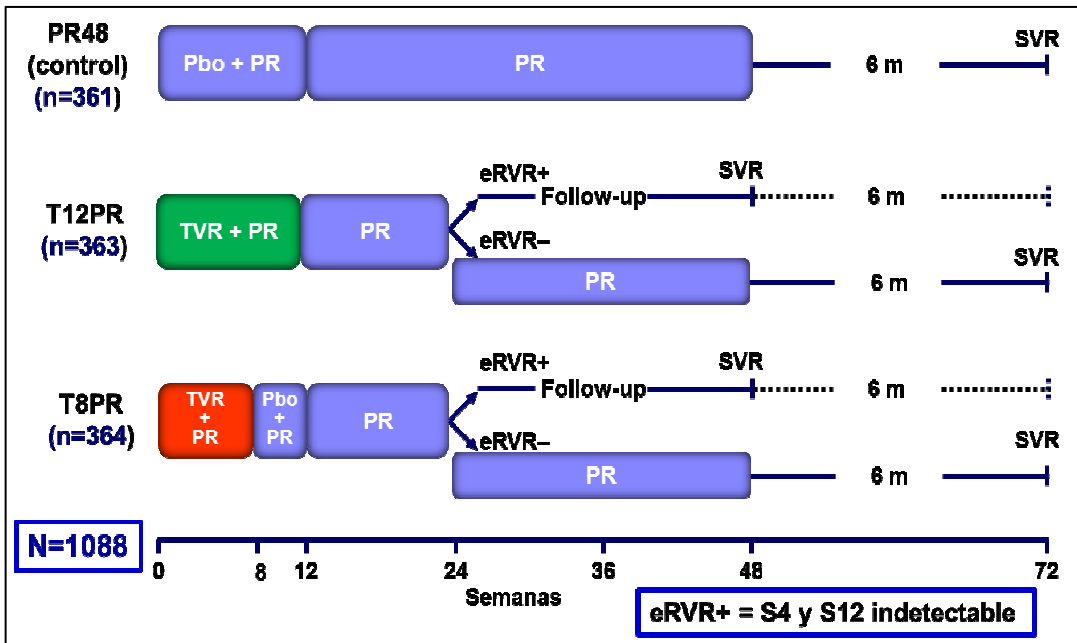


Figura 11 – Diseño del ensayo ADVANCE.

Se incluyeron 1.088 pacientes. Los porcentajes de pacientes con RVS fueron 44%, 69% y 75% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente (Gráfico 9). En los pacientes con eRVR alcanzaron este porcentaje fue elevado con el grupo de tratamiento de 24 semanas, tanto en el grupo 2 (83%) como en el 3 (89%). En los pacientes sin eRVR, fueron 39%, 50% y 54% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente.

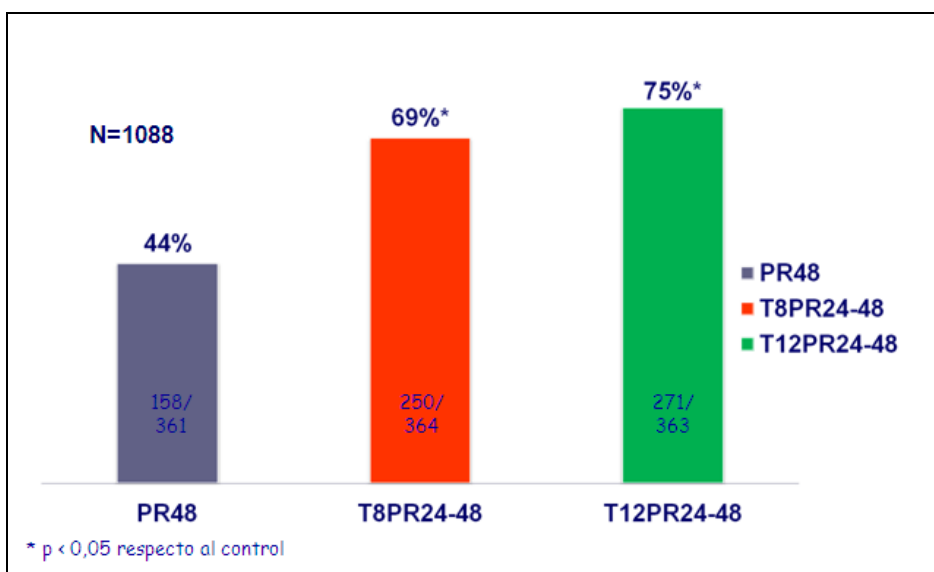


Gráfico 9 – Porcentaje de pacientes con RVS en el ensayo ADVANCE

En el estudio ILLUMINATE (170), se evaluó el beneficio obtenido en los pacientes que alcanzaron eRVR tras 12 semanas de tratamiento con TVR más PEG-IFN/RIB, seguidas de tratamiento con PEG-IFN/RIB durante 12 o 36 semanas más. Todos los pacientes recibieron TVR más PEG-IFN/RIB durante 12 semanas. Los pacientes que obtuvieron eRVR fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos: uno con un periodo adicional de 12 semanas de PEG-IFN/RIB (T12PR24) y el otro con un periodo adicional de 36 semanas de PEG-IFN/RIB (T12PR48), los pacientes que no obtuvieron eRVR fueron asignados al grupo T12PR48.

Se incluyeron 540 pacientes, de los que 352 (65%) obtuvieron eRVR. El porcentaje global de pacientes con RVS fue un 72%. El porcentaje de pacientes con RVS en aquellos con eRVR fue de un 92% en el grupo T12PR24 y un 88% en el grupo T12PR48.

### **Pacientes previamente tratados**

- ***Boceprevir***

En el ensayo de fase III RESPOND-2 (173), se incluyeron pacientes que no habían alcanzado RVS con la biterapia. Todos los pacientes recibieron 4 semanas de PEG-IFN/RIB (lead-in). A continuación, se asignó a los pacientes en 3 grupos: el grupo 1 (grupo control, PR48) recibió placebo más PEG-IFN/RIB durante 44 semanas, el grupo 2 (BOC RGT) recibió BOC más PEG-IFN/RIB durante 32 semanas en los pacientes con carga viral plasmática indetectable en las semanas 8 y 12, los pacientes con carga viral detectable en la semana 8 recibieron 8 semanas más de placebo más PEG-IFN/RIB, y el grupo 3 (BOC44/PR48) recibió BOC más PEG-IFN/RIB durante 44 semanas (Figura 12). No se incluyeron pacientes con respuesta nula a la biterapia.

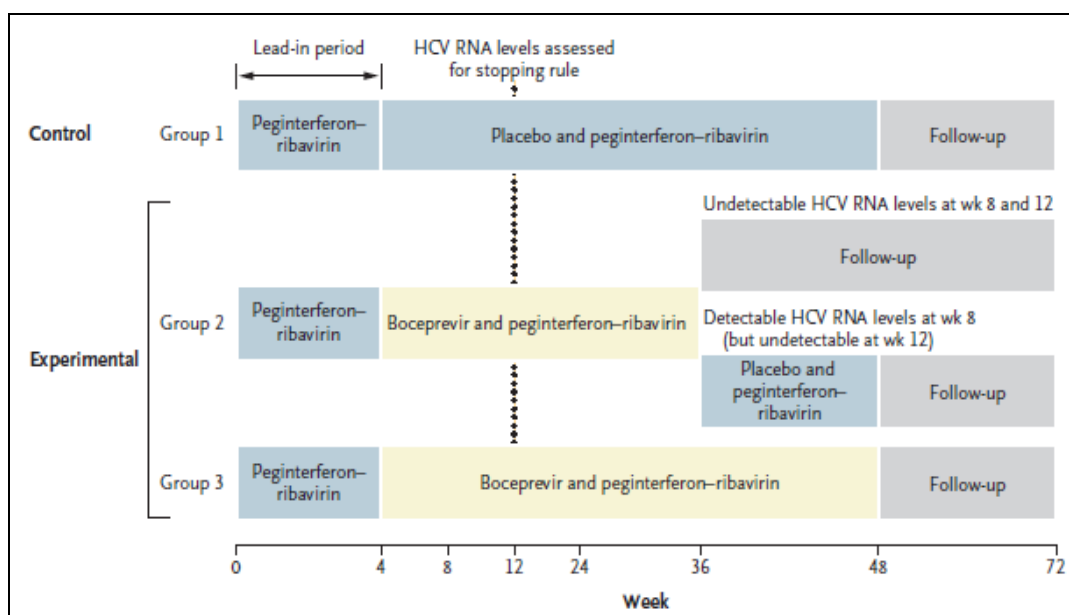


Figura 12 – Diseño del ensayo RESPOND-2

Se incluyeron 403 pacientes. El porcentaje de pacientes con RVS fue significativamente mayor en los 2 grupos de BOC (grupo 1, 21%; grupo 2, 59%; grupo 3, 66%). En los pacientes con carga viral indetectable en la semana 8 después de 32 semanas de triple terapia este porcentaje fue de 86% y 88% después de 44 semanas de triple terapia. En el análisis por subgrupos, en los pacientes con recaída el porcentaje de pacientes con RVS fue 29%, 69%, 75% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente; y en los pacientes con respuesta parcial, 7%, 40% y 52% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente (Gráfico 10).

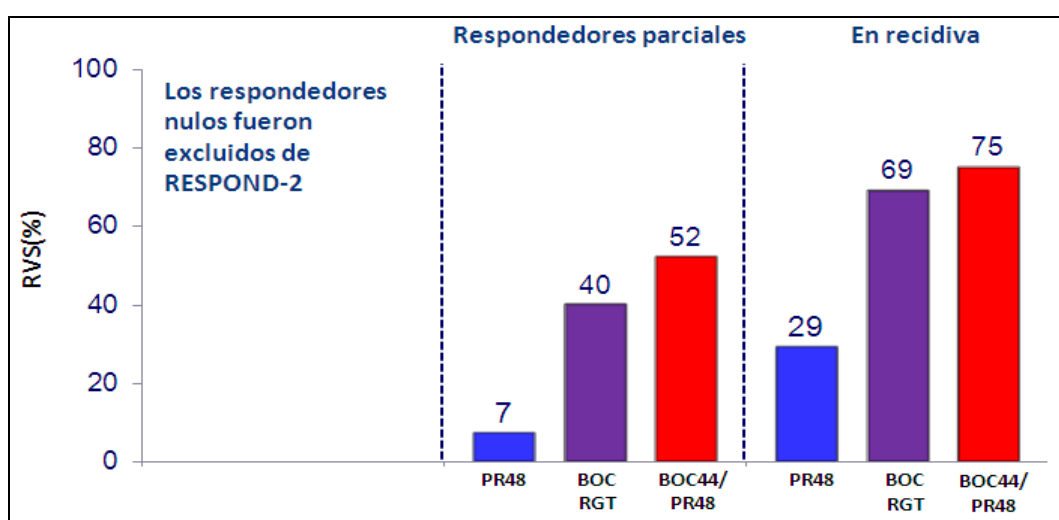


Gráfico 10 – Porcentaje de pacientes con RVS por subgrupos del ensayo RESPOND-2

En el estudio PROVIDE (177), se incluyeron pacientes con recaída o respuesta nula al tratamiento previo con PEG-IFN/RIB. Se asignó a los pacientes en 2 grupos, ambos grupos recibieron 4 semanas (lead-in) de PEG-IFN/RIB, a continuación el grupo 1 recibió placebo más PEG-IFN/RIB durante 44 semanas y el grupo 2 BOC más PEG-IFN/RIB durante 44 semanas (Figura 13).

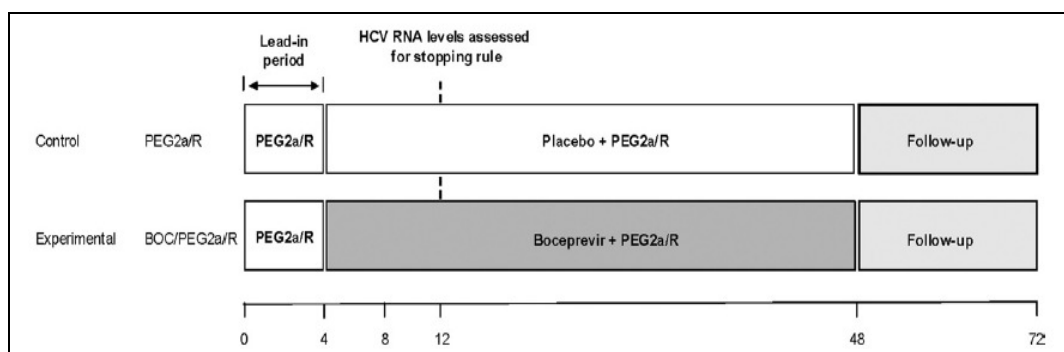


Figura 13 – Diseño del ensayo PROVIDE.

Los porcentajes de pacientes con RVS fueron 21% y 64% para el grupo 1 y 2, respectivamente. En el análisis por subgrupos los pacientes en recaída este porcentaje fue del 28% en el grupo 1 y 70% en el grupo 2, y en los pacientes con respuesta nula 5% y 47%, respectivamente.

#### ▪ **Telaprevir**

En el ensayo fase III REALIZE (174), se estudió el TVR en pacientes previamente tratados (con recaída, respuesta parcial o respuesta nula). Se asignó a los pacientes en 3 grupos: el grupo 1 (grupo control, PR48) recibió placebo más PEG-IFN/RIB durante 48 semanas, el grupo 2 (T12PR48) recibió 12 semanas de TVR más PEG-IFN/RIB seguido de PEG-IFN/RIB hasta completar 48 semanas, y el grupo 3 (lead-in T12PR48) recibió 4 semanas de PEG-IFN/RIB (lead-in) seguido de 12 semanas de TVR más PEG-IFN/RIB y a continuación PEG-IFN/RIB hasta completar las 48 semanas (Figura 14).

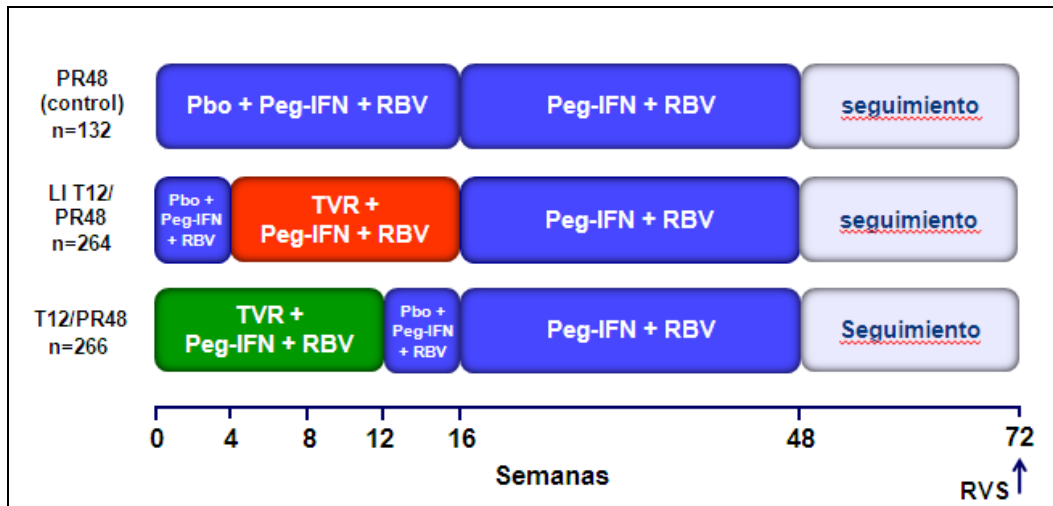


Figura 14 – Diseño del ensayo REALIZE

Se incluyeron 663 pacientes. El porcentaje de pacientes con RVS fue significativamente mayor en los 2 grupos de TVR, 17%, 64% y 66% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. En el análisis por subgrupos, los pacientes con recaída alcanzaron RVS en un 24%, 83% y 88%, de 15%, 59% y 54 % en los pacientes con respuesta parcial, y 5%, 29% y 33% en los pacientes con respuesta nula (Gráfico 11).

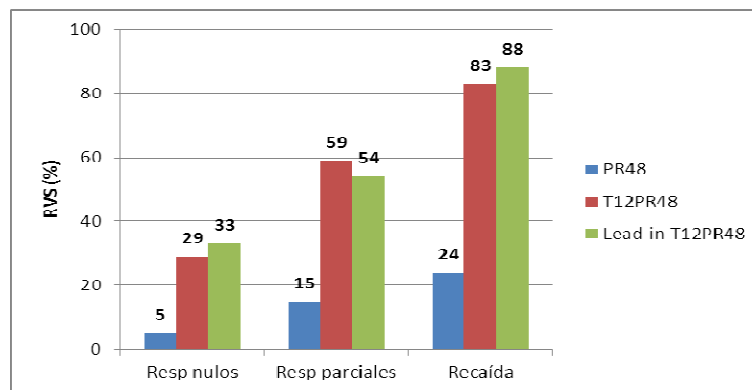


Gráfico 11 – Porcentaje de pacientes con RVS en el ensayo REALICE

## F. 2. Resultados en práctica clínica habitual

Los resultados de los ensayos clínicos no siempre son iguales a los obtenidos en la práctica clínica habitual, ya que la población de los ensayos clínicos puede diferir de la que es tratada según la práctica clínica habitual. En el caso del tratamiento con IPs, en los ensayos clínicos se incluyeron pocos

pacientes con fibrosis hepática avanzada (F3 o F4) (Figura 15) (171–174), mientras en la práctica clínica habitual la gran mayoría de los pacientes tiene fibrosis hepática avanzada (Figura 16)(178–181).

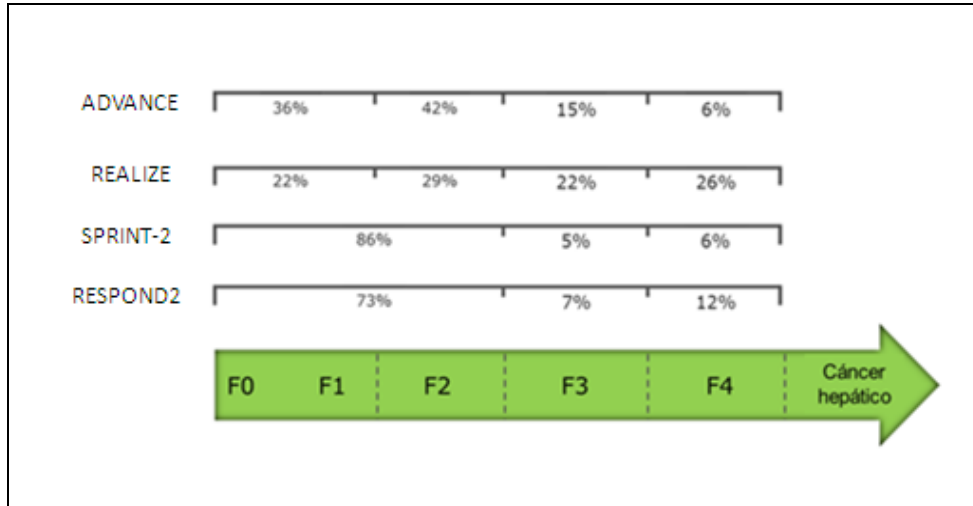


Figura 15 – Pacientes según grado de fibrosis hepática en los ensayos clínicos con IPs.

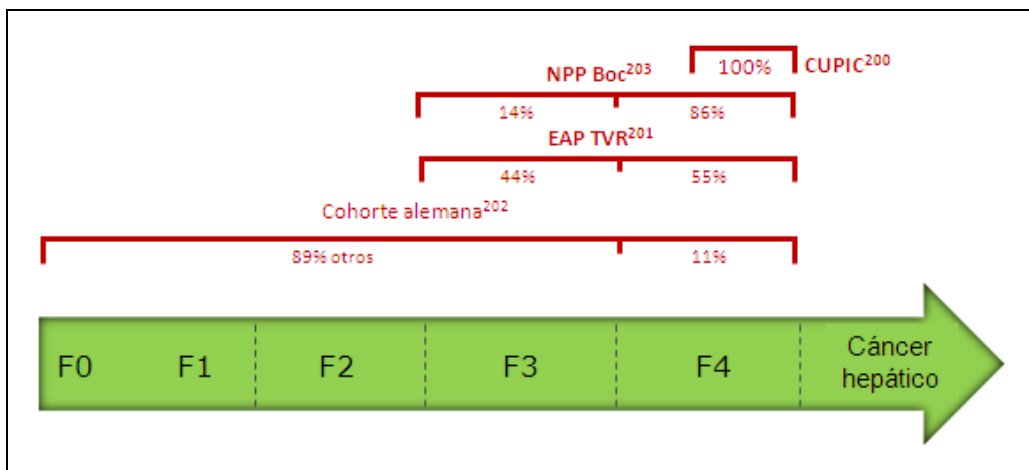


Figura 16 - Pacientes según grado de fibrosis hepática en los estudio de práctica clínica habitual con IPs.

El ANRS CO20-CUPIC es un estudio observacional, multicéntrico que incluyó pacientes cirróticos del programa de acceso temprano de TVR y BOC en centros seleccionados de Francia (178). Se incluyeron pacientes recidivantes, respondedores parciales y respondedores nulos, desde Febrero 2011 a Abril 2012.

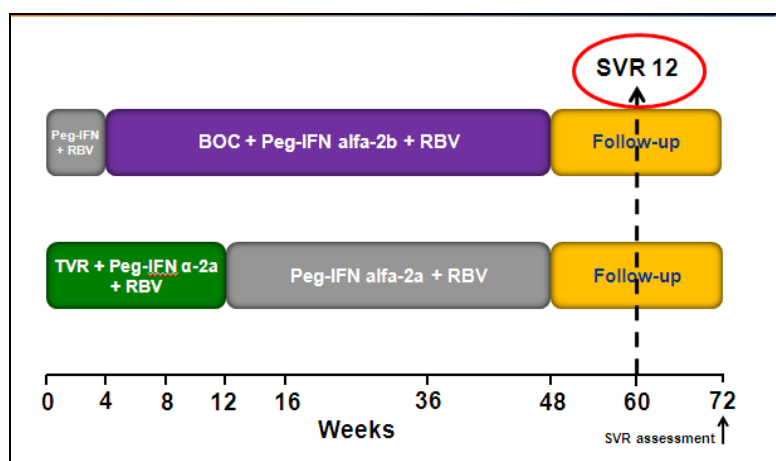


Figura 17 – Esquema de tratamiento en el estudio CUPIC

Se reclutaron 660 pacientes, de los que 511 alcanzaron 12 semanas post-tratamiento, 299 (59%) tratados con TVR y 212 (41%) con BOC. En el grupo de TVR el porcentaje de pacientes con respuesta viral en las diferentes semanas fue: respuesta viral rápida (RVR) un 57%, respuesta viral precoz (RVP) un 81%, respuesta viral final (RVF) un 61% y RVS a las 12 semanas un 52% (Gráfico 12).

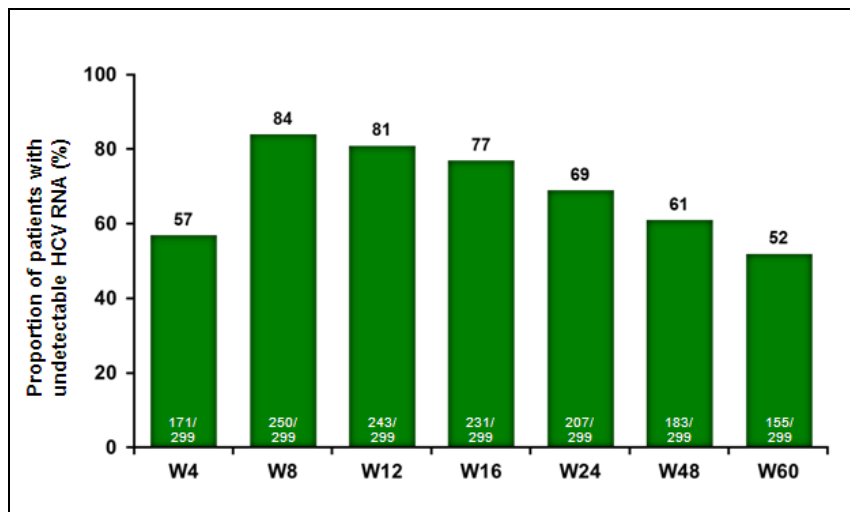


Gráfico 12 – Porcentaje de pacientes con respuesta virológica con TVR.

En el grupo de BOC, el porcentaje de pacientes con respuesta viral en las diferentes semanas fue: 57% RVR, 81% RVP, 61% RVF y 52% RVS a las 12 semanas (Gráfico 13).

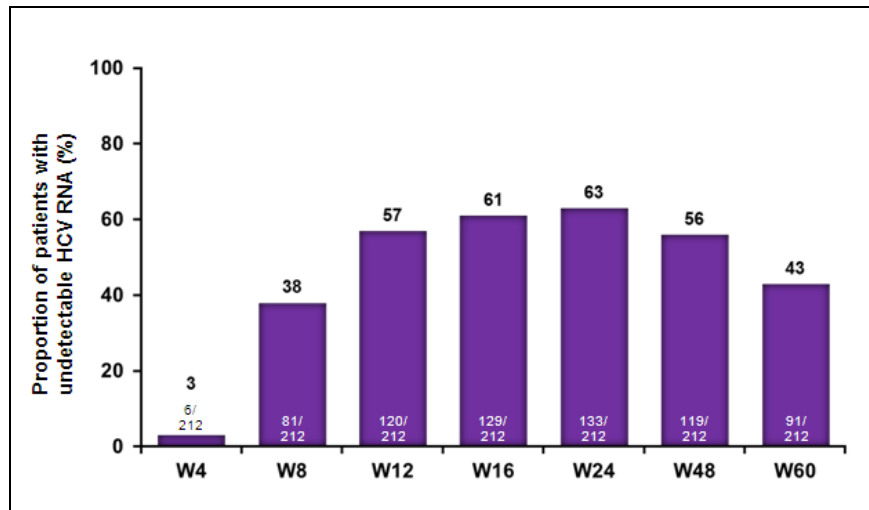


Gráfico 13 – Porcentaje de pacientes con respuesta virológica con BOC.

Según el tipo de respuesta previa, el porcentaje de pacientes con RVS a las 12 semanas en el grupo de TVR fue 74% en recidivantes/breakthrough, 40% en respondedores parciales y 19% en respondedores nulos (Gráfico 14). En el grupo de BOC fue 54% en recidivantes/breakthrough, 38% en respondedores parciales y 0% en respondedores nulos (Gráfico 15).

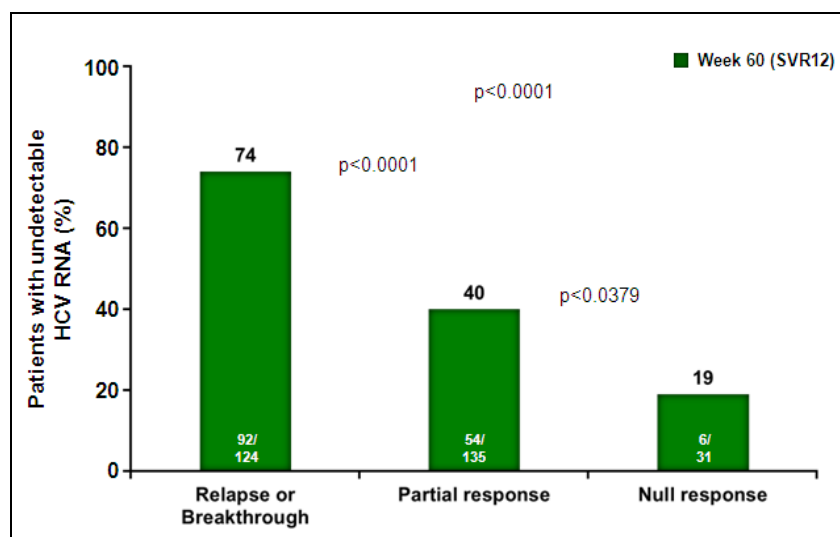


Gráfico 14 – Porcentaje de pacientes con RVS con TVR según respuesta previa.

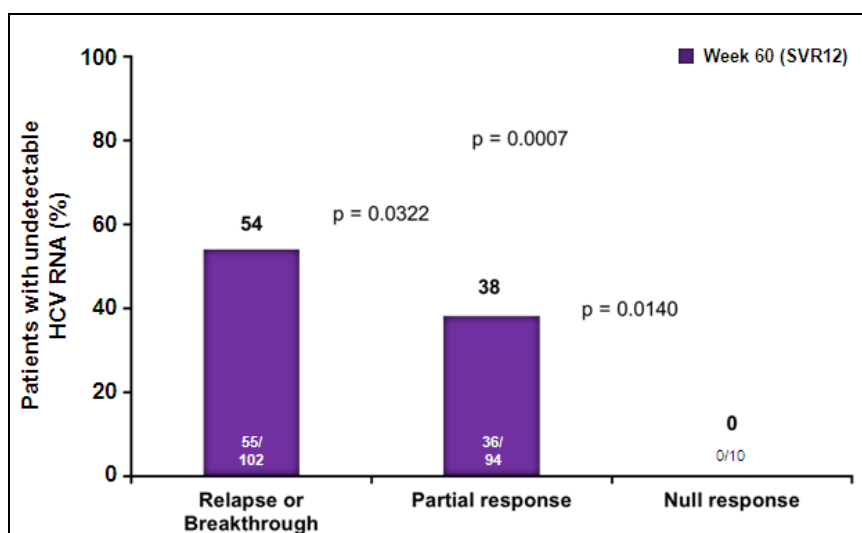


Gráfico 15 – Porcentaje de pacientes con RVS con BOC según respuesta previa.

En el EAP-TVR, se incluyeron 1078 pacientes con fibrosis avanzada del acceso temprano a TVR de 16 países de Europa, América del Sur y Australia, desde Agosto 2011 a Marzo 2013 (179). En cuanto a la fibrosis hepática, un 51% tenía F3 y 49% F4. El porcentaje de pacientes con RVS fue 57%. En función de la respuesta previa, fue 68% en naive, 72% recidivantes, 55% en respondedores parciales y 34% en respondedores nulos.

La cohorte HCV-TARGET es un estudio observacional prospectivo en pacientes que iniciaron tratamiento con triple terapia antes del 1 de septiembre de 2012 en EEUU (182). Se incluyeron 2.084 pacientes, 1.629 (78,2%) con TVR y 455 (21,8%) con BOC. En el grupo de TVR 648 (40%) pacientes eran cirróticos y en el de BOC 140 (31%). En cuanto a los tratamientos previos, 701 (43%) pacientes eran naive en el grupo de TVR y 201 (44%) en el de BOC; 925 (57%) pacientes habían recibido tratamientos previos en el grupo de TVR y 254 (56%) en el de BOC. Un 54% (883 pacientes) de los pacientes obtuvieron RVS en el grupo de TVR y un 44% (200 pacientes) en el grupo de BOC.

### F. 3. Efectos secundarios del tratamiento para la HCC

El tratamiento para la HCC con triple terapia supone un aumento de efectividad frente a la biterapia (PEG-IFN más RIB), sin embargo, también puede aumentar los efectos adversos. Los efectos secundarios más frecuentes se describen a continuación.

#### **Síndrome pseudogripal**

Es el efecto secundario más frecuente producido por la administración de PEG-IFN (167,169,183,184). Se caracteriza por dolores musculares, astenia, fatiga, cefalea y fiebre. Suele tener su pico mayor intensidad a las 48 horas de la administración. En el 90% de los pacientes suele disminuir la intensidad a partir del 3º mes de tratamiento. Para su manejo se recomienda evitar una actividad física intensa, ingesta de abundante líquido (más de 2 litros al día) y la administración de paracetamol (dosis máxima 4g al día) (185).

#### **Alteraciones hematológicas**

##### ▪ **Anemia**

La anemia es uno de los efectos adversos más frecuentes. Es debida a la combinación de diferentes mecanismos: la RIB produce anemia hemolítica y el PEG-IFN y los IPs producen aplasia medular (186).

Se produce principalmente en las primeras 12 semanas de tratamiento con PEG-IFN y RIB, con valores de hemoglobina (Hb) <10 g/dL en un 30% de los pacientes (167,169). La triple terapia, utilizando tanto TVR como BOC, se ha asociado a una mayor tasa de anemia. En los ensayos con TVR, se observaron valores de Hb <10 g/dl en el 34% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con TVR y en el 14% de los que recibieron PEG-IFN y RIB; se observaron valores de Hb <8,5 g/dl en el 8% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con TVR y en el 2% de los que recibieron PEG-IFN y RIB (171,174). Los niveles de Hb descendieron en las primeras 4 semanas de tratamiento y alcanzaron sus valores más bajos al final del período

de administración de TVR. Los valores de hemoglobina aumentaron gradualmente después de finalizar la administración de TVR.

En los ensayos con BOC, se observó anemia en el 49% de los pacientes tratados con la combinación de BOC con PEG-IFN y RIB comparado con el 29% de los tratados con PEG-IFN y RIB sólo (172,173). BOC se asoció con una disminución adicional de la concentración de Hb de aproximadamente 1 g/dl.

La dosis de los IPs nunca debe ser reducida debido al riesgo de facilitar el desarrollo de cepas resistentes y breakthrough viral, por ello el manejo de la anemia debe realizarse reduciendo la dosis de ribavirina de 200 mg cada vez, la administración de factores estimulantes de la eritropoyesis o la transfusión sanguínea, en caso necesario (175,176,187). En los ensayos de TVR, hasta un tercio de los pacientes requirieron la reducción o la interrupción del tratamiento con RIB, se interrumpió el tratamiento con TVR en un 4%, precisaron transfusiones de sangre un 12% (171,174). La administración de eritropoyetina (EPO) no se consideró en el diseño de estos estudios. En los ensayos con BOC, se administró EPO en un 43% de los pacientes y un 3% requirieron transfusiones (172,173).

En el estudio CUPIC, en el grupo de TVR un 11,6% sufrieron anemia grado 3-4 (Hb<8g/dl), requirieron disminución de la dosis de RIB un 17,1%, la administración de EPO un 53,8% y transfusiones un 16,1%; en el grupo de BOC, un 4,4% sufrieron anemia grado 3-4, requirieron disminución de la dosis de RIB un 14,6%, la administración de EPO un 46,3% y transfusiones un 6,3% (178). El riesgo de presentar anemia grado 3-4 aumentaba en las mujeres, en pacientes sin la fase lead-in, edad mayor a 65 años y niveles basales de Hb <12g/dl en mujeres y <13g/dl en hombres.

En la cohorte HCV-TARGET, se produjo anemia en un 66% de los pacientes, en el grupo de TVR fue un 65% y en el de BOC un 68% (182). Requirieron ajuste de dosis de RIB un 42% en el grupo de TVR y un 41% en el grupo de BOC; se administró EPO en un 36% de los pacientes en el grupo de

TVR y en un 40% en el grupo de BOC; y requirieron transfusiones un 12% en el grupo de TVR y un 10% en el de BOC.

En el estudio EAP-TVR, la anemia fue uno de los efectos secundarios más frecuentes produciéndose en un 45% de los pacientes (179).

#### ▪ **Neutropenia**

El tratamiento con PEG-IFN se ha asociado comúnmente a depresión medular y neutropenia, definida como niveles de neutrófilos menores a 1.500 células/mm<sup>3</sup>. El descenso más rápido suele ocurrir en las 2 primeras semanas de tratamiento, y tienden a estabilizarse a partir de la 4<sup>a</sup> semana (167,169).

La adición de TVR o BOC supone una mayor incidencia de neutropenia y neutropenia de grado 3-4 comparado con PEG-IFN y RIB sólo. En los ensayos con BOC, el porcentaje de pacientes con grados de neutropenia 3-4 fue mayor en los pacientes tratados con BOC (29%) que en los pacientes tratados con placebo (17%), en combinación con PEG-IFN y RIB. El 7% de los pacientes que recibieron la combinación de BOC con PEG-IFN y RIB presentaron neutropenia de grado 4 en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron sólo PEG-IFN y RIB (172,173).

En el estudio CUPIC, en el grupo de TVR un 2% sufrieron neutropenia grado 3, un 0,7% grado 4 y un 2,4% necesitaron administración de factores estimulantes de colonias (G-CSF); en el grupo de BOC, un 1% sufrieron neutropenia grado 3, un 3,4% grado 4 y un 4,4% necesitaron la administración de G-CSF (178).

Para el manejo de la neutropenia, se puede reducir la dosis de PEG-IFN si el recuento de neutrófilos es menos a 750 células/mm<sup>3</sup>; cuando se emplea PEG-IFN alfa 2a la dosis se puede reducir de 180 mcg a 135 mcg a la semana, y posteriormente a 90 mcg a la semana. Si se emplea PEG-IFN alfa 2b la dosis se puede reducir de 1,5µg/kg/semana a 1µg/kg/semana, y luego a 0,5 µg/kg/semana. Si el recuento de neutrófilos es menor a 500 células/mm<sup>3</sup> debe interrumpirse el tratamiento con PEG-IFN, suspendiendo también la RIB y el IP

debido al riesgo de aumentar las resistencias. Adicionalmente, se podría administrar G-CSF (187).

### ▪ **Trombocitopenia**

En pacientes cirróticos se produce frecuentemente trombocitopenia severa, con valores de plaquetas menores a 25.000/ $\mu$ L en un 3% de los pacientes (188).

El recuento de plaquetas era menor en los pacientes de los grupos que contenían BOC (3%) en comparación con los pacientes que recibieron sólo PEG-IFN y RIB (1%) (172,173). En ambos grupos de tratamiento, los pacientes cirróticos tuvieron un mayor riesgo de experimentar trombocitopenia de grado 3-4 en comparación con los pacientes no cirróticos.

En el estudio EAP-TVR, la disminución del recuento de plaquetas se produjo en 91,8% de los pacientes (179).

### **Alteraciones dermatológicas**

Los efectos sobre la piel del tratamiento con PEG-IFN y RIB representan alrededor del 10% de los efectos adversos (189). Estos efectos incluyen reacciones en el punto de inyección del PEG-IFN y reacciones cutáneas generalizadas desde prurito hasta dermatitis de tipo eccematoso. En general, estos efectos secundarios son bien tolerados y responden adecuadamente al tratamiento con corticoides tópicos y emolientes, no requiriendo frecuentemente la interrupción del tratamiento.

En los ensayos con BOC, no se observó un aumento de estos efectos en el grupo de BOC con respecto al grupo tratado con PEG-IFN y RIB (172,173). Sin embargo, en los ensayos con TVR sí se observó un aumento de la incidencia de estos efectos (190). En el análisis conjunto de estos ensayos, 1.346 pacientes recibieron TVR y 764 placebo, se observó una incidencia de exantema en un 55% y prurito en un 51% en el grupo de TVR frente a un 33% y 26% respectivamente en el grupo con placebo (171,174,191,192).

Sólo el 6% de los pacientes requirió la suspensión del tratamiento con TVR debido a estos efectos, además la mayoría ocurrieron en las primeras 4 semanas de tratamiento.

En el estudio CUPIC, se observaron reacciones cutáneas graves (grado III-IV) en un 4,8% de pacientes con TVR frente a un 0% con BOC, estos efectos desaparecían al finalizar el tratamiento con TVR junto con la administración de corticoides y antihistamínicos (178).

En la cohorte HCV-TARGET, se produjo rash en un 57% de los pacientes, un 63% en el grupo de TVR y un 34% en el grupo de BOC; sólo en 2 pacientes con TVR fue grado III-IV (182).

### **Alteraciones neuropsiquiátricas**

Las alteraciones neuropsiquiátricas incluyen ansiedad, irritabilidad, insomnio y depresión. La incidencia de estos efectos adversos en el tratamiento con PEG-INF y RIB es ansiedad en un 10-20%, irritabilidad en un 25% y depresión en un 25% (193,194).

Se han observado efectos graves sobre el sistema nervioso central (SNC), en particular depresión e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con PEG-IFN e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastornos bipolares, manía, confusión y alteraciones del estado mental también han sido observados con los interferones alfa.

El tratamiento psiquiátrico está indicado en todos los casos en que aparezca patología, aunque ésta sea de naturaleza aparentemente menor (195). Todos los fármacos antidepresivos son eficaces, aunque resultan más recomendables los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina que los tricíclicos por sus menores efectos secundarios, sobre todo de tipo cognitivo. La oportunidad de un tratamiento preventivo, incluso en ausencia de síntomas, ha sido recientemente recomendada (196).

### **Alteraciones gastrointestinales**

La disgeusia (sabor metálico) se observó de manera más frecuente en los pacientes con BOC y PEG-IFN que en los pacientes que recibieron sólo PEG-IFN (35-44% vs 11-16%) (172,173). También se observaron otros efectos como sequedad de boca, náuseas, vómitos y diarrea, siendo los vómitos y la diarrea más frecuentes en los pacientes tratados con TVR con respecto al tratamiento estándar con PEG-IFN y RIB (171,174). En la cohorte HCV-TARGET, se observó disgeusia en un 4% en el grupo de TVR y un 13% en el de BOC (182).

Las molestias anorrectales ocurren en un mayor porcentaje en los pacientes tratados con TVR (26,2%) comparado con los grupos tratados con PEG-IFN y RIB sólo (5,4%) (171,174). Estas molestias incluyen hemorroides, prurito y quemazón anal, generalmente son leves o moderados y raramente requieren la suspensión del tratamiento. Para aliviar estos síntomas se administran cremas de corticoides tópicos y antihistamínicos sistémicos en casos de prurito. En la cohorte HCV-TARGET, estas molestias anorrectales se produjeron en un 40% en el grupo de TVR y en un 9% en el grupo de BOC (182).

### **F. 4. Recomendaciones para el tratamiento de la HCC genotipo 1**

En febrero de 2012 la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó un informe de utilidad terapéutica para establecer los criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con BOC y TVR de la HCC en pacientes mono infectados con genotipo 1 (197).

Establece que en los pacientes con HCC genotipo 1 en los que se prevé la aplicación de un tratamiento antiviral se debe realizar una evaluación clínica previa para determinar si se deben tratar y que tratamiento deben recibir. Ésta consiste en:

- Determinación del genotipo del virus y de la carga viral.

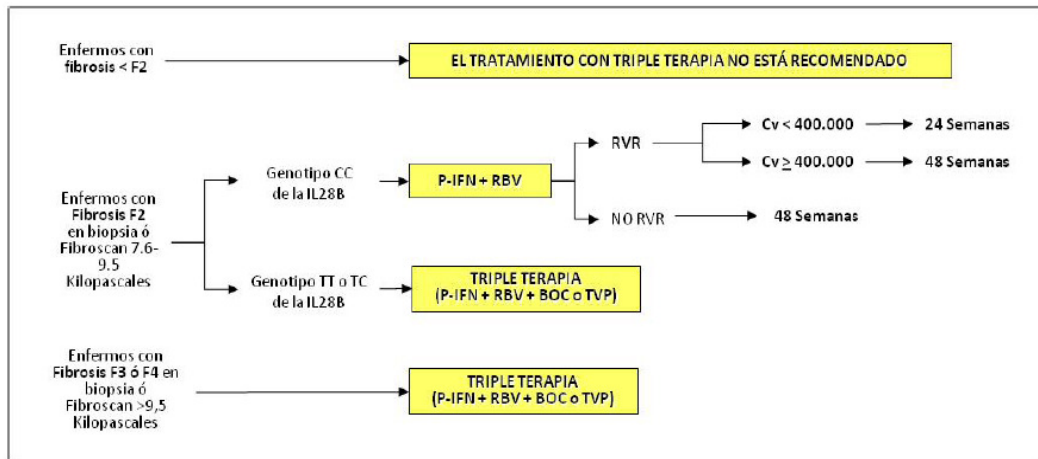
- Estimación del grado de fibrosis hepática del paciente a través de biopsia hepática reciente, aplicando un sistema de puntuación de la fibrosis como Metavir, o Fibroscan, considerando que hay una fibrosis significativa (equivalente a F2 o más) a partir de un valor de 7,6 kilopascales.
- Determinación del polimorfismo de la interleucina 28B (IL28B).
- Clasificar a los pacientes en función de si han recibido o no un tratamiento previo con IFN y RIB, y en caso afirmativo, la respuesta al mismo: naive, recidivantes, respondedores parciales, respondedores nulos o con respuesta desconocida.

### **Pacientes naive**

Las recomendaciones en pacientes que no han recibido tratamiento previo con IFN y RIB son las siguientes (Figura 18):

- a) Pacientes con fibrosis F0-F1 en biopsia o Fibroscan < 7,6 Kpa: el tratamiento con BOC y TVR no está recomendado.
- b) Pacientes con fibrosis F2 en biopsia o Fibroscan entre 7,6-9,5 Kpa:
  - Con genotipo CC de la IL28B: prescribir tratamiento con PEG-IFN y RIB:
    - Si hay RVR mantener tratamiento con PEG-IFN y RIB hasta 24 semanas cuando la carga viral es inferior a 400.000 UI/ml; en el resto de casos (carga viral >400.000 UI/ml) se mantendrá el tratamiento durante 48 semanas, siguiendo en todos los casos las reglas de suspensión del tratamiento habituales en la práctica clínica.
    - Si no hay RVR se recomienda mantener el tratamiento durante 48 semanas.

- Con genotipo TT o CT de la IL28B: iniciar tratamiento triple.
- c) Pacientes con fibrosis F3-F4 en biopsia o Fibroscan >9,5 Kpa: independientemente del genotipo de la IL28B iniciar tratamiento triple.



ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES NAÏVE. P-IFN = interferón pegilado; RBV = Ribavirina; BOC = boceprevir; TVP = telaprevir; RVR = respuesta viral rápida; Cv = carga viral. En pacientes F2 en biterapia deben considerarse las reglas de suspensión para ribavirina e interferon pegilado habituales en práctica clínica.

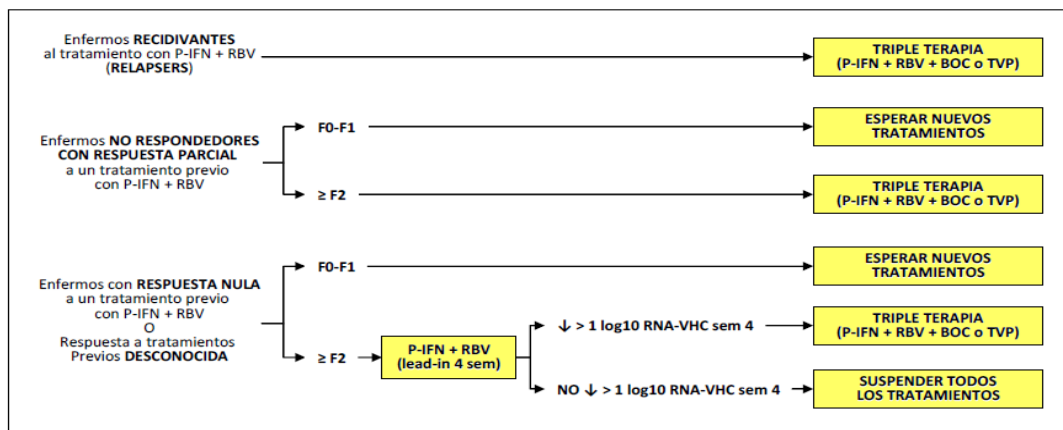
Figura 18 – Recomendaciones en pacientes naïve.

### Pacientes tratados previamente

Las recomendaciones para pacientes que han recibido tratamiento previo con IFN y RIB son las siguientes (Figura 19):

- a) Pacientes recidivantes: independientemente del grado de fibrosis y el genotipo de la IL28B iniciar tratamiento triple durante 24 o 48 semanas según la cinética viral.
- b) Pacientes respondedores parciales:
- Pacientes con fibrosis F0-F1 en biopsia o Fibroscan < 7,6 Kpa: es recomendable esperar a tratamientos mejores.
  - Pacientes con fibrosis F2-F3-F4 en biopsia o Fibroscan >7,6 Kpa: independientemente del genotipo de la IL28B iniciar tratamiento triple.
- c) Pacientes respondedores nulos o con respuesta desconocida:

- Pacientes con fibrosis F0-F1 en biopsia o Fibroscan < 7,6 Kpa: es recomendable esperar a tratamientos mejores.
- Pacientes con fibrosis F2-F3-F4 en biopsia o Fibroscan >7,6 Kpa: antes de iniciar tratamiento se recomienda la valoración de la respuesta tras 4 semanas de tratamiento con PEG-IFN y RBV (período lead-in). Si la carga viral desciende más de 1 log<sub>10</sub> añadir un IP (tratamiento triple) y mantener tratamiento durante 48 semanas. Si no ha descendido más de 1 log<sub>10</sub>, se recomienda suspender el tratamiento y no iniciar tratamiento triple.



ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS. P-IFN = interferón pegilado; RBV = Ribavirina; BOC = boceprevir; TVP = telaprevir; RVR = respuesta viral rápida; Cv = carga viral.

Figura 19 – Recomendaciones en pacientes previamente tratados.

La Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, con fecha 28 de febrero de 2012, acordó establecer la estrategia terapéutica recomendada, considerando que es necesario priorizar el tratamiento a aquellos enfermos con una enfermedad más avanzada o a aquellos otros en los que el fármaco se ha mostrado con una mejor relación beneficio/riesgo (197). Por lo tanto, a fin de alcanzar la máxima eficiencia y seguridad en el uso de los mismos, se propuso que el orden de prioridad se establezca en función del grado de fibrosis, considerándose como tal los pacientes:

- Pacientes con grado de fibrosis F3 o F4 diagnosticada mediante biopsia hepática o Fibroscan (naive y pretratados)
- Pueden considerarse excepciones:
  - Pacientes con alta carga viral y con alto nivel de contagio, en función de su situación social / profesional.
  - Pacientes con manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad.
  - Mujeres jóvenes con deseos de procrear.

### **F. 5. Coste-efectividad de los IPs**

Actualmente, en la toma de decisiones sobre fijación de precios, financiación por el Sistema Nacional de Salud o inclusión en las guías farmacoterapéuticas (GFT) de los hospitales de los medicamentos y/o tecnologías sanitarias se tienen en cuenta estudios de farmacoeconomía. Esto es debido a que los recursos disponibles son limitados y es necesario utilizarlos de la forma más eficiente posible.

La farmacoeconomía se define como el análisis comparativo y sistemático de dos o más alternativas (farmacológicas) sobre la base de sus costes y sus resultados o también como la disciplina que, combinando la economía, la epidemiología, el análisis de decisiones y la estadística, pretende informar sobre qué terapia farmacológica entre las que se comparan, es más eficiente, una vez identificados los costes, riesgos y beneficios. Por lo tanto, su objetivo es proporcionar información para la toma de decisiones. Podríamos considerar incluidas en el concepto de farmacoeconomía cuatro metodologías diferentes:

- Análisis de costes: incluye la metodología necesaria para conocer el efecto sobre los recursos de una determinada decisión.
- Impacto presupuestario: es similar al anterior, pero se centra en el conocimiento del impacto sobre los recursos que afecta a un determinado presupuesto en un período.

- Análisis de costes y consecuencias: evaluación de los efectos sobre los recursos y sobre la salud de una intervención aisladamente.
- La evaluación económica: supone un método analítico que integra los tres anteriores y que permite comparar costes y efectos sobre la salud de dos o más vías alternativas de acción.

Por tanto, la evaluación económica permite conocer la eficiencia de cada alternativa y compararlas. Su objetivo fundamental es minimizar el coste de oportunidad de las decisiones; dicho de otra forma, garantizar que aquellas opciones que descartamos proporcionan menos beneficio por unidad de coste que la opción seleccionada. Para que exista una evaluación económica completa tienen que cumplirse dos condiciones: que se comparen dos o más alternativas y que se comparen tanto los costes como los efectos sobre la salud (beneficios o resultados). Se distinguen 4 tipos de evaluaciones económicas completas: análisis de minimización de costes, análisis de coste-efectividad, análisis de coste-utilidad y análisis coste-beneficio (Tabla 4).

Tipo de evaluación económica completa	Valoración de los efectos sobre la salud		Valoración de los efectos sobre los recursos
	¿Alternativas iguales?	Unidades	Unidades
<b>Minimización de costes</b>	Si	-----	Monetarias
<b>Coste-efectividad</b>	No	Efectividad	Monetarias
<b>Coste-utilidad</b>	No	Efectividad ajustadas por calidad de vida	Monetarias
<b>Coste-beneficio</b>	No	Monetarias	Monetarias

Tabla 4 – Tipos de evaluación económica completa

- **Análisis de minimización de costes:** se comparan los costes de 2 o más alternativas que presenten idénticos resultados clínicos, eligiendo al final aquella que presente un menor coste global. Antes de aplicar este tipo de

estudio, será necesario poder asegurar con total fiabilidad que la eficacia/efectividad de las opciones comparadas es exactamente equivalente, bien a través de ensayos clínicos controlados o bien con un metaanálisis de estudios ya realizados, con tal que hayan sido efectuados con una correcta metodología que ofrezca garantías de precisión y validez.

- **Análisis coste-efectividad:** los resultados clínicos de las opciones evaluadas se van a medir en unidades físicas (años de vida ganados, muertes evitadas, vidas salvadas, casos curados, mg de colesterol disminuidos, etc.), y los costes en unidades monetarias. Este tipo de análisis farmacoeconómico es el que más se emplea en el área sanitaria, aunque sólo nos sirve para comparar alternativas en las que los resultados clínicos evaluados se expresen en las mismas unidades físicas, esto es, fármacos del mismo grupo terapéutico: 2 o más antihipertensivos, 2 o más antibióticos, etc.

- **Análisis coste-utilidad:** la medida que usualmente se emplea en estos análisis son los años de vida ajustados por calidad (AVAC), también conocido por sus siglas en inglés QALY, los cuales están basados en aunar cantidad y calidad de vida, esta última medida a través de la preferencia o utilidad de los pacientes sobre los resultados que van a producir las alternativas en evaluación. Para medir la utilidad, se emplean escalas de salud que van desde el valor 1 (salud ideal) hasta el 0 (muerte), existiendo incluso valores negativos que corresponden a los estados de salud que el paciente considera como peores que la propia muerte.

- **Análisis coste-beneficio:** en este tipo de análisis tanto los costes implicados como los resultados clínicos obtenidos son medidos en unidades monetarias (euros, libras, dólares, etc.). La gran ventaja de estos estudios es que nos van a permitir poder elegir la alternativa que presenta una mejor relación beneficio/coste y un mayor beneficio neto global, aunque en muchas ocasiones va a ser muy difícil poder trasladar a dinero los beneficios que se obtengan en distintos parámetros de salud.

Los costes asociados a un problema de salud pueden ser clasificados en directos, indirectos e intangibles:

- Costes directos: aquellos recursos que resultan directamente de un tratamiento o de una intervención. Pueden ser sanitarios (coste de las hospitalizaciones, sueldo de los profesionales sanitarios, costes de los fármacos o de las pruebas, etc.) o no sanitarios (coste del desplazamiento de los pacientes, del transporte no sanitario, de los cuidados prestados por personal no sanitario, etc.).
- Costes indirectos: aquellos recursos que resultan de pérdidas de producción laboral (bajas laborales, mortalidad prematura, trabajo no remunerado, actividades de ocio pérdidas, etc.).
- Costes intangibles: aquellos recursos que resultan del dolor o sufrimiento de los pacientes y que son muy difíciles de medir.

La introducción de los IPs en el tratamiento de la HCC ha supuesto un cambio esperanzador ya que aumentan el porcentaje de pacientes con RVS hasta alcanzar un 63-79%, aunque con unos costes más elevados (198–200).

El artículo de Cammà et al. estudió el coste-efectividad del tratamiento con TVR o BOC en pacientes con HCC genotipo 1 previamente tratados desde perspectiva del sistema nacional de salud en Italia (198). Utilizaron un modelo de Markov donde el caso base es una hipotética cohorte de hombres de raza caucásica (50 años de edad y peso de 70 kg) que no respondieron a un tratamiento previo con PEG-IFN y RIB con un grado de fibrosis hepática F2 en la puntuación Metavir. Los datos de eficacia se tomaron del estudio RESPOND-2 para BOC y REALIZE para TVR; en cuanto a los costes, sólo se tuvieron en cuenta los costes directos de los fármacos y de la progresión según las tarifas nacionales por grupos relacionados con el diagnóstico (GRD). A partir de ahí, se calculó el ratio coste-efectividad incremental (ICER) y el ratio coste-utilidad (ICUR) comparando el no tratar con las estrategias de tratamiento en pacientes recidivantes, respondedores parciales, no respondedores a tratamientos previos, buenos respondedores y pobres respondedores (Tabla 5).

Strategy	Undiscounted absolute LY	Undiscounted absolute QALY	Discounted costs (€ at 2012 value)	Discounted LY	Discounted QALY	ICER (€/LYG)	ICUR (€/QALY)	ICER vs. next non-dominated strategy (€/LYG)	ICUR vs. next non-dominated strategy (€/QALY)
Natural history	23.64	19	10,640	16.76	14.32	-	-	-	-
<b>Relapser</b>									
Telaprevir lead-in relapser therapy	30.12	29.56	33,478	19.65	19.42	7910	4481	-	-
Boceprevir lead-in-response-guided-relapser therapy	28.72	27.28	33,841	19.07	18.45	10,045	5622	-	-
Boceprevir lead-in-relapser therapy	29.16	28	34,477	19.26	18.76	9555	5368	-	-
Telaprevir relapser therapy	29.75	28.96	35,025	19.5	19.17	8908	5030	-	-
<b>Partial responder</b>									
Boceprevir lead-in-partial-responder therapy	27.47	25.24	31,816	18.53	17.52	11,947	6613	-	-
Telaprevir partial-responder therapy	27.98	26.08	40,444	18.76	17.91	14,931	8303	38,580	22,258
Telaprevir lead-in partial-responder therapy	27.61	25.48	40,879	18.6	17.63	16,464	9125	-	-
<b>Null-responder</b>									
Telaprevir lead-in null-responder therapy	26.07	22.96	41,059	17.91	16.42	26,499	14,486	-	-
Telaprevir null-responder therapy	25.78	22.48	41,289	17.77	16.18	30,251	16,494	-	-
<b>Good responder</b>									
Boceprevir good responder therapy	29.45	28.48	34,858	19.38	18.97	9255	5213	-	-
Telaprevir good responder therapy	29.68	28.84	38,878	19.47	19.12	10,430	5886	44,277	26,436
<b>Poor responder</b>									
Boceprevir poor responder therapy	26.14	23.08	31,849	17.94	16.48	17,951	9820	-	-
Telaprevir poor responder therapy	26.07	22.96	41,059	17.91	16.42	26,499	14,486	-	-

LY, LYG, QALY, ICER and ICUR are incremental to no therapy, or to the next non-dominated strategy. Index year 2012.

Tabla 5 – Resultados de coste-efectividad del estudio de Cammà et al.

Según se observa en la Tabla 5, en los pacientes recidivantes la estrategia más coste-efectiva es TVR con fase lead-in con ICUR de 4.481 € por QALY frente a la estrategia con BOC con ICUR de 5.368 € por QALY. En los pacientes respondedores parciales, la estrategia más coste-efectiva fue BOC con fase lead-in con ICUR de 6.613 € por QALY frente a TVR con ICUR de 8.303 € por QALY. En pacientes respondedores nulos, las estrategias con TVR son coste-efectivas frente a no tratar.

En otro artículo de Cammà et al. se estudió el coste-efectividad del tratamiento con TVR o BOC en pacientes con HCC genotipo 1 que no habían recibido tratamiento previo desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud italiano (199). Utilizaron un modelo de Markov donde el caso base es igual al artículo comentado anteriormente con la salvedad de que son pacientes no tratados previamente. Los datos de eficacia se tomaron de los ensayos clínicos pivotaes en paciente naive, SPRINT-2 para BOC y ADVANCE para TVR. En este estudio se muestra que las estrategias más coste efectivas son BOC con fase lead-in con un ICUR de 4.650 € por QALY y TVR estrategia guiada por polimorfismo IL28B con un ICUR de 6.414 € por QALY.

En el estudio de Elbasha et al. se estudió el coste-efectividad de BOC frente a la terapia estándar con PEG-IFN y RIB desde la perspectiva del sistema nacional de salud de Portugal (200). El ratio coste-efectividad incremental en los esquemas con BOC respecto a la terapia estándar con PEG-IFN y RIB en pacientes naive y en previamente tratados es 11.600€ por QALY y 8.700€ por QALY, respectivamente.



## ***IV. OBJETIVOS***



---

## IV. OBJETIVOS

### A. *Objetivo principal*

- Evaluar el coste-efectividad de los inhibidores de la proteasa en el tratamiento de la hepatitis crónica C genotipo 1 en la práctica clínica habitual (coste medio por paciente curado).

### B. *Objetivos secundarios*

- Describir las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.
- Evaluar la efectividad de los inhibidores de la proteasa en el tratamiento de la hepatitis crónica C genotipo 1 en la práctica clínica habitual.
- Estudiar la influencia de las reducciones de dosis de peginterferon y ribavirina en la efectividad de los inhibidores de la proteasa en el tratamiento de la hepatitis crónica C en la práctica clínica habitual.
- Analizar el perfil de seguridad de los inhibidores de la proteasa en la práctica clínica habitual.
- Evaluar el coste medio de los tratamientos de soporte para los efectos secundarios hematológicos.



## ***V. MATERIAL Y MÉTODOS***



## V. MATERIAL Y MÉTODOS

### A. *Diseño del estudio*

Estudio multicéntrico, observacional, analítico y prospectivo.

Al tratarse de un estudio observacional, los datos que se recogieron sobre la enfermedad y la utilización de los medicamentos se correspondieron con la práctica clínica habitual en cada centro.

### B. *Población del estudio*

Todos los pacientes con infección crónica por VHC en tratamiento con inhibidores de la proteasa de 1ª generación (telaprevir o boceprevir) en los centros hospitalarios del estudio:

- Hospital Universitario La Princesa.
- Hospital Universitario Ramón y Cajal.
- Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
- Hospital Universitario Clínico San Carlos.
- Hospital Virgen de la Salud Toledo.

#### B. 1. **Criterios de inclusión**

- Pacientes con edad igual o mayor de 18 años.
- Pacientes diagnosticados de Hepatitis crónica C.
- Pacientes que iniciaron tratamiento con IPs entre 1 de febrero de 2012 y el 30 septiembre de 2012.

#### B. 2. **Criterios de exclusión**

- Pacientes coinfectados con VIH.
- Pacientes que en el periodo de reclutamiento estuvieron participando en un ensayo clínico con IPs.
- Pacientes que no cumplieron con alguno de los requisitos anteriores.

### **B. 3. Tamaño muestral**

Se recogieron todos los pacientes tratados en los centros que durante el período de estudio que cumplieran los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, estimándose aproximadamente 150 pacientes.

### **C. Cronograma**

El presente estudio fue realizado en las siguientes etapas:

- Agosto 2012 - Diciembre 2012: presentación a los Comités Éticos de Investigación clínica (CEIC) implicados, a la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) y a la AEMPS.
- Enero 2013 - Abril 2014: periodo de seguimiento, recogida de datos y cumplimentación del cuaderno de recogida de datos (CRD).
- Mayo 2014: análisis de los resultados.

### **D. Definición de variables**

#### **D. 1. Variables dependientes o de resultado**

- **Coste medio por paciente tratado:** variable cuantitativa continua. Se define como la suma de los costes de los fármacos utilizados para el tratamiento de la HCC y los tratamientos de soporte de los efectos secundarios hematológicos por paciente.
- **Coste-efectividad o coste medio por paciente curado:** se define como el coste medio por paciente teniendo en cuenta sólo los pacientes respondedores (pacientes con RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento).

## D. 2. Variables independientes

### Variables demográficas

- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica que toma valores hombre o mujer.
- **Edad:** variable cuantitativa continua. Toma el valor en años del paciente al inicio del tratamiento con triple terapia.

### Variables clínicas

- **Genotipo del VHC:** variable cualitativa politómica. Se define como las cepas diferentes del virus de la hepatitis C. Toma valores 1a, 1b o subtipo desconocido.
- **Tipo de paciente según la efectividad a tratamientos previos:** variable cualitativa politómica. Se define como la respuesta a tratamientos previos (Figura 20). Toma los siguientes valores:
  - Paciente naive: es aquel paciente que no ha recibido ningún tratamiento previo.
  - Paciente recidivante o en recaída: es aquel paciente que durante el tratamiento previo consiguió carga viral plasmática indetectable al finalizar el tratamiento pero que a las 24 semanas la carga viral fue positiva.
  - Paciente respondedor parcial: es aquel paciente que durante el tratamiento previo nunca consigue carga viral plasmática indetectable pero sí disminuye la carga viral más de 2 log<sub>10</sub> con respecto a la basal.
  - Paciente respondedor nulo: es aquel paciente que durante el tratamiento previo nunca consigue carga viral plasmática indetectable y no disminuye la carga viral más de 2 log con respecto a la basal.
  - Paciente con respuesta desconocida: es aquel paciente en el que no se conoce la respuesta al tratamiento previo.

- Paciente con breakthrough: es aquel paciente que durante el tratamiento previo consigue carga viral indetectable pero antes del final del tratamiento vuelve a ser positiva.

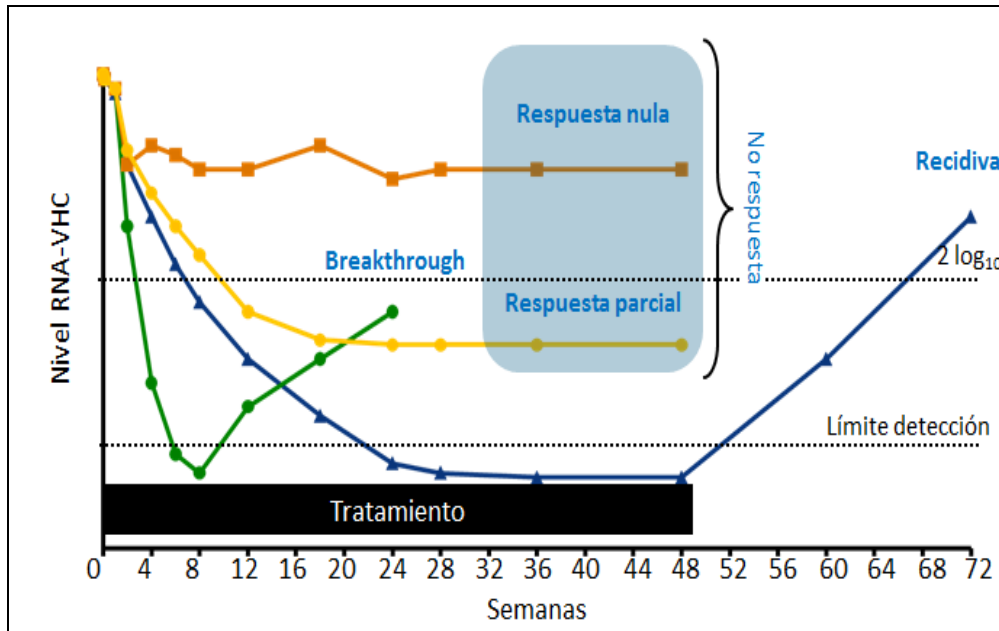


Figura 20 – Tipos de respuesta al tratamiento con biterapia.

- **Grado de fibrosis hepática:** variable cualitativa politómica. Se define como y el estado de fibrosis del tejido hepático evaluado con Fibroscan. Toma los siguientes valores:
  - F0-F1: el Fibroscan tiene valores menores a 7,6 Kpa.
  - F2: el Fibroscan tiene valores entre 7,6 y 9,5 Kpa.
  - F3: el Fibroscan tiene valores entre 9,6 y 12,5 Kpa.
  - F4: el Fibroscan tiene valores mayores a 12,5 Kpa.
- **Polimorfismo IL28B rs12979860:** variable cualitativa politómica. Se define como alteraciones genéticas en el gen que codifica la interleucina 28 (mensajero químico de reacciones inmunológicas que presentan

actividad antiviral). Toma valores CC, CT o TT en función de los alelos presentes en cada individuo.

- **Cargas virales plasmáticas:** variable cuantitativa discreta. Se define como la cantidad de VHC presente en la sangre de un paciente con la infección. Se mide en UI/ml.
- **Concentración de hemoglobina:** variable cuantitativa continua. Se define como cantidad de hemoglobina presente en la sangre. Se mide en g/dL.
- **Recuento de neutrófilos:** variable cuantitativa discreta. Se define como el recuento de neutrófilos en sangre. Se mide en células/mm<sup>3</sup>.
- **Recuento de plaquetas:** variable cuantitativa discreta. Se define como el recuento de plaquetas en sangre. Se mide en células/mm<sup>3</sup>.

#### Variables farmacológicas o de tratamiento

- **Inhibidor de la proteasa:** variable cualitativa dicotómica. Se define como inhibidor de la proteasa utilizado en el tratamiento, puede ser telaprevir o boceprevir.
- **Peginterferon:** variable cualitativa dicotómica. Se define como peginterferon utilizado en el tratamiento, puede ser peginterferon alfa 2a o alfa 2b.
- **Dosis de los fármacos:** variable cuantitativa discreta. Se define como miligramos o microgramos de los fármacos utilizados.
- **Cambios de dosis:** variable cualitativa dicotómica que toma valores Sí o No.
- **Duración del tratamiento:** variable cuantitativa discreta. Se define como las semanas transcurridas desde el inicio de tratamiento hasta su final.
- **Coste de los fármacos:** variable cuantitativa continua. Se calcula con el PVL 2012 menos el descuento del RD 8/2010 más el 4% de IVA y se mide

en euros (€). Siendo el coste de cada fármaco el coste/día multiplicado por el número total de días de tratamiento (Anexo I).

- **Efectos secundarios:** variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia o ausencia de efectos secundarios relacionados con el tratamiento para la HCC.
- **Tratamiento de soporte:** variable cualitativa politómica. Se define como los fármacos utilizados para paliar los efectos secundarios relacionados con el tratamiento para la HCC.

### VARIABLES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- **Respuesta viral sostenida (RVS):** variable cualitativa dicotómica que toma valores Sí o No. Se define como carga viral plasmática indetectable a las 12 o 24 semanas de finalizar el tratamiento.
- **Respuesta viral rápida (RVR):** variable cualitativa dicotómica que toma valores Sí o No. Se define como carga viral plasmática indetectable a las 4 semanas de iniciar el tratamiento con el IP.
- **Respuesta viral precoz (RVP):** variable cualitativa dicotómica que toma valores Sí o No. Se define como carga viral plasmática indetectable a las 12 semanas de iniciar el tratamiento con el IP.
- **Respuesta viral rápida expandida (e-RVR):** variable cualitativa dicotómica que toma valores Sí o No. Se define como carga viral plasmática indetectable a las 4 y 12 semanas de iniciar el tratamiento con el IP.
- **Respuesta viral final de tratamiento (RVF):** variable cualitativa dicotómica que toma valores Sí o No. Se define como carga viral plasmática indetectable al final del tratamiento.
- **Efectividad:** variable cuantitativa continua. Se define como el número y/o porcentaje de pacientes que consiguen RVS con respecto al número total de pacientes tratados.

## ***E. Metodología***

La recogida de datos se realizó mediante un cuaderno de recogida de datos (CRD) (Anexo II) y posteriormente se creó una base de datos informatizada.

La selección de pacientes se llevó a cabo mediante los registros de dispensación del programa de Pacientes Externos de las farmacias de cada hospital siguiendo los criterios de inclusión y exclusión.

De las historias clínicas se obtuvieron los datos demográficos de cada paciente y los datos clínicos: genotipo VHC, tipo de paciente, grado de fibrosis hepática, cirrosis hepática, polimorfismo IL28 rs12979860, cargas virales plasmática (basal, 4, 12, final de tratamiento, 12 y 24 semanas post-tratamiento), valores de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas, efectos secundarios al tratamiento. Los efectos secundarios también se recogieron de las entrevistas a los pacientes en los casos que en el momento de la selección estuvieran todavía en tratamiento.

Del registro de dispensaciones del programa de Pacientes Externos se recogieron todos los tratamientos dispensados, las variaciones de dosis y la duración del tratamiento.

Para el cálculo de costes, se utilizó el PVL del año 2012 menos el descuento del RD 8/2010 más el 4% de IVA y siendo el coste de cada fármaco el coste/día (Anexo I) multiplicado por el número total de días de tratamiento. El coste medio por paciente tratado se calculó sumando el coste total del tratamiento de cada paciente entre el número de pacientes tratados. El coste efectividad o coste medio por paciente curado se calculó sumando el coste total del tratamiento de todos los pacientes entre el número de pacientes respondedores (con RVS a las 24 semanas de finalizar el tratamiento).

### **F. Análisis estadístico**

Se diseñó una base de datos informatizada del estudio que se utilizó para la gestión de datos.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS 15.0 (Statistical Product and Service Solutions).

Para los contrastes de hipótesis e intervalos de confianza se consideró un nivel de confianza del 95%. Se realizaron análisis de casos disponibles.

Para la variable principal, la efectividad se definió el porcentaje de pacientes con carga viral plasmática indetectable a las 24 semanas de finalizar el tratamiento (respuesta viral sostenida).

Los datos se analizaron globalmente, además de realizarse un análisis estratificado por:

- Inhibidor de la proteasa utilizado (telaprevir/boceprevir).
- Situación inicial al tratamiento (naive, recidivante, respondedor parcial, respondedor nulo).
- Grado de fibrosis hepática.

Para la descripción de variables cuantitativas se utilizaron la media y desviación estándar para las variables con distribución normal, y la mediana y el rango intercuartílico para las de distribución no normal. Para la descripción de variables cualitativas, se utilizaron el número y porcentaje de pacientes.

Para los casos en que se debe contrastar grupos de variables se utilizó el t-test o ANOVA si la variable cuantitativa sigue una distribución normal. Para las variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según el tipo de datos.

Se asumió significación estadística para valores  $p < 0,05$ .

Para evaluar el perfil de seguridad de describieron todos los datos de tolerabilidad al tratamiento. Todos los acontecimientos adversos fueron descritos y tabulados.

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria por el método de pasos hacia delante (razón de verosimilitud). Para las variables categóricas con más de 2 categorías (n) se transformaron en n-1 variables dummy. Se consideraron variables con  $p < 0,2$  en el análisis univariante.

## **G. Aspectos éticos**

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki 2008 y en la actual Legislación Española en materia de ensayos clínicos y estudios observacionales.

Antes de su realización fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de La Princesa (Anexo III).

### **G. 1. Evaluación beneficio-riesgo**

El desarrollo del estudio no comportó riesgos añadidos al paciente respecto a los propios del manejo de su patología en la práctica clínica habitual. No se produjo ningún tipo de intervención, pruebas complementarias ni visitas extraordinarias.

### **G. 2. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico**

El presente estudio se desarrolló dentro de la práctica clínica habitual que no impone restricciones al médico participante ni influye en la práctica clínica normal. La decisión del tratamiento no fue tomada por los investigadores del estudio, sino por el médico especialista de la consulta de digestivo.

### **G. 3. Consentimiento informado**

Al tratarse de un estudio en el contexto de las condiciones de práctica clínica habitual, se siguió lo dispuesto en el RD 1344/2007, la Orden SAS/2470/2009 y posteriores actualizaciones.

Fue responsabilidad del investigador informar al paciente sobre su participación, debiendo aclarar que la participación era voluntaria y no suponía ningún cambio ni en el tratamiento ni en la atención médica.

Los investigadores participantes fueron los únicos responsables de la inclusión de los pacientes en el estudio tras confirmar que cumplían los criterios de selección establecidos en el mismo. A cada paciente invitado a participar en el estudio se le informó acerca del mismo y se le entregó un documento denominado “Hoja de Información al paciente” (Anexo IV).

El consentimiento informado (CI) incluyó la fecha y firmas, tanto del paciente como del investigador participante. Se le dio al paciente una copia del CI firmada por él y por el investigador y la otra copia se guardó en el archivo del estudio junto con el resto de la documentación.

Los pacientes fueron informados sobre su derecho a poder retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello resultara perjudicada la relación investigador-paciente.

En el caso de que los pacientes hubieran acabado el tratamiento y no fuera posible su obtención se aprobó por el CEIC la utilización de los datos de los pacientes de sus historias clínicas sin solicitarles el CI (Anexo V).

### **G. 4. Confidencialidad de datos**

El procesamiento de los datos que el investigador coordinador/promotor del estudio recopiló durante el estudio estuvo sujeto a la legalidad vigente en cuanto a la protección de datos (ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal). Se codificó la hoja de recogida de datos de tal forma que los pacientes no podían ser identificados, protegiendo así su anonimato para la participación en este estudio.

## ***VI. RESULTADOS***



## VI. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 124 pacientes. En cuanto al inhibidor de la proteasa utilizado, 76 (61,3%) pacientes recibieron tratamiento con TVR y 48 (38,7%) con BOC.

### A. Características sociodemográficas

La media de edad de los pacientes fue  $53,03 \pm 8,26$  años; en cuanto al sexo, 91 (73,4%) pacientes eran varones. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento en el caso de la edad ni el sexo (Tabla 6).

	TVR (n 76)	BOC (n 48)	p
<b>Edad (años)<sup>†</sup></b>	51,91 $\pm$ 8,47	54,81 $\pm$ 7,67	0,056
<b>Sexo (varones)<sup>*</sup></b>	54 (71,1)	37 (77,1)	0,459

<sup>†</sup> Expresado en media y desviación estándar. <sup>\*</sup> Expresado en n (%)

Tabla 6 – Características sociodemográficas según IP.

### B. Características clínicas

La distribución de genotipos fue del 81,5% (101 pacientes) con genotipo 1b, 10,5% (13) con genotipo 1a y en 8,1% (10) se desconoce el subtipo (Gráfico 16).

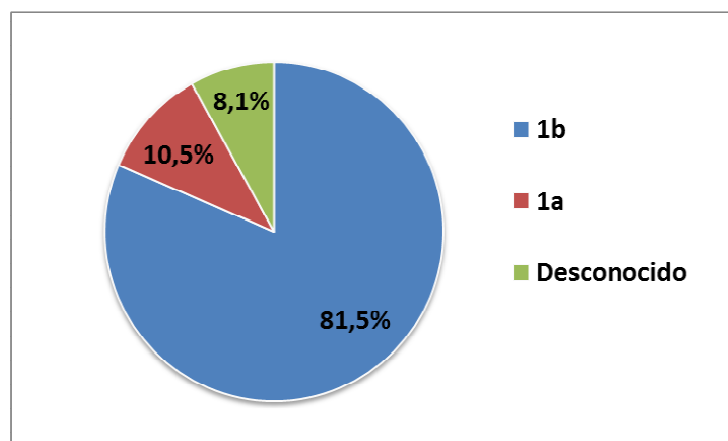


Gráfico 16 – Distribución de genotipos.

## RESULTADOS

La mayoría de los pacientes, un 82,3%, tenían enfermedad hepática avanzada (grado 3-4 según Fibroscan); 72 (58,1%) pacientes tenían grado F4, 30 (24,2%) grado F3, 12 (9,7 %) grado F2, 9 (7,3%) grado F0-1 y en 1 (0,8%) se desconoce (Gráfico 17).

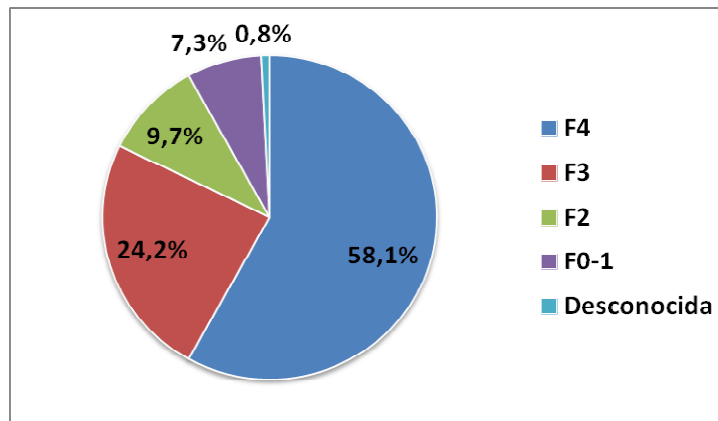


Gráfico 17 – Grado de fibrosis hepática según Fibroscan.

La distribución de los polimorfismos de la IL28 rs12979860 fue 76 (61,3%) pacientes con polimorfismo CT, 21 (16,9%) CC, 13 (10,5%) TT y en 14 (11,3%) se desconocía (Gráfico 18).

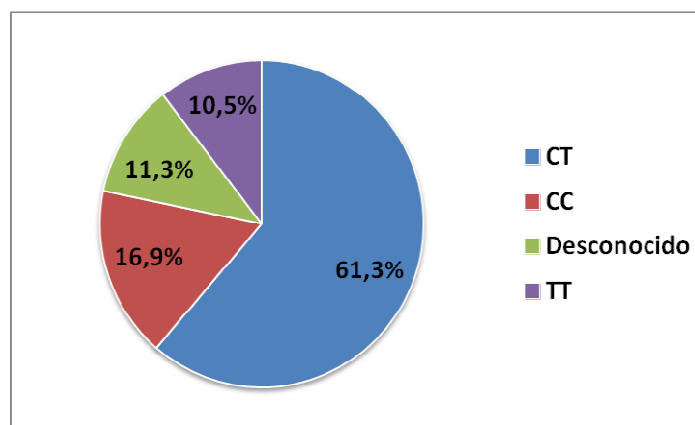


Gráfico 18 – Distribución del polimorfismo IL28 rs12979860.

En la tabla 7 se muestran las características clínicas de los pacientes en función del IP utilizado, donde se observa que sólo en el caso del grado de fibrosis hepática hay diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento, con un mayor porcentaje de pacientes con fibrosis

hepática leve (grado F0-1 y F2) en el grupo de TVR y con fibrosis hepática avanzada (grado F3 y F4) en el grupo de BOC.

		TVR (n 76)	BOC (n 48)	p
<b>Genotipo VHC<sup>‡</sup></b>	1a	8 (11,0 %)	5 (12,2 %)	1,000
	1b	65 (89,0%)	36 (87,8 %)	
<b>Grado de fibrosis hepática<sup>‡</sup></b>	F0-1	7 (9,3 %)	2 (4,2 %)	<b>0,015</b>
	F2	11 (14,7 %)	1 (2,1 %)	
	F3	21 (28,0 %)	18,8 (18,8 %)	
	F4	36 (48,0 %)	36 (75,0 %)	
<b>Trasplantado hepático<sup>‡</sup></b>		2 (2,6 %)	4 (8,3 %)	0,205
<b>Polimorfismo IL28b rs12979860<sup>‡</sup></b>	CC	14 (20,6 %)	7 (16,7 %)	0,877
	CT	46 (67,6 %)	30 (71,4 %)	
	TT	8 (11,8 %)	5 (11,9 %)	
<b>Hemoglobina (g/dL)*</b>		15,34±1,46	15,45±1,48	0,686
<b>Neutrófilos (células/mm3)*</b>		3.798,03±1.670,03	3.394,58±1.146,69	0,145
<b>Plaquetas (miles células/mm3)*</b>		160,12±55,191	156,17±65,23	0,718
<b>Carga viral plasmática basal (UI/ml)<sup>&amp;</sup></b>		3.190.000 (958.502-7.311.916)	2.465.154 (1.019.409-7.847.257)	0,835

<sup>‡</sup>Expresado el número y porcentaje. \*Expresado en media y desviación estándar. <sup>&</sup>Expresado en mediana y rango intercuartílico.

Tabla 7 – Características clínicas basales según IP.

### C. Características farmacológicas y de efectividad del tratamiento

92 pacientes (77,2%) habían recibido tratamiento previo con PEG-IFN y RIB, 54 (71,1%) pacientes en el grupo de TVR y 38 (79,2%) en el de BOC. Según la respuesta a ese tratamiento previo, 45 (36,3%) pacientes eran recidivantes, 33 (26,6%) respondedores nulos, 14 (11,3%) respondedores parciales y en 2 (1,6%) se desconocía la respuesta previa (Gráfico 19).

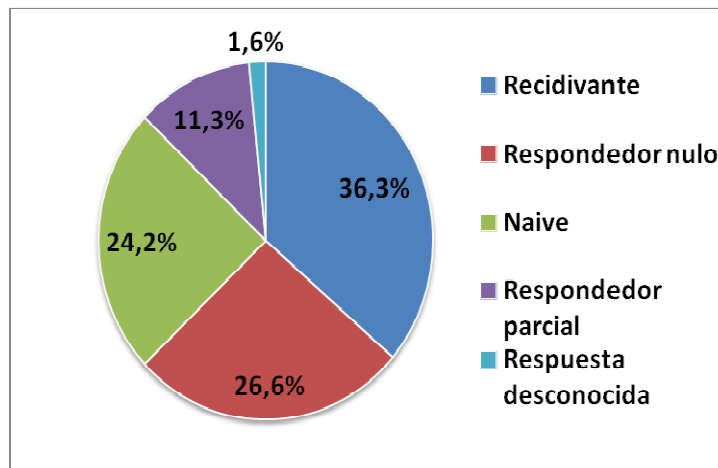


Gráfico 19 – Clasificación según respuesta a tratamientos previos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento (Tabla 8).

		TVR (n 74)	BOC (n 48)	p
<b>Tipo de paciente</b>	Naive	20 (27,0 %)	10 (20,8%)	0,217
	Recidivante	31 (41,9 %)	14 (29,2 %)	
	Respondedor parcial	7 (9,5 %)	7 (14,6 %)	
	Respondedor nulo	16 (21,6 %)	17 (35,4 %)	

Tabla 8 – Clasificación según respuesta a tratamientos previos en los 2 grupos.

Completaron el tratamiento 96 (77,4%) pacientes. Los motivos de suspensión del tratamiento fueron interrupción por reglas de parada en 12 (42,9%) pacientes, efectos secundarios en 11 (39,3%), breakthrough en 1 (3,6%) paciente y desconocido en 4 (14,3%) pacientes. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos (Tabla 9). La duración media del tratamiento con TVR fue  $11 \pm 2,6$  semanas y del BOC  $33,9 \pm 13,7$  semanas.

	TVR (n 76)	BOC (n 48)	p
<b>Tratamiento completo</b>	60 (82,2 %)	36 (76,6 %)	0,450
<b>Interrupción por reglas de parada</b>	5 (6,8 %)	7 (14,9 %)	
<b>Interrupción por efectos secundarios</b>	7 (9,6 %)	4 (8,5 %)	
<b>Interrupción por breakthrough</b>	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	

Tabla 9 – Motivos de finalización del tratamiento según IP.

El porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas de la finalización del tratamiento fue del 68,5% (85 pacientes). En función del IP utilizado fue del 77,6% (59 pacientes) en el grupo del TVR y del 54,2% (26 pacientes) en el grupo de BOC, siendo la diferencia estadísticamente significativa (Gráfico 20).

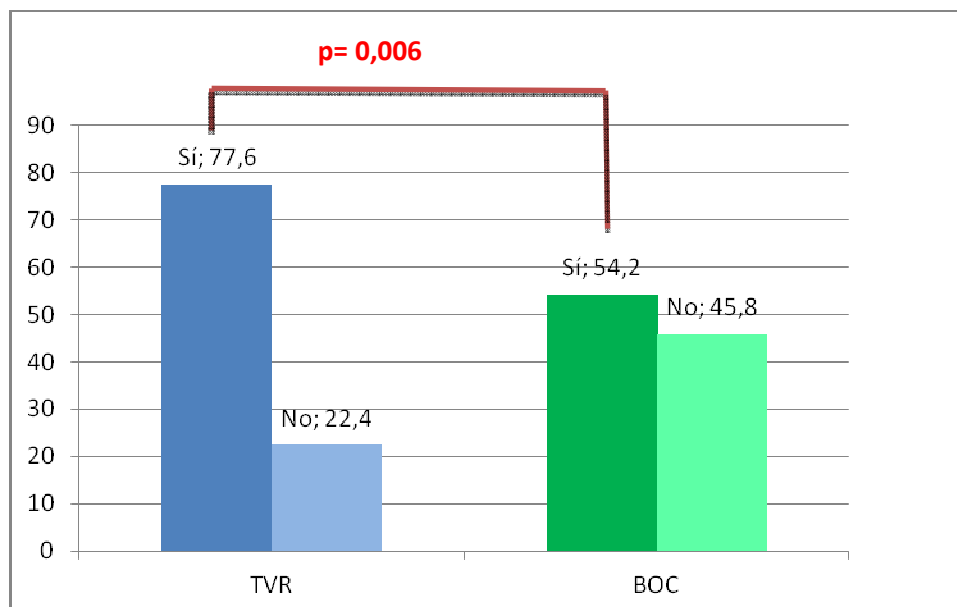


Gráfico 20 – Porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas post-tratamiento según IP.

Los pacientes tratados con TVR consiguieron carga viral plasmática indetectable antes que los pacientes tratados con BOC, con un porcentaje de RVR en el grupo de TVR de 58% y en BOC de 40% (p=0,047), porcentaje de RVP en TVR de 86% y en BOC de 67% (p=0,007) y porcentaje de RVF en TVR de 80% y en BOC de 79% (p=0,963) (Gráfico 21).

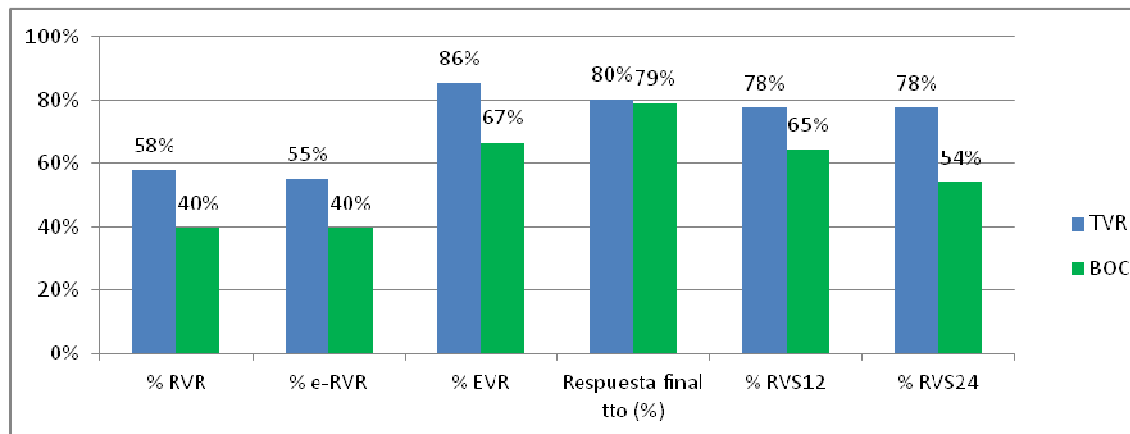


Gráfico 21 – Evolución de respuesta a lo largo del tratamiento.

### C. 1. Según sexo

El porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas de la finalización del tratamiento fue un 70,3% (64 pacientes) en los hombres y 63,6% (21 pacientes) en las mujeres ( $p=0,478$ ). Según el IP utilizado, en el grupo de TVR el porcentaje de RVS fue 79,6% (43 pacientes) en los hombres y 72,7% (16 pacientes) en las mujeres; en el grupo de BOC fue 56,8% (21 pacientes) en los hombres y 45,5% (5 pacientes) en las mujeres, siendo las diferencias entre ambos grupos de tratamiento estadísticamente significativas en los hombres (Gráfico 22).

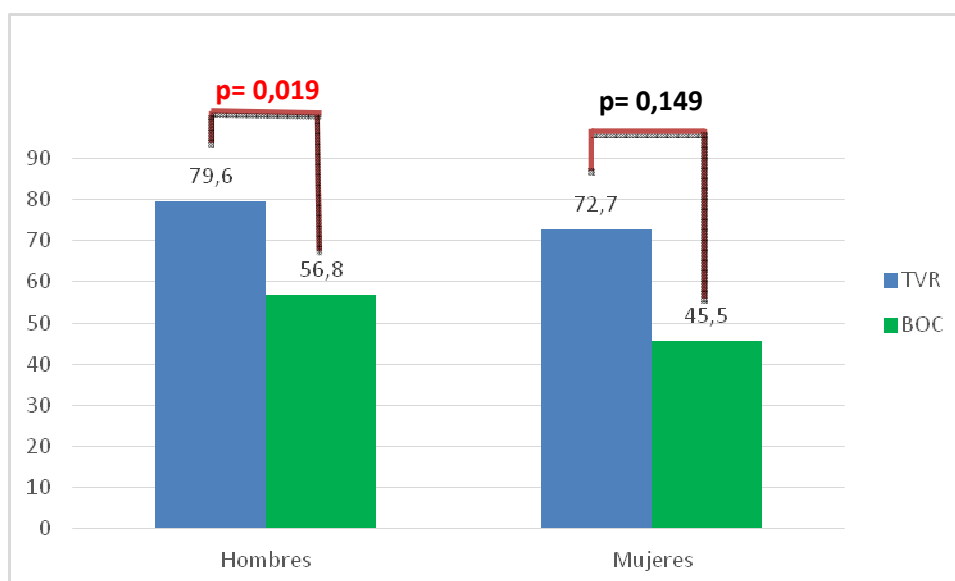


Gráfico 22 – Porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas post-tratamiento según IP y sexo.

### C. 2. Según genotipo

El porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas de la finalización del tratamiento fue un 76,9% (10 pacientes) en el genotipo 1a y 71,3% (72 pacientes) en el genotipo 1b ( $p=0,670$ ). Según el IP utilizado, en el grupo de TVR el porcentaje de RVS fue 75,0% (6 pacientes) en el genotipo 1a y 81,5% (53 pacientes) en el genotipo 1b; en el grupo de BOC fue 80,0% (4 pacientes) en el genotipo 1a y 52,8% (19 pacientes) en el genotipo 1b, siendo las diferencias entre ambos grupos de tratamiento estadísticamente significativas en el genotipo 1b (Gráfico 23).

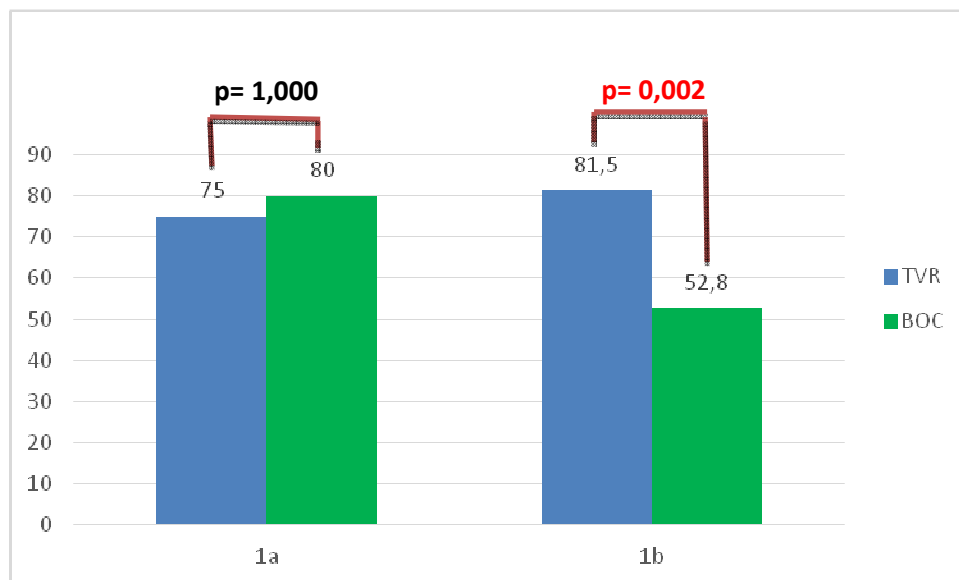


Gráfico 23 – Porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas post- tratamiento según IP y genotipo.

### C. 3. Según respuesta previa a otros tratamientos

El porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas de la finalización del tratamiento fue 56,7% (17 pacientes) en pacientes naive, 80,0% (36 pacientes) en recidivantes, 64,3% (9 pacientes) en respondedores parciales y 66,7% (22 pacientes) en respondedores nulos ( $p=0,180$ ). Según el IP utilizado, en el grupo de TVR el porcentaje de RVS fue 60,0% (12 pacientes) en pacientes naive, 90,3% (28 pacientes) en recidivantes, 71,4% (5 pacientes) en respondedores parciales y 81,3% (13 pacientes) en respondedores nulos; en el grupo de BOC fue 50,0% (5 pacientes) en pacientes naive, 57,1% (8 pacientes)

## RESULTADOS

en recidivantes, 57,1% (4 pacientes) en respondedores parciales y 52,9% (9 pacientes) en respondedores nulos, siendo las diferencias entre ambos grupos de tratamiento estadísticamente significativas en pacientes recidivantes (Gráfico 24).

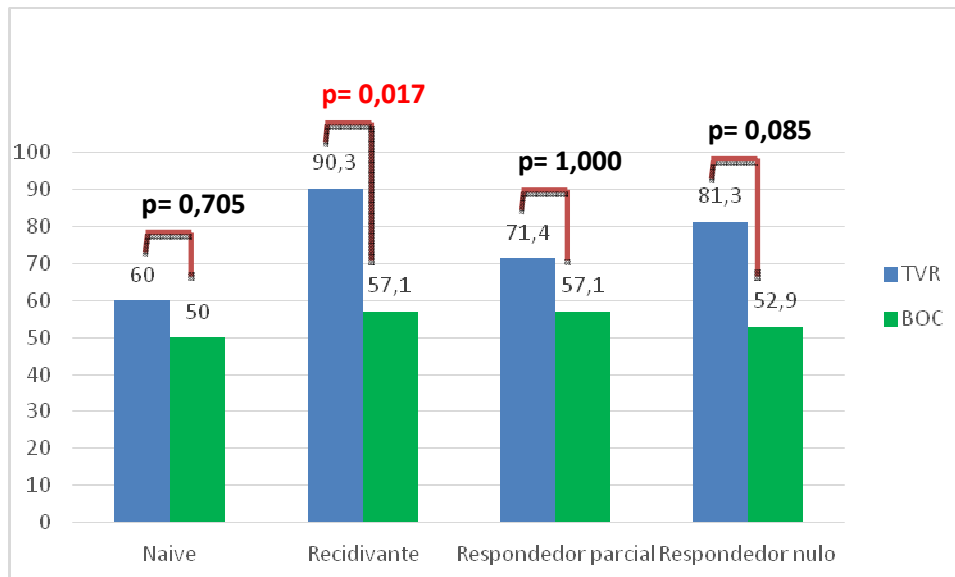


Gráfico 24 – Porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas post-tratamiento según IP y respuesta a tratamientos previos.

### C. 4. Según polimorfismo de la IL28b rs12979860

El porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas de la finalización del tratamiento fue 76,2% (16 pacientes) en pacientes con polimorfismo CC, 65,8% (50 pacientes) en CT y 69,2% (9 pacientes) en TT ( $p=0,661$ ). Según el IP utilizado, en el grupo de TVR el porcentaje de RVS fue 85,7% (12 pacientes) en pacientes con polimorfismo CC, 69,6% (32 pacientes) en CT y 87,5% (7 pacientes) en TT; en el grupo de BOC fue 57,1% (4 pacientes) en pacientes con polimorfismo CC, 60,0% (18 pacientes) en CT y 40,0% (2 pacientes) en TT, no siendo estadísticamente significativas las diferencias entre ambos grupos de tratamiento (Gráfico 25).

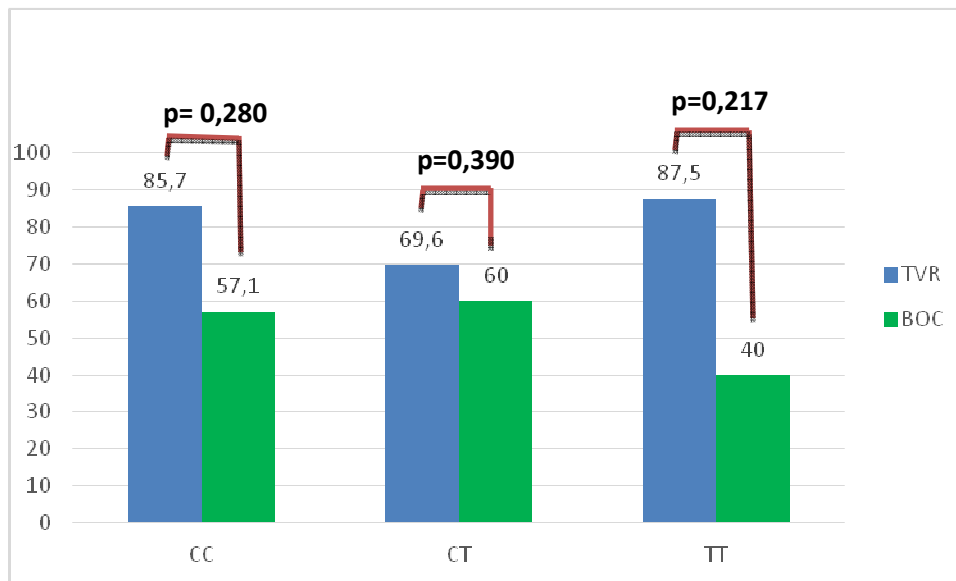


Gráfico 25 – Porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas post-tratamiento según IP y polimorfismo de la IL28b rs12979860.

### C. 5. Según el grado de fibrosis hepática

El porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas de la finalización del tratamiento fue 85,7% (18 pacientes) en F0-F2 y 65,7% (67 pacientes) en F3-F4 ( $p=0,070$ ). Según el IP utilizado, en el grupo de TVR el porcentaje de RVS fue 94,4% (17 pacientes) en F0-F2 y 73,7% (42 pacientes) en F3-F4; en el grupo de BOC fue 33,3% (1 paciente) en F0-F2 y 55,6% (25 pacientes) en F3-F4, siendo las diferencias entre ambos grupos de tratamiento estadísticamente significativas en grado de fibrosis hepática F0-F2 (Gráfico 26).

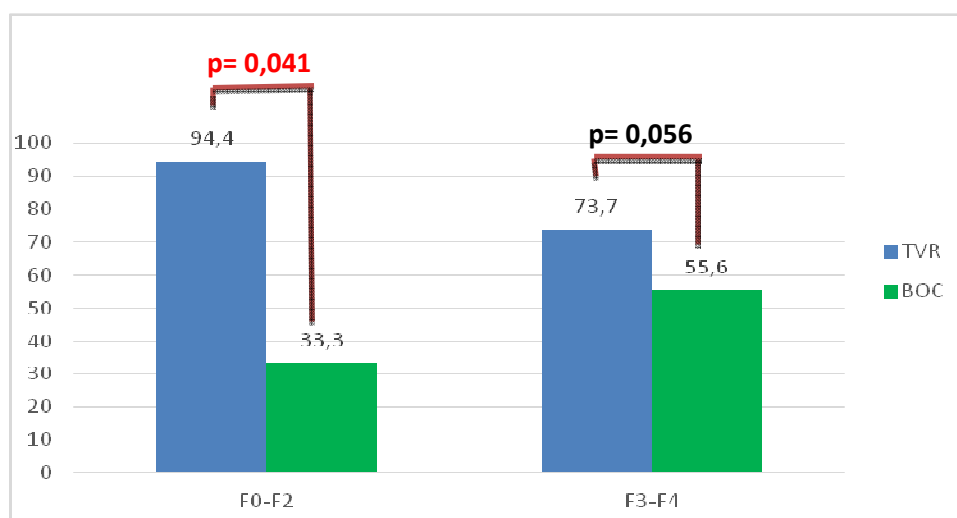


Gráfico 26 – Porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas post-tratamiento según IP y grado de fibrosis hepática.

### C. 6. Análisis multivariante

Tras el análisis multivariante las variables que influyen en la efectividad del tratamiento son el inhibidor de la proteasa utilizado y si el paciente es recidivante a tratamientos previos o no (Tabla 10).

Variable	p	OR	IC95%
Inhibidor de la proteasa	<b>0,009</b>	<b>0,327</b>	<b>0,141-0,760</b>
Fibrosis hepática	0,218	0,413	0,101-1,687
Pac. recidivantes	<b>0,050</b>	<b>2,984</b>	<b>1,002-8,889</b>

Tabla 10 – Análisis multivariante de la efectividad

### D. Perfil de seguridad del tratamiento

Los efectos secundarios más frecuentes que presentaron los pacientes fueron alteraciones hematológicas, produciéndose neutropenia en 96 (77,4%) pacientes, anemia en 71 (57,3%) y trombopenia en 67 (54,0%) (Tabla 11).

Efectos secundarios	Nº pacientes (n 124)	% pacientes
Aftas bucales	2	1,6
Alopecia	7	5,6
Alteraciones del gusto	18	14,5
Anemia	71	57,3
Ansiedad	5	4,0
Ascitis y edema	5	4,0
Astenia	32	25,8
Brote de psoriasis	2	1,6
Candidiasis oral	1	0,8
Cansancio/fatiga	15	12,1
Cefalea	9	7,3
Deficiencia visual	3	2,4
Depresión	5	4,0
Diarrea	14	11,3
Disminución del apetito	5	4,0
Dispepsia	10	8,1
Dolores musculares	14	11,3
Eczema	6	4,8
Edema periférico	1	0,8
Elevación de creatinina	3	2,4
Exantema	14	11,3
Fisura anal	1	0,8
Gota	1	0,8
Hemorragia rectal	1	0,8
Hemorroides	3	2,4

Hiperuricemia	2	1,6
Hipotiroidismo	6	4,8
Insomnio	8	6,5
Irritabilidad	15	12,1
Mareos	5	4,0
Náuseas	8	6,5
Neutropenia	96	77,4
Prurito	18	14,5
Prurito anal	8	6,5
Sequedad de boca	6	4,8
Sequedad de piel	4	3,2
Sequedad ocular	3	2,4
Trombocitopenia	67	54,0
Vómitos	5	4,0

Tabla 11 – Incidencia de efectos secundarios.

### D. 1. Alteraciones hematológicas

Las alteraciones hematológicas fueron los efectos secundarios más frecuentes en ambos grupos de tratamiento, siendo más frecuente en el grupo de BOC (Tabla 12).

Alteraciones hematológicas	TVR (n 76)	BOC (n 48)	p
Anemia	37 (48,7)	34 (70,8)	<b>0,015</b>
Neutropenia	51 (67,7)	45 (93,8%)	<b>0,001</b>
Trombocitopenia	37 (48,7)	30(62,5)	0,133

\* Expresado en n (%)

Tabla 12 – Alteraciones hematológicas según IP

La anemia se produjo en 37 (48,7%) pacientes en el grupo de TVR y en 34 (70,8%) pacientes en el grupo de BOC, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Debido a ello, se tuvo que reducir la dosis de RIB en 45 (36,6%) pacientes, 21 (27,6%) pacientes en el grupo de TVR y 24 (50,0%) en el grupo de BOC siendo la diferencia estadísticamente significativa (p=0,012). Además, 30 (24,2%) pacientes recibieron tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis, siendo mayor en el grupo de BOC con 19 (39,6%) pacientes frente a 11 (14,5%) en el grupo de TVR (p=0,001).

En el análisis estratificado por las características basales de los pacientes, la anemia se produjo mayor porcentaje en mujeres respecto a los

## RESULTADOS

hombres, en pacientes con mayor edad, en el genotipo 1b respecto al 1a, en pacientes respondedores parciales respecto al resto de pacientes y en pacientes con fibrosis hepática F3-F4 (Tabla 13).

Anemia		Sí	No	p
<b>Sexo<sup>†</sup></b>	<b>Hombres</b>	49 (53,8)	42 (46,2)	0,202
	<b>Mujeres</b>	22 (66,7)	11 (33,3)	
	<b>Edad*</b>	54,39±8,07	51,21±8,23	<b>0,034</b>
<b>Genotipo<sup>†</sup></b>	<b>1a</b>	4 (30,8)	9 (69,2)	<b>0,042</b>
	<b>1b</b>	61 (60,4)	40 (39,6)	
<b>Tipo de paciente<sup>†</sup></b>	<b>Naive</b>	12 (40,0)	18 (60,0)	0,112
	<b>Recidivante</b>	26 (57,8)	19 (42,2)	
	<b>Respondedores parciales</b>	10 (71,4)	4 (28,6)	
	<b>Respondedores nulos</b>	22 (66,7)	11 (33,3)	
<b>Fibrosis hepática<sup>†</sup></b>	<b>F0-F2</b>	11 (52,4)	10 (47,6)	0,586
	<b>F3-F4</b>	60 (58,8)	42 (41,2)	

<sup>†</sup>Expresado el número y porcentaje. \*Expresado en media y desviación estándar.

Tabla 13 – Análisis estratificado de la incidencia de anemia

Tras el análisis multivariante, las variables que influyen en la aparición de anemia son el inhibidor de la proteasa utilizado, la edad y si el pacientes es respondedor parcial a tratamiento previos (Tabla 14).

Variable	p	OR	IC95%
<b>Inhibidor de la proteasa</b>	<b>0,048</b>	<b>2,499</b>	<b>1,010-6,182</b>
<b>Edad</b>	<b>0,032</b>	<b>1,063</b>	<b>1,005-1,125</b>
<b>Genotipo</b>	0,073	3,525	0,889-13,976
<b>Fibrosis hepática</b>	0,202	0,467	0,144-1,507
<b>Pac. Respondedores parciales</b>	<b>0,030</b>	<b>5,853</b>	<b>1,187-28,860</b>

Tabla 14 – Análisis multivariante de la incidencia de anemia

La neutropenia se produjo en 51 (67,1%) pacientes en el grupo de TVR y en 45 (93,8%) en el grupo de BOC, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Para el tratamiento de la neutropenia, 14 (11,3%) pacientes necesitaron la administración de factores estimulantes de colonias

granulocíticas, siendo mayor en el grupo de BOC con 10 (20,8%) pacientes frente a 4 (5,3%) en el de TVR (p=0,008).

En el análisis estratificado por las características basales de los pacientes, la neutropenia se produjo mayor porcentaje en hombres respecto a las mujeres, en pacientes con mayor edad, en el genotipo 1b respecto al 1a, en pacientes respondedores parciales respecto al resto de pacientes y en pacientes con fibrosis hepática F3-F4 (Tabla 15).

Neutropenia		Sí	No	p
Sexo <sup>‡</sup>	Hombres	71 (78,0)	20 (22,0)	0,790
	Mujeres	25 (75,8)	8 (24,2)	
Edad*		53,11±8,55	52,75±7,33	0,838
Genotipo <sup>‡</sup>	1a	10 (76,9)	3 (23,1)	1,000
	1b	77 (76,2)	24 (23,8)	
Tipo de paciente <sup>‡</sup>	Naive	22 (73,3)	8 (26,7)	0,815
	Recidivante	34 (75,6)	11 (24,4)	
	Respondedores parciales	12 (85,7)	2 (14,3)	
	Respondedores nulos	26 (78,8)	7 (21,2)	
Fibrosis hepática <sup>‡</sup>	F0-F2	11 (52,4)	10 (47,6)	0,586
	F3-F4	60 (58,8)	42 (41,2)	

<sup>‡</sup>Expresado el número y porcentaje. \*Expresado en media y desviación estándar.

Tabla 15 – Análisis estratificado de la incidencia de neutropenia

Tras el análisis multivariante, la única variable que influye en la aparición de neutropenia es el inhibidor de la proteasa utilizado (Tabla 16).

Variable	p	OR	IC95%
Inhibidor de la proteasa	<b>0,002</b>	<b>7,455</b>	<b>2,071-26,837</b>
Fibrosis hepática	0,594	0,731	0,231-2,310

Tabla 16 – Análisis multivariante de la incidencia de neutropenia

La trombocitopenia se produjo en 37 (48,7%) pacientes en el grupo de TVR y en 30 (62,5%) en el grupo de BOC, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

## D. 2. Alteraciones dermatológicas

La alteración dermatológica más frecuente fue el prurito, que se produjo en 18 (14,5%) pacientes, 12 (15,8%) en el grupo de TVR y 6 (12,5%) en el de BOC sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 17). Además se produjo exantema en 14 (11,3%) pacientes, 12 (15,8%) en el grupo de TVR y 2 (4,2%) en el de BOC; alopecia en 7 (5,6%) pacientes, 4 (5,3%) en el grupo de TVR y 3 (6,3%) en el de BOC; eczema en 6 (4,8%) pacientes, 3 (3,9%) en el grupo de TVR y 3 (6,3%) en el de BOC; sequedad de piel en 4 (3,2%) pacientes, 1 (1,3%) en el grupo de TVR y 3 (6,3%) en el de BOC, y brote de psoriasis en 2 (1,6 %) pacientes, ambos en el grupo de BOC, en ningún casos se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Alteraciones dermatológicas	TVR (n 76)	BOC (n 48)	p
<b>Alopecia</b>	4 (5,3)	3 (6,3)	1,000
<b>Brote de psoriasis</b>	0 (0,0)	2 (4,2)	0,148
<b>Eczema</b>	3 (3,9)	3 (6,3)	0,676
<b>Exantema</b>	12 (15,8)	2 (4,2)	0,077
<b>Prurito</b>	12 (15,8)	6 (12,5)	0,795
<b>Sequedad de piel</b>	1 (1,3)	3 (6,3)	0,298

\* Expresado en n (%)

Tabla 17 – Alteraciones dermatológicas según IP

## D. 3. Alteraciones neuropsiquiátricas

Dentro de las alteraciones neuropsiquiátricas, la más frecuente fue la irritabilidad que se produjo en 15 (12,1%) pacientes, 10 (13,2%) en el grupo de TVR y 5 (10,4%) en el de BOC. Otras alteraciones neuropsiquiátricas que sufrieron los pacientes fueron insomnio en 8 (6,5%) pacientes, 5 (6,6%) en el grupo de TVR y 3 (6,3%) en el de BOC; depresión en 5 (4,0%) pacientes, 4 (5,3%) en el grupo de TVR y 1 (2,1%) en el de BOC, y ansiedad en 5 (4,0%) pacientes, todos en el grupo de TVR, en ningún caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 18).

Alteraciones neuropsiquiátricas	TVR (n 76)	BOC (n 48)	p
<b>Ansiedad</b>	5 (6,6)	0 (0,0)	0,070
<b>Depresión</b>	4 (5,3)	1 (2,1)	0,648
<b>Insomnio</b>	5 (6,69)	3 (6,3)	1,000
<b>Irritabilidad</b>	10 (13,2)	5 (10,4)	0,781

\* Expresado en n (%)

Tabla 18 – Alteraciones neuropsiquiátricas según IP

#### D. 4. Alteraciones gastrointestinales

En cuanto a las alteraciones gastrointestinales, la más frecuente fue la diarrea que se produjo en 14 (11,3%) pacientes, 7 (9,2%) en el grupo de TVR y 7 (14,6%) en el de BOC. Además se produjo dispepsia en 10 (8,1%) pacientes, 6 (7,9%) en el grupo de TVR y 4 (8,3%) en el de BOC; prurito anal en 8 (6,5%) pacientes, 4 (5,3%) en el grupo de TVR y 4 (8,3%) en el de BOC; náuseas en 8 (6,5%) pacientes, 7 (9,2%) en el grupo de TVR y 1 (2,1%) en el de BOC; vómitos en 5 (4,0%) pacientes, todos en el grupo de TVR; alteraciones del gusto en 18 (14,5%) pacientes, 11 (14,5%) en el grupo de TVR y 7 (14,6%) en el de BOC; hemorroides en 3 (3,9%) pacientes, todos en el grupo de TVR; aftas bucales en 2 (1,6%) pacientes, 1 (1,3%) en el grupo de TVR y 1 (2,1%) en el de BOC; hemorragia rectal en 1 (0,8%) paciente, en el grupo de TVR, y fisura anal en 1 (0,8%), en el grupo de BOC, en ningún caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 19).

Alteraciones gastrointestinales	TVR (n 76)	BOC (n 48)	p
<b>Aftas bucales</b>	1 (1,3)	1 (2,1)	1,000
<b>Alteraciones del gusto</b>	11 (14,5)	7 (14,6)	0,357
<b>Diarrea</b>	7 (9,2)	7 (14,6)	0,357
<b>Dispepsia</b>	6 (7,9)	4 (8,3)	1,000
<b>Fisura anal</b>	0 (0,0)	1 (2,1)	0,387
<b>Hemorragia rectal</b>	1 (1,3)	0 (0,0)	1,000
<b>Hemorroides</b>	3 (3,9)	0 (0,0)	0,282
<b>Náuseas</b>	7 (9,2)	1 (2,1)	0,150
<b>Prurito anal</b>	4 (5,3)	4 (8,3)	0,710
<b>Sequedad de boca</b>	2 (2,6)	4 (8,3)	0,205
<b>Vómitos</b>	5 (6,6)	0 (0,0)	0,070

\* Expresado en n (%)

Tabla 19 – Alteraciones gastrointestinales según IP

#### D. 5. Alteraciones del sistema nervioso

La alteración del sistema nervioso más frecuente fue la astenia que se produjo en 32 (25,8%) pacientes, 21 (27,6%) en el grupo de TVR y 11 (22,9%) en el de BOC, también se produjo cansancio o fatiga en 15 (12,1%) pacientes, 8 (10,5%) en el grupo de TVR y 7 (14,6%) en el de BOC; dolores musculares en 14 (11,3%) pacientes, 7 (9,2%) en el grupo de TVR y 7 (14,6%) en el de BOC; cefalea en 9 (7,3%) pacientes, 6 (7,9%) en el grupo de TVR y 3 (6,3%) en el de BOC, y mareos en 5 (4,0%) pacientes, 4 (5,3%) en el grupo de TVR y 1 (2,1%) en el de BOC, sin diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento (Tabla 20).

Alteraciones del sistema nervioso	TVR (n 76)	BOC (n 48)	p
<b>Astenia</b>	21 (27,69)	11 (22,9)	0,675
<b>Cansancio/fatiga</b>	8 (10,5)	7 (14,6)	0,576
<b>Cefalea</b>	6 (7,9)	3 (6,3)	1,000
<b>Dolores musculares</b>	7 (9,2)	7 (14,6)	0,357
<b>Mareos</b>	4 (5,3)	1 (2,1)	0,648

\* Expresado en n (%)

Tabla 20 – Alteraciones del sistema nervioso según IP

### D. 6. Alteraciones del metabolismo

Se produjo disminución del apetito en 5 (4,0%) pacientes, 3 (3,9%) en el grupo de TVR y 2 (4,2%) en el grupo de BOC; hiperuricemia en 2 (1,6%) pacientes, 1 (1,3%) en el grupo de TVR y 1 (2,1%) en el de BOC, y gota en 1 (1,3%) pacientes, del grupo de TVR, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento (Tabla 21).

Alteraciones del metabolismo	TVR (n 76)	BOC (n 48)	p
<b>Disminución del apetito</b>	3 (3,9)	2 (4,2)	1,000
<b>Hiperuricemia</b>	1 (1,3)	1 (2,1)	1,000
<b>Gota</b>	1 (1,3)	0 (0,0)	1,000

\* Expresado en n (%)

Tabla 21 – Alteraciones del metabolismo según IP

### D. 7. Alteraciones oculares

En cuanto a las alteraciones oculares, sufrieron deficiencia visual 3 (2,4%) pacientes, 1 (1,3%) en el grupo de TVR y 2 (4,2%) en el de BOC, y sequedad ocular 3 (2,4%) pacientes, 1 (1,3%) en el grupo de TVR y 2 (4,2%) en el de BOC, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 22).

Alteraciones oculares	TVR (n 76)	BOC (n 48)	p
<b>Deficiencia visual</b>	1 (1,39)	2 (4,2)	0,559
<b>Sequedad ocular</b>	1 (1,39)	2 (4,2)	0,559

\* Expresado en n (%)

Tabla 22 – Alteraciones oculares según IP

### D. 8. Otras alteraciones

Otras alteraciones que se produjeron fueron hipotiroidismo en 6 (4,8%) pacientes, 2 (2,6%) en el grupo de TVR y 4 (8,3%) en el de BOC; ascitis y edema en 5 (4,0%) pacientes, 1 (1,3%) en el grupo de TVR y 4 (8,3%) en el de BOC; elevación de la creatinina en 3 (2,4%) pacientes, 1 (1,3%) en el grupo TVR y 2 (4,2%) en el de BOC, edema periférico en 1 (0,8%) paciente, del grupo

de BOC, y candidiasis oral en 1 (0,8%), en el grupo de TVR; no se encontraron (Tabla 23).

Otras alteraciones	TVR (n 76)	BOC (n 48)	p
<b>Ascitis y edema</b>	1 (1,3)	4 (8,3)	0,073
<b>Candidiasis oral</b>	1 (1,3)	0 (0,0)	1,000
<b>Edema periférico</b>	0 (0,0)	1 (2,1)	0,387
<b>Elevación de creatinina</b>	1 (1,3)	2 (4,29)	0,559
<b>Hipotiroidismo</b>	2 (2,6)	4 (8,3)	0,205

\* Expresado en n (%)

Tabla 23 – Otras alteraciones según IP

### E. Influencia de las reducciones de dosis de peginterferon y ribavirina en la efectividad del tratamiento

Por efectos secundarios se tuvo que reducir la dosis de RIB en 45 (36,6%) pacientes, 21 (27,6%) pacientes en el grupo de TVR y 24 (50,0%) en el grupo de BOC siendo la diferencia estadísticamente significativa (Gráfico 27).

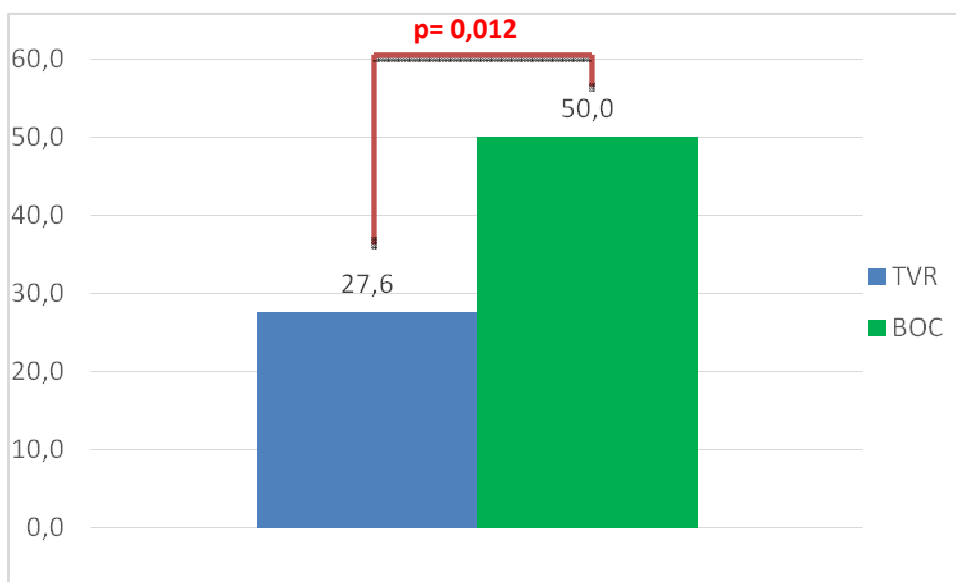


Gráfico 27 – Porcentaje de pacientes con reducción de la dosis de RIB.

El porcentaje de pacientes con RVS, dentro del grupo de TVR, fue de 71,4% en los pacientes con reducción de dosis de RIB frente a 80,0% en el

grupo donde no hubo reducción de dosis, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,539$ ). Dentro del grupo de BOC, fue de 58,3% en los pacientes con reducción de dosis de RIB frente a 50,0% en el grupo donde no hubo reducción de dosis, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,562$ ).

Además, por la aparición de neutropenia o trombopenia, también se tuvo que reducir la dosis de PEG-IFN en 22 (17,7%) pacientes, 13 (17,1%) pacientes en el grupo de TVR y 9 (18,8%) en el grupo de BOC, la diferencia no fue estadísticamente significativa (Gráfico 28).

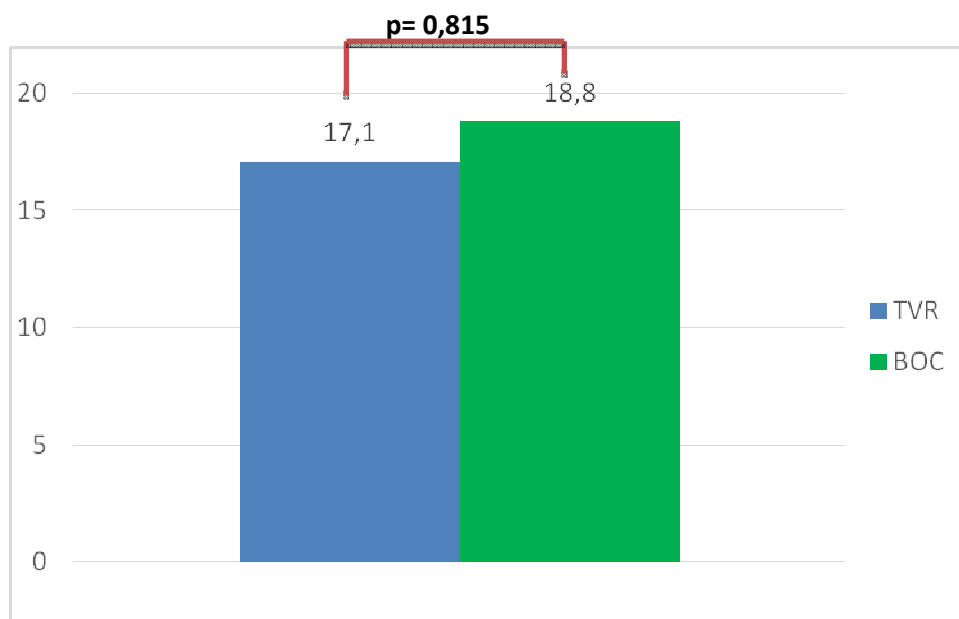


Gráfico 28 – Porcentaje de pacientes con reducción de la dosis de PEG-IFN.

El porcentaje de pacientes con RVS, dentro del grupo de TVR, fue de 69,2% en los pacientes con reducción de dosis de PEG-IFN frente a 79,4% en el grupo donde no hubo reducción de dosis, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,471$ ). Dentro del grupo de BOC, fue de 55,6% en los pacientes con reducción de dosis de PEG-IFN frente a 53,8% en el grupo donde no hubo reducción de dosis, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=1,000$ ).

## F. *Análisis de costes del tratamiento*

### F. 1. Coste medio del tratamiento por paciente tratado

El coste medio del tratamiento por paciente tratado fue 33.592€ (mínimo 2.921€, máximo 51.501€), siendo 32.463€ (mínimo 4.740€, máximo 43.634€) en el grupo de TVR y 35.380€ (mínimo 2.921€, máximo 51.101€) en el de BOC, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,206$ ) (Gráfico 29).

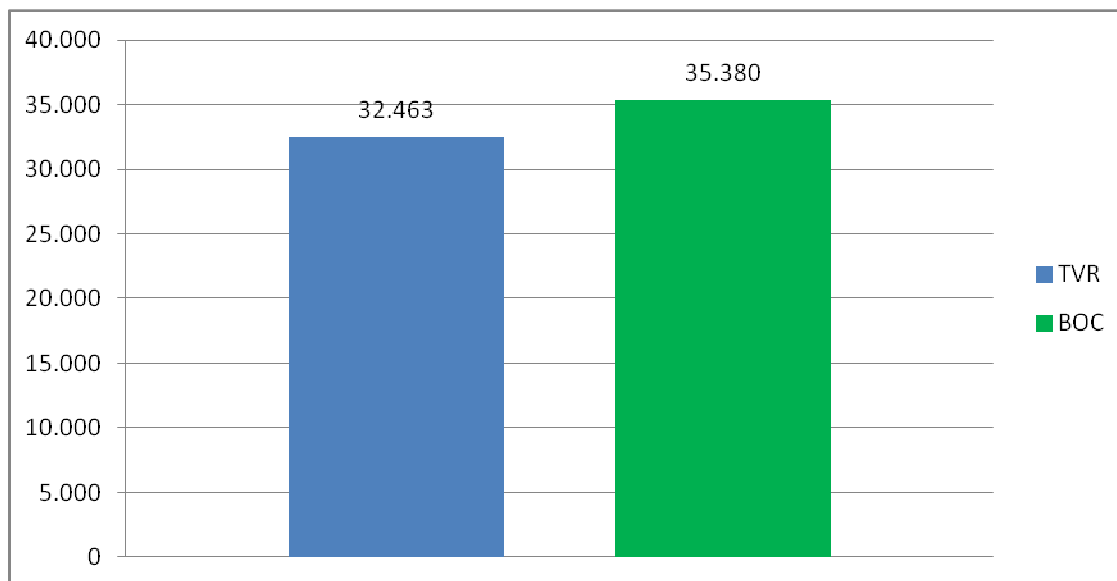


Gráfico 29 – Coste medio en euros por paciente tratado según IP

Según el tipo de paciente, el coste medio por paciente tratado en pacientes naive fue 28.618€ (mínimo 5.280€, máximo 49.440€), 29.185€ (mínimo 7.182€, máximo 38.112€) en el grupo de TVR y 27.482€ (mínimo 5.280€, máximo 49.440€) en el de BOC ( $p=0,723$ ); en pacientes recidivantes fue 34.617€ (mínimo 2.921€, máximo 49.064€), 32.768€ (mínimo 7.269€, máximo 38.112€) en el grupo de TVR y 38.712€ (mínimo 2.921€, máximo 49.064€) en el de BOC ( $p=0,044$ ); en pacientes respondedores parciales fue 39.334€ (mínimo 19.050€, máximo 51.501€), 32.933€ (mínimo 19.050€, máximo 37.500€) en el grupo de TVR y 45.735€ (mínimo 42.427€, máximo 51.501€) en el de BOC ( $p=0,001$ ) y en pacientes respondedores nulos fue 35.082€ (mínimo 4.647€, máximo 50.444€), 37.276€ (mínimo 29.567€, máximo 43.634€) en el grupo de TVR y 33.018€ (mínimo 4.647€, máximo 50.444€) en

el de BOC ( $p=0,288$ ), siendo estadísticamente significativo en los pacientes recidivantes y en los respondedores parciales (Gráfico 30).

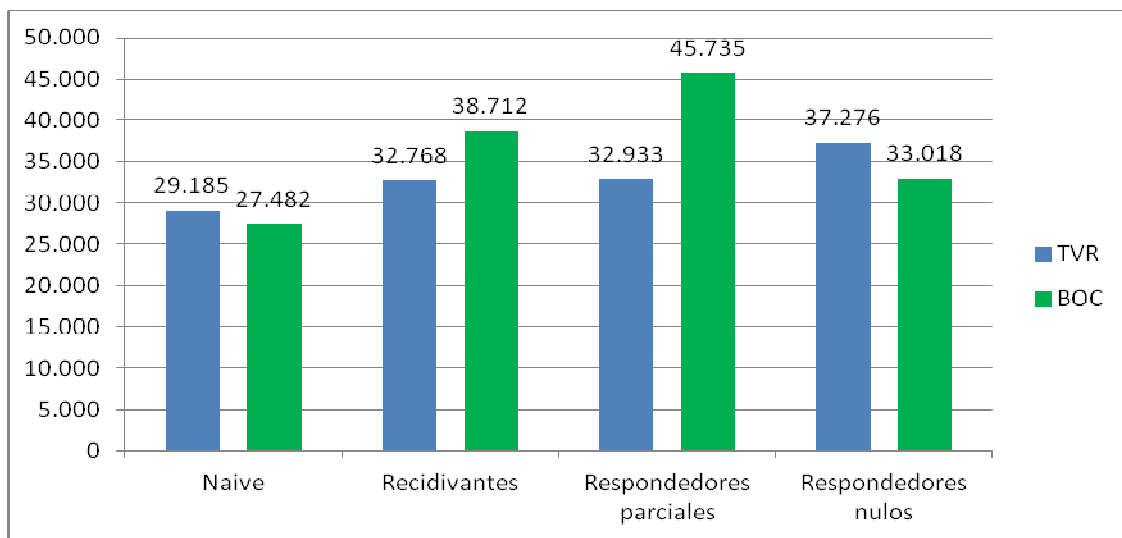


Gráfico 30 – Coste medio en euros por paciente tratado según IP y tipo de paciente

Según el grado de fibrosis hepática, el coste medio por paciente tratado en pacientes F0-F2 fue 30.884€ (mínimo 5.280€, máximo 37.500€), 32.155€ (mínimo 14.406€, máximo 37.500€) en el grupo de TVR y 23.257€ (mínimo 5.280€, máximo 37.240€) en el de BOC ( $p=0,446$ ), y en pacientes F3-F4 fue 34.263€ (mínimo 2.921€, máximo 51.501€), 33.004€ (mínimo 4.740€, máximo 43.634€) en el grupo de TVR y 35.895€ (mínimo 2.921€, máximo 51.501€) en el de BOC ( $p=0,187$ ), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Gráfico 31).

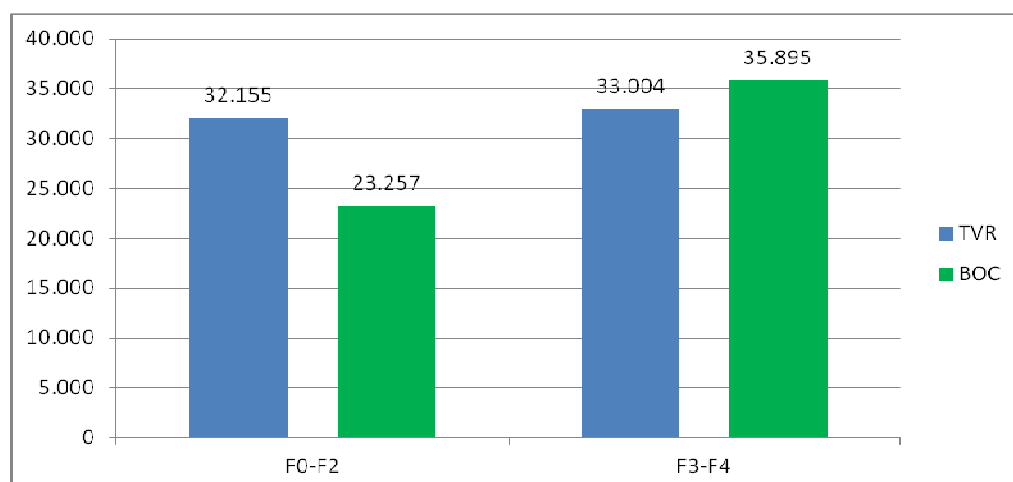


Gráfico 31 – Coste medio en euros por paciente tratado según IP y grado de fibrosis hepática

Dentro del coste medio por paciente tratado, el coste medio del tratamiento de soporte para los efectos secundarios hematológicos fue 932€ (mínimo 0€, máximo 10.618€); en los pacientes tratados con TVR fue 393€ (mínimo 0€, máximo 8.203€) y con BOC 1.784€ (mínimo 0€, máximo 10.618€). Este coste fue mayor en paciente pretratados frente a los pacientes naive, y en paciente con fibrosis hepática avanzada (F3-F4) (Tabla 24).

Coste del tratamiento de soporte	Todos	TVR	BOC
<b>Todos</b>	932 (0-10.618)	393 (0-8.203)	1.784 (0-10.618)
<b>Naive</b>	476 (0-7.878)	166 (0-1.682)	1.097 (0-7.878)
<b>Recidivantes</b>	647 (0-8.576)	70 (0-1.216)	1.924 (0-8.576)
<b>Respondedores parciales</b>	1.903 (0-8.643)	273 (0-1.911)	1.913 (0-8.643)
<b>Respondedores nulos</b>	1.722 (0-10.618)	1.406 (0-8.203)	2.018 (0-10.618)
<b>Fibrosis F0-F2</b>	91 (0-1.216)	99 (0-1.216)	47 (0-140)
<b>Fibrosis F3-F4</b>	1.114 (0-10.618)	493 (0-8.203)	1.899 (0-10.618)

\* Expresado en coste medio (€) y mínimo-máximo

Tabla 24 – Coste del tratamiento de soporte de los efectos secundarios hematológicos.

## F. 2. Coste-efectividad o coste por paciente curado

El coste medio por paciente curado en todos los pacientes fue 49.005€ (IC95 44.165-56.601€), siendo 41.817€ (IC95 37.951-48.402€) en el grupo de TVR y 65.316€ (IC95 52.477-87.813€) en el de BOC (Gráfico 32).

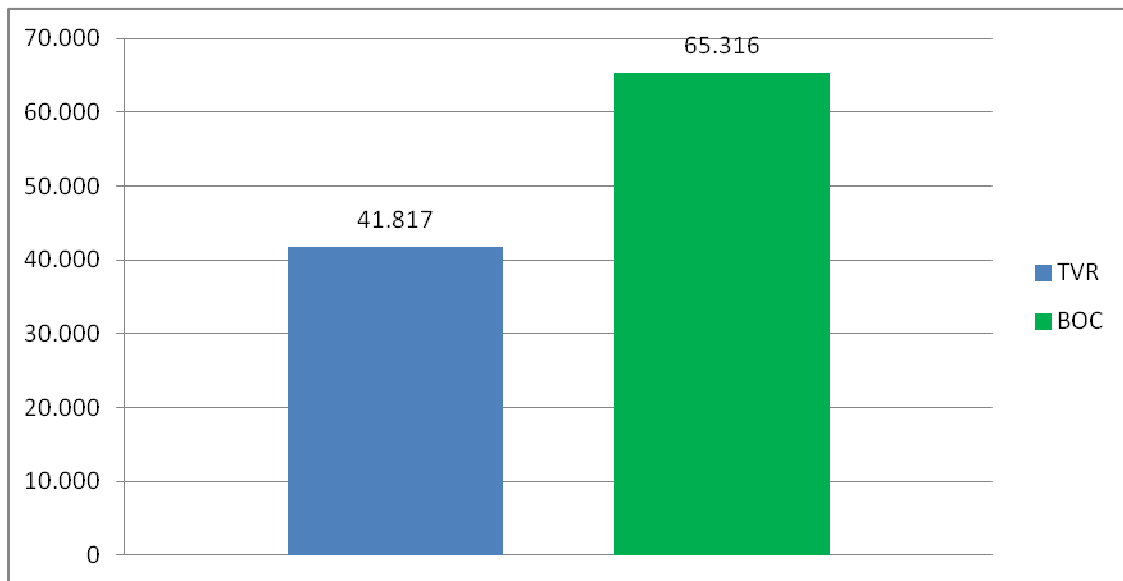


Gráfico 32 – Coste medio en euros por paciente curado según IP

Según el tipo de paciente, el coste medio por paciente curado en pacientes naive fue 50.502€ (IC95 39.407-73.004€), 48.642€ (IC95 37.360-75.492€) en el grupo de TVR y 54.964€ (IC95 36.000-116.154€) en el de BOC; en pacientes recidivantes fue 43.271€ (38.852-52.307€), 36.278€ (IC95 33.903-43.632€) en el grupo de TVR y 67.745€ (IC95 49.239-118.784) en el de BOC; en pacientes respondedores parciales fue 61.186€ (IC95 47.016-101.480€), 46.106€ (IC95 35.882-91.761€) en el grupo de TVR y 80.036€ (IC95 54.330-182.574€) en el de BOC y en pacientes respondedores nulos fue 52.623€ (IC95 43.716-70.716€), 45.878€ (IC95 39.906-65.408€) en el grupo de TVR y 62.367€ (IC95 44.721-106.646€) en el de BOC (Gráfico 33).

## RESULTADOS

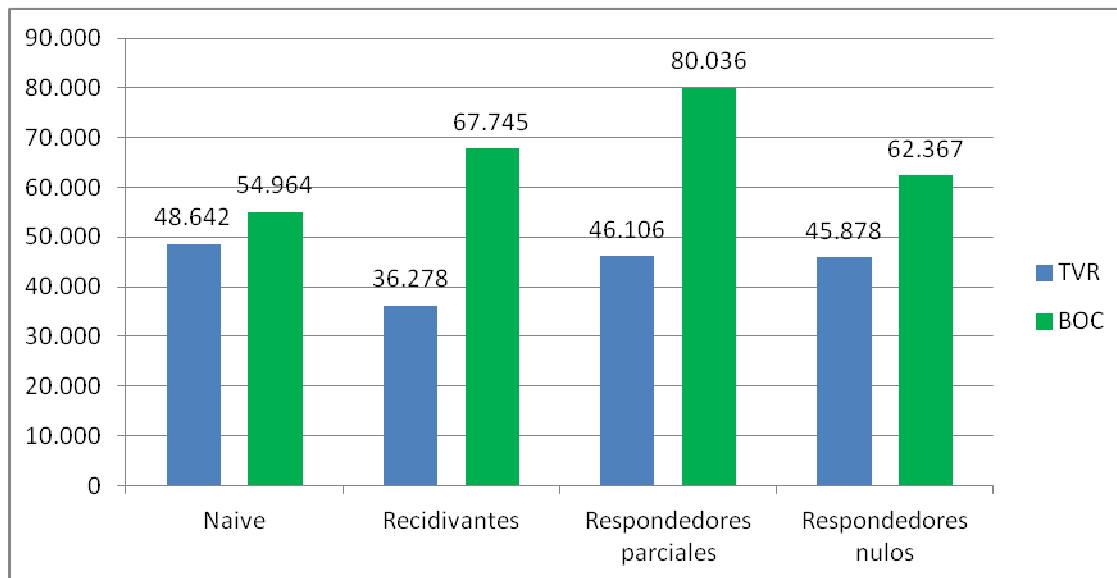


Gráfico 33 – Coste medio en euros por paciente curado según IP y tipo de paciente

Según el grado de fibrosis hepática, el coste medio por paciente curado en pacientes F0-F2 fue 36.031€ (IC95 32.502-47.252€), 34.046€ (IC95 32.477-43.312€) en el grupo de TVR y 69.770€ (IC95 29.353-378.158€) en el de BOC, y en pacientes F3-F4 fue 52.433€ (IC95 46.358-61.558€), 44.791€ (IC95 39.596-54.087€) en el grupo de TVR y 65.808€ (IC95 52.563-89.581€) en el de BOC (Gráfico 34).

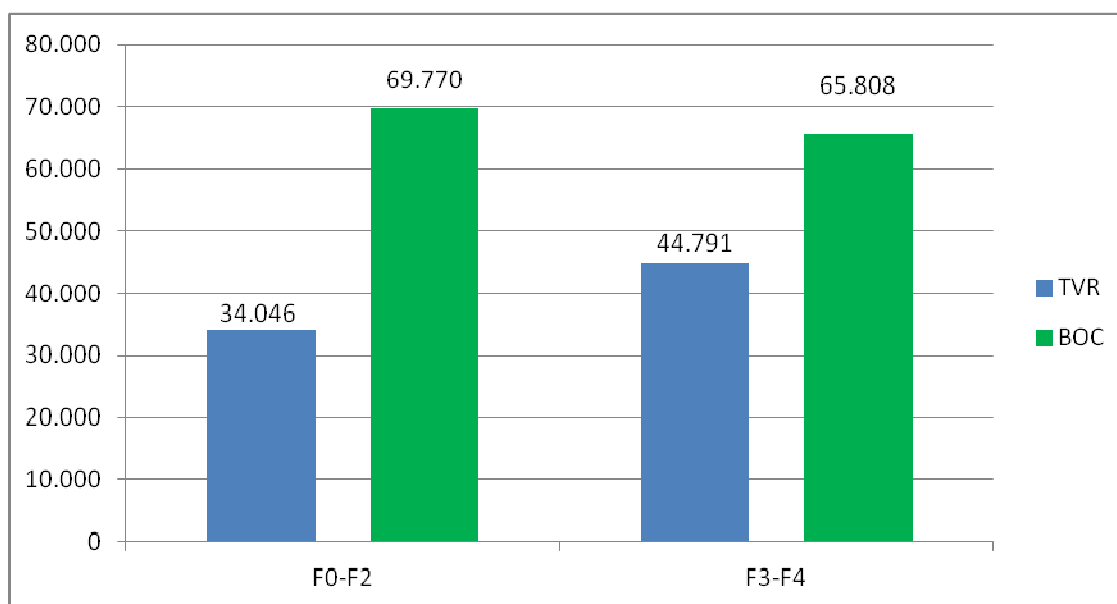


Gráfico 34 – Coste medio en euros por paciente curado según IP y grado de fibrosis hepática

## ***VII. DISCUSIÓN***



## VII. DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos son la base para la autorización por parte de las agencias reguladoras de nuevos fármacos ya que proporcionan el grado de evidencia más alto, pero al incluir un número limitado de pacientes y con unos criterios de inclusión muy rigurosos los resultados no pueden ser extrapolados en algunos grupos de la población.

En los ensayos clínicos de los inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la hepatitis crónica C, se incluyeron mayor porcentaje de pacientes con grado de fibrosis hepática baja o moderada (F0-F2) respecto a fibrosis elevada (F3-F4) (Figura 16) (171–174). Sin embargo, en la práctica clínica habitual se ha priorizado el tratamiento a pacientes con grado de fibrosis hepática elevado por lo que los resultados de eficacia obtenidos de los ensayos clínicos pueden no trasladarse a la población con hepatitis C candidata a tratarse con estos fármacos, como es el caso de la población de nuestro estudio (197). Por ello uno de los objetivos de nuestro estudio es evaluar la efectividad de los IPs en el tratamiento de la HCC genotipo 1 en la práctica clínica habitual.

Por otro lado, en un escenario donde los recursos disponibles son limitados es necesario determinar el impacto económico de las diferentes estrategias terapéuticas disponibles, y así establecer cuál de ellas es más eficiente. Por ello se plantea, como objetivo principal de nuestro estudio, evaluar el coste-efectividad de los IPs en el tratamiento de la HCC genotipo 1 en la práctica clínica habitual para determinar qué estrategia es más eficiente.

### **A. Características sociodemográficas de los pacientes**

Respecto a las características sociodemográficas de la población, la mayoría de los pacientes eran hombres (73,4%) y la media de edad era  $53,0 \pm 38,26$  años. En el grupo de BOC había un porcentaje ligeramente

superior de hombres (77,1%) y con una media de edad de  $54,81 \pm 7,37$  años. Esto concuerda con lo publicado en otros estudios (173,174,178).

### ***B. Características clínicas de los pacientes***

En relación a las características clínicas, la mayoría de los pacientes tenían genotipo 1b (81,5%), el más prevalente en nuestro medio (52–54,201).

Un alto porcentaje de pacientes (82,3%) presentaban enfermedad hepática avanzada (grado 3-4 según Fibroscan), esto es debido a las restricciones establecidas por la AEMPs que priorizaban el tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa a pacientes con grado de fibrosis hepática F3 o F4 (197).

En el grupo de TVR hay un porcentaje más elevado de pacientes con fibrosis hepática baja o moderada F0-F2 en comparación con el grupo de BOC; esto puede ser debido a que en pacientes naive o recidivantes y no cirróticos si conseguían carga viral indetectable a la semana 4 y 12 podía acortarse la terapia a 24 semanas en vez de 48 lo que implica una reducción de los efectos adversos y de su duración, según lo observado tanto en nuestro estudio como en los ensayos clínicos se consigue en mayor porcentaje en pacientes en tratamiento con TVR (171–174).

La distribución de los polimorfismos de la IL28 rs12979860 fue 71,8% para polimorfismos con menor probabilidad de respuesta a la biterapia (CT y TT), lo que concuerda con que el 77,2% eran no respondedores a tratamientos previos (202). No hay diferencias en la distribución de los polimorfismos en los 2 grupos de tratamiento.

En ambos grupos de tratamiento, los valores de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas estaban dentro de los niveles aceptables para poder iniciar tratamiento.

### ***C. Características farmacológicas y de efectividad del tratamiento***

La mayoría de los pacientes, un 77,2%, habían recibido tratamientos previos para la HCC siendo principalmente recidivantes o respondedores nulos. En el grupo de TVR hay un porcentaje más elevado de pacientes recidivantes respecto al grupo de BOC, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Esta ligera diferencia puede estar debida a que, como ya se ha comentado antes, en pacientes naive o recidivantes y no cirróticos se puede acortar la terapia a 24 semanas si conseguían carga viral indetectable a la semana 4 y 12 lo que implica una reducción de los efectos adversos y de su duración, lo que se consigue en mayor porcentaje en pacientes en tratamiento con TVR tanto en nuestro estudio como en los ensayos clínicos (171–174).

El 61,3% de los pacientes fueron tratados con TVR frente al 38,7% con BOC, esto concuerda con los estudios observacionales que se han realizado (178)(203).

El porcentaje de abandono del tratamiento fue del 22,6%, en cuanto al motivo destaca que en un 8,8% de los pacientes fue por efectos secundarios siendo similar en ambos grupos de tratamiento (9,6% en el grupo de TVR y 8,5% en el de BOC). Este porcentaje es inferior al encontrado en el estudio CUPIC (8,8% vs 20,7%), pero hay que tener en cuenta que en este estudio sólo se incluyeron pacientes cirróticos en los que la incidencia de efectos secundarios es mayor y en la población de nuestro estudio también hay pacientes no cirróticos (178).

El porcentaje de pacientes con RVS a las 24 semanas de la finalización del tratamiento fue del 68,5%, similar a lo observado en los ensayos clínicos (171–174). En nuestro estudio el tratamiento más efectivo fue TVR con un porcentaje de pacientes con RVS del 77,6% frente a BOC con un 54,2%. Los resultados en el grupo de TVR son superiores a los publicados en los ensayos clínicos (170,171,174) y estudios observacionales (178,179) excepto en los pacientes naive, mientras que en el grupo de BOC los resultados son inferiores a los publicados en los ensayos clínicos (172,173,177).

Se conoce que el genotipo del virus es uno de los factores predictores de respuesta al tratamiento (167,169,171,172), siendo mayor en pacientes con genotipo 1a respecto al 1b como se ha obtenido en nuestro estudio.

Otro de los factores clásicos predictores de la respuesta al tratamiento es el grado de fibrosis hepática de los pacientes, siendo mayor la probabilidad de respuesta en pacientes con fibrosis leves (171–174). Así ocurre en nuestro estudio, los pacientes con fibrosis hepática leve-moderada (F0-2) tienen un porcentaje de RVS del 85,7% frente a los pacientes con fibrosis elevada (F3-4) que tienen un 65,7%.

Dentro del grupo de pacientes con fibrosis F0-2, hay una importante diferencia de RVS en función del grupo de tratamiento (94,4% con TVR y 33,3% con BOC), mientras que en pacientes con fibrosis F3-4 no se han encontrado diferencias pero si la misma tendencia (73,7% con TVR y 55,6% con BOC).

En nuestro estudio los pacientes naive obtuvieron un porcentaje de RVS inferior al publicado en los ensayos clínicos tanto en el grupo de TVR como en el de BOC (171,172). Hay que tener en cuenta que en nuestro estudio hay un mayor porcentaje de pacientes con fibrosis hepática avanzada (88,5% de los pacientes naive, 84,2% en el grupo de TVR y 70,0% en el de BOC) que como ya se ha comentado anteriormente responden peor al tratamiento, mientras que en el estudio ADVANCE con TVR se incluyeron un 21% de pacientes con grado de fibrosis hepática F3-4 y en el SPRINT-2 con BOC un 11%. En pacientes naive con TVR el porcentaje de RVS también es inferior al publicado en el estudio observacional EAP-TRV (179).

En pacientes no respondedores a tratamientos previos, se obtuvo un mayor porcentaje de RVS en pacientes recidivantes respecto a pacientes respondedores parciales o respondedores nulos. Esto coincide con los resultados publicados en los estudios y se conoce que también es un factor predictor de respuesta al tratamiento (171–174,178,179).

En pacientes tratados con TVR, en nuestro estudio, se obtuvo RVS en un porcentaje más elevado con respecto a lo publicado tanto en los ensayos clínicos como en los estudios observacionales, independientemente de si eran recidivantes, respondedores parciales o respondedores nulos; a pesar de que en la población de nuestro estudio hay un porcentaje elevado de pacientes no respondedores a tratamiento previos y con grado de fibrosis hepática elevada (72,3%) (171,178,179).

En pacientes tratados con BOC, se obtuvo un porcentaje de RVS inferior a lo publicado en los ensayos clínicos y similar al estudio CUPIC en los pacientes recidivantes; esto es debido a que la población de nuestro estudio se asemeja más a la población del estudio CUPIC que a la de los ensayos clínicos al ser todos los pacientes con grado de fibrosis hepática elevada. En pacientes respondedores parciales y respondedores nulos tratados con BOC, la RVS fue superior tanto a los datos publicados en los ensayos clínicos como en el estudio CUPIC.

En nuestro estudio no hay diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con RVS en función del polimorfismo de la IL28B, aunque es ligeramente mayor en los pacientes con polimorfismo CC, lo que concuerda con lo publicado en la literatura científica (204,205).

#### ***D. Perfil de seguridad del tratamiento***

La comercialización de los primeros antivirales de acción directa (TVR y BOC) frente al virus de la HCC ha supuesto un cambio en el tratamiento de esta infección al obtener porcentajes de pacientes con RVS mayores a los obtenidos con PEG-IFN y RIB. Sin embargo, esto también ha supuesto un aumento de la incidencia de los efectos secundarios.

Los efectos secundarios más frecuentes que se han observado en este estudio fueron los efectos hematológicos, produciéndose neutropenia en un 77,4% de los pacientes, anemia en un 57,3% y trombocitopenia en un 54%. Estos datos son superiores a los observados en otros estudios (171–174,178,179).

En cuanto a la neutropenia, se produjo en un porcentaje significativamente más elevado en los pacientes tratados con BOC (93,8 %) frente al grupo de TVR (67,7 %).

Cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 750 células/mm<sup>3</sup> está recogida en las fichas técnicas de los peginterferones la reducción de dosis (183,184). En el presente estudio se redujo la dosis de PEG-IFN en un 17,7% de los pacientes, 17,1% en el grupo de TVR y 18,8% en el de BOC, sin encontrar diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Estos porcentajes son superiores a los publicados en el estudio CUPIC donde se disminuyó la dosis de PEG-IFN en un 8,4% de los pacientes tratados con TVR y en un 6,6% en los tratados con BOC (178).

La anemia se produjo en mayor medida en el grupo de BOC de forma significativa (70,8% con BOC vs 48,7% con TVR). En los ensayos clínicos, al igual que en este estudio, se observa que la anemia es superior en los pacientes tratados con BOC (43-49%) frente a los tratados con TVR (30-39%) (171–174); sin embargo tanto en el estudio CUPIC como en la cohorte HCV-TARGET la incidencia de anemia es similar en ambos tratamientos (CUPIC con TVR 34% y con BOC 33%, HCV-TARGET con TVR 65% y con BOC 68%) (178,182).

Debido a la anemia se administró EPO en un 24,2% de los pacientes, siendo significativamente mayor en el grupo de BOC (39,6%) frente al de TVR (14,5%). Además, tal como está recogido en la ficha técnica cuando la Hb descendió por debajo de 10 g/dL, se redujo la dosis de RIB en 36,6% de los pacientes, 27,6% en el grupo de TVR y 50,0% en el de BOC encontrado diferencias significativas entre ambos grupos. Este porcentaje es superior al encontrado en el estudio CUPIC, donde la reducción de dosis de RIB se produjo en el 14,7% de los pacientes tratados con TVR y en el 12,7% de los tratados con BOC.

La diferencia encontrada entre los 2 grupos de tratamiento, tanto en la utilización de EPO como en la reducción de dosis de RIB, concuerda con que

en el nuestro estudio un porcentaje más elevado de pacientes con BOC sufrieron anemia frente a los pacientes con TVR (70,8% vs 48,7%).

En cuanto a los demás efectos secundarios observados en este estudio, su incidencia es menor a lo publicado en otros estudios (171–174,178,179); la mayoría de los efectos secundarios se han recogido de las historias clínicas por lo que se han podido perder estos datos lo que supone una limitación del estudio. Aunque las diferencias entre ambos grupos de tratamiento no fueron significativas, se observa que las alteraciones dermatológicas como prurito o exantema y las hemorroides son más frecuentes en grupo de TVR, lo que concuerda con los estudios publicados (171–174,178,182).

### ***E. Influencia de las reducciones de dosis de peginterferon y ribavirina en la efectividad del tratamiento***

Un alto porcentaje de pacientes de nuestro estudio presentaron efectos secundarios hematológicos, como neutropenia (77,4%) y anemia (57,3%).

Como ya se ha comentado anteriormente, en el caso de la neutropenia, se redujo la dosis de PEG-IFN en un 17,7% de los pacientes, 17,1% en el grupo de TVR y 18,8% en el de BOC, sin encontrar diferencias entre ambos grupos de tratamiento. En el caso de la anemia se redujo la dosis de RIB en 36,6% de los pacientes, 27,6% en el grupo de TVR y 50,0% en el de BOC.

Uno de los objetivos de nuestro estudio es evaluar la influencia de estas variaciones de dosis, tanto en la RIB como en el PEG-IFN, en la efectividad del tratamiento. En ningún caso se han observado diferencias en el porcentaje de pacientes con RVS entre los que tuvieron reducción de dosis de RIB frente a los que mantuvieron las dosis durante todo el tratamiento. Esto concuerda con lo publicado en otros estudios (170,171,206–208) .

En cuanto a la reducción de dosis de PEG-IFN, nuestro estudio es el primero que evalúa si influye en la efectividad, no encontrando diferencias.

### ***F. Análisis económico del tratamiento***

La Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) es un órgano de consultivo de la Dirección de Gerencia de los hospitales, que tiene como objetivo promover el uso racional de los medicamentos a través de la mejora terapéutica en términos de efectividad, seguridad y coste, tanto a nivel de hospital a través de una adecuada política de medicamentos, como a nivel individual del paciente a través del seguimiento farmacoterapéutico. En este marco, es donde se determina si las novedades terapéuticas deben incluirse en la Guía Fármaco-Terapéutica (GFT) del centro.

En la mayoría de las CFT de los hospitales españoles para la realización de los informes de evaluación de los medicamentos que se van a incluir en la GFT, se sigue la metodología establecida por el grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GÉNESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) creado en 2005 (209). Este grupo puso en marcha el programa MADRE (Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de Medicamentos) con el fin de realizar informes de evaluación de forma ordenada y sistemática.

La evaluación económica recogida en la metodología GÉNESIS se basa en calcular el coste eficacia incremental, definido como el diferencial de coste por unidad adicional de eficacia teniendo en cuenta tanto el coste global como el uso de recursos no farmacológicos importantes.

La mayoría de los estudios farmacoeconómicos publicados en el tratamiento de la HCC con IPs son estudios coste-utilidad basados en años de AVAC o QALY y en la eficacia de los ensayos clínicos (198–200). Mientras que en nuestro estudio, se realiza un análisis coste-efectividad entre 2 alternativas teniendo en cuenta la efectividad de los tratamientos en la práctica clínica habitual.

En el estudio de Giménez-Manzorro y col. realizan un análisis coste-efectividad entre los 2 fármacos teniendo en cuenta los datos de RVS en la

práctica clínica habitual (203). En él concluyen que no hay diferencias entre ambos fármacos, siendo el coste medio por paciente curado 43.494 € en el grupo de TVR y 42.005 € en el de BOC. Esto difiere de nuestro estudio donde sí se observa que hay diferencias entre los IPs siendo la opción más coste-efectiva el tratamiento con TVR. Hay que tener en cuenta que el estudio de Giménez-Manzorro es un estudio unicéntrico con un tamaño de muestra pequeño.

Los costes por paciente curado en nuestro estudio difieren en algún grupo de pacientes de los datos calculados por otros autores a partir de la eficacia de los ensayos clínicos (210). Según estos datos, en pacientes naive el coste por paciente curado sería 40.090 € si se trataba con TVR y 36.825 € con BOC, mientras que en nuestro estudio este coste es mayor siendo 48.642 € con TVR y 54.964 € con BOC. En pacientes previamente tratados, el coste por paciente curado sería 47.395 € si se trataba con TVR y 41.607 € con BOC, mientras que en nuestro estudio es 40.074 € en el caso de TVR y 67.781 € en el de BOC. Todas estas diferencias son debidas a que nuestra población difiere de la de los ensayos clínicos al tener más porcentaje de pacientes con fibrosis hepática avanzada y por tanto los datos de RVS obtenidos en la práctica clínica habitual difieren de los observados en los ensayos clínicos. Además en nuestro estudio hemos tenido en cuenta el coste de los tratamiento de soporte de los efectos secundarios hematológicos que pueden llegar a suponer un incremento medio de 932 € (mínimo 0€-10.618€), aunque hay mucha variabilidad entre los pacientes.

La aparición de los primeros antivirales directo supuso una revolución en el tratamiento de la HCC ya que se conseguían tasas de RVS mayores que con biterapia. En las guías de práctica clínica europeas del año 2014 todavía se mencionan los IPs de primera generación como una opción terapéutica para el tratamiento de la HCC genotipo 1 (211). Sin embargo, en las guías del año 2015, ante la comercialización de otros antivirales directos con mayor eficacia y seguridad, ya no se mencionan como una opción; pero hay que tener en cuenta que la combinación de PEG-IFN más RIB junto con sofosbuvir o simeprevir sigue apareciendo como opción terapéutica (212).

La experiencia obtenida con los IPs de primera generación, como es el caso nuestro estudio, puede contribuir a mejorar el manejo clínico de los pacientes que puedan recibir tratamientos que contengan PEG-IFN y RIB. Además sería de utilidad en aquellas zonas o países donde el acceso a los nuevos ADDs esté limitado debido a un mayor coste económico de éstos.

Por otro lado, nuestro estudio muestra que en la práctica clínica habitual los resultados de eficacia de los fármacos pueden diferir de los observados en los ensayos clínicos ya que la población en la que se utilizan es diferente a la incluida en ellos. Además en un escenario donde los recursos son limitados es necesario realizar estudios coste-efectividad como el nuestro para establecer el posicionamiento de los nuevos fármacos dentro de la terapéutica de una patología.

### **G. Limitaciones del estudio**

- Es un estudio observacional, donde la elección del tratamiento se realiza según la práctica clínica habitual y no se realiza de forma aleatorizada, por lo que puede haber sesgos de selección y/o confusión.
- La recogida de datos se ha realizado a partir de las historias clínicas, por lo que se han podido perder datos de los efectos secundarios, principalmente de los más leves y por tanto la incidencia observada de éstos haya sido menor.
- Para el cálculo de costes del tratamiento se han tenido en cuenta los costes de adquisición de los fármacos, sin tener en cuenta los costes indirectos (bajas laborales, desplazamientos al hospital, pérdidas de productividad, etc.).
- En algún subgrupo la muestra es muy pequeña para obtener diferencias entre los 2 grupos de tratamiento. Además, debido a la estrategia lead-in los pacientes con BOC son una población “más difícil de tratar”.

## ***VIII. CONCLUSIONES***



## VIII. CONCLUSIONES

1. La población tratada con inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la hepatitis crónica C genotipo 1 es similar a la encontrada en la literatura científica.
2. La efectividad del tratamiento con inhibidores de la proteasa de primera generación es similar a la observada en los ensayos clínicos, siendo mayor para TVR y en pacientes recidivantes.
3. La reducción de dosis de RIB o de PEG-IFN debido a los efectos secundarios no influye en la efectividad del tratamiento con IPs.
4. Un gran porcentaje de pacientes sufrieron efectos secundarios, principalmente hematológicos. Las variables que influyen en la incidencia de anemia son el IP utilizado, siendo superior con BOC; la edad, siendo superior en pacientes con mayor edad; y el tipo de pacientes, siendo superior en pacientes respondedores parciales a tratamientos previos. La única variable que influye en la incidencia de neutropenia es el IP utilizado, siendo superior con BOC.
5. El coste de los tratamiento de soporte para los efectos secundarios hematológicos puede suponer un incremento medio de 932 € en el coste medio por paciente tratado, siendo mayor en pacientes previamente tratados y pacientes con fibrosis hepática avanzada (F3-F4).
6. En la práctica clínica habitual la estrategia más coste-efectiva para el tratamiento de la hepatitis crónica C genotipo 1 fue el tratamiento combinado de peginterferon, ribavirina y telaprevir.



## ***IX. BIBLIOGRAFÍA***



## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Principios de medicina interna. 5<sup>a</sup> ed. Harrison, editor. Madrid; 2002.
2. Francki R, Fauquet C, Knudson D, Brown F. Classification and nomenclature of viruses: fifth report of the international committee on taxonomy of viruses. *Arch Virol*. 1991;2(suppl):223.
3. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* (80- ). 1989;244(4902):359–62.
4. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(6):2451–5.
5. Rodés Teixidor J, Guardia Massó J. Medicina interna. 2<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson; 2004.
6. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky J-M. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004;39(1):5–19.
7. Yi M, Lemon SM. 3' Nontranslated RNA Signals Required for Replication of Hepatitis C Virus RNA. *J Virol*. 2003;77(6):3557–68.
8. Friebe P, Bartenschlager R. Genetic Analysis of Sequences in the 3' Nontranslated Region of Hepatitis C Virus That Are Important for RNA Replication. *J Virol*. 2002;76(11):5326–38.
9. Georgel P, Schuster C, Zeisel MB, Stoll-Keller F, Berg T, Bahram S, et al. Virus-host interactions in hepatitis C virus infection: implications for molecular pathogenesis and antiviral strategies. *Trends Mol Med*. 2010 Jun;16(6):277–86.
10. Bukh J, Miller R, Purcell R. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis*. 1995;15(1):41–63.
11. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus population dynamics during infection. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;299:261–84.
12. Shi W, Freitas IT, Zhu C, Zheng W, Hall WW, Higgins DG. Recombination in hepatitis c virus: Identification of four novel naturally occurring inter-subtype recombinants. *PLoS One*. 2012;7(7):e41997.
13. Simmonds P, Holmes EC, Cha T a, Chan SW, McOmish F, Irvine B, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol*. 1993 Nov;74:2391–9.
14. Simmonds P, Alberti A, Alter MJ, Bonino F, Bradley D, Brechot C, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology*. 1994;19(5):1321–4.
15. Morillas RM, Montoliu S, Planas R. Hepatitis C. *FMC*. 2005;12(2):74–85.
16. Chevaliez S, Pawlotsky J. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J Gastroenterol*.

- 2007;13(17):2461–6.
17. Moradpour D, Penin F, Rice C. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(6):453–63.
  18. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006;3(2):47–52.
  19. Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L, Wakita T, Dubuisson J, Wychowski C, et al. Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J Virol.* 2006 Jul;80(14):6964–72.
  20. Joyce M a, Tyrrell DLJ. The cell biology of hepatitis C virus. *Microbes infect.* Elsevier Masson SAS; 2010;12(4):263–71.
  21. Restrepo Gutierrez JC, Toro Montoya AI. Hepatitis C. *Med Lab.* 2011;17(9-10):411–28.
  22. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Ginebra. 2014;
  23. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:74–81.
  24. Friedrich MJ. Third millennium challenge: hepatitis C. *JAMA.* 1999;282(3):221–2.
  25. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(9):558–67.
  26. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):107–15.
  27. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OO V, McQuillan GMG, Gao F, Moyer LA LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999;341(8):556–62.
  28. Trépo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol.* 1999;31(Suppl 1):80–3.
  29. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 2011;31 Suppl 2:30–60.
  30. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol.* 2008 Jan;48(1):148–62.
  31. Van Damme P, Thyssen A, Loock F Van. Epidemiology of hepatitis C in Belgium: present and future. *Acta Gastroenterol Belg.* 2002;65(2):78–9.
  32. Van Damme P, Vellinga A. Epidemiology of hepatitis B and C in Europe. *Acta Gastroenterol Belg.* 1998;61(2):175–82.
  33. Trépo C, Bailly F. Magnitude and management of HCV infection in France. *Dig Dis Sci.* 1996;41(12 Suppl):22S – 26S.
  34. Maggi G, Armitano S, Brambilla L, Brenna M, Cairo M, Galvani G, et al. Hepatitis C infection in an Italian population not selected for risk factors. *Liver.* 1999;19(5):427–31.
  35. Mazzeo C, Azzaroli F, Giovanelli S, Dormi A, Festi D, Colecchia A, et al. Ten year incidence of HCV infection in northern Italy and frequency of

- spontaneous viral clearance. *Gut*. 2003;52(7):1030–4.
36. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin*. Elsevier; 2006;127(3):113–7.
  37. Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol*. 2001;65(4):688–93.
  38. Prieto D, Carrión B, Bandrés M. Prevalencia del virus de la hepatitis C y consumo excesivo de alcohol en población trabajadora no hospitalaria. *Gastroenterol Hepatol*. 1997;20(10):479–83.
  39. Sacristán B, Gastañares MJ, Elena A, Sacristán M, Barcenilla J, García JC, et al. Infección por el virus de la hepatitis C. Estudio seroepidemiológico en población general de La Rioja. *Med Clin*. 1996;107(9):331–5.
  40. García-Fulgueiras A, Tormo M, Rodríguez T, Pérez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C. Prevalence of hepatitis B and C markers in the south-east of Spain : an unlinked community-based survey of 2203 adults. *Scand J Infect Dis*. 1996;28(1):17–20.
  41. Riestra S, Fernández E, Leiva P, García S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Euro J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(5):477–81.
  42. Chimeno MM, Chocarro Á, Brezmes P, Ochoa C, Pérez J, De DE. Seroprevalencia del virus de la hepatitis C en población general. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(2):64–7.
  43. Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Schölmerich J, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Euro J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(11):1215–20.
  44. McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol*. 1994;32(4):884–92.
  45. Bukh J, Purcell RH, Miller RH. At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993 Sep;90(17):8234–8.
  46. Davidson F, Simmonds P, Ferguson JC, Jarvis LM, Dow BC, Follett EA, et al. Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C virus using RFLP of sequences amplified from the 5' non-coding region. *J Gen Virol*. 1995;76:1197–204.
  47. Stuyver L, Wyseur A, van Arnhem W, Hernandez F, Maertens G. Second-generation line probe assay for hepatitis C virus genotyping. *J Clin Microbiol*. 1996;34(9):2259–66.
  48. Buti M, Franco A, Carmona I, Sánchez-Ruano J, Sansó A, Berenguer M, et al. Profiles and clinical management of hepatitis C patients in Spain disHCovery study. *Rev Esp Quim*. 2015;28(3):145–53.
  49. Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J, et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of

- infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis.* 1995;171(6):1607–10.
50. Mellor J, Holmes EC, Jarvis LM, Yap PL, Simmonds P. Investigation of the pattern of hepatitis C virus sequence diversity in different geographical regions: implications for virus classification. *J Gen Virol.* 1995;76(10):2493–507.
  51. Li C, Chan P, Tang J. Molecular epidemiology of hepatitis C genotype 6a from patients with chronic hepatitis C from Hong Kong. *J Med Virol.* 2009;81:628–33.
  52. Arenas M, Muñoz C, Sánchez-Payá J, Jover R, Egea JJ, Gil MT, et al. Distribución de los genotipos del virus C en la población de hemodiálisis de la provincia de Alicante. *Nefrología.* 2001;21(6):581–7.
  53. Touceda S, Pereira M, Agulla A. Prevalencia de genotipos del virus de la hepatitis C en el área de El Ferrol (La Coruña). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(5):200–4.
  54. Serra M a, Rodríguez F, del Olmo J a, Escudero A, Rodrigo JM. Influence of age and date of infection on distribution of hepatitis C virus genotypes and fibrosis stage. *J Med Virol.* 2003;10(3):183–8.
  55. Echevarría JM, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24(1):20–5.
  56. Ramos-Sánchez M del C, Martín-Gil FJ. Cambios en la distribución de los genotipos del virus de la hepatitis C durante el período 1999-2010 en el área oeste de Valladolid. *Rev Esp Salud Pública.* 2011;85:227–30.
  57. Ross RS, Viazov S, Renzing-Köhler K, Roggendorf M. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol.* 2000;60(2):122–5.
  58. Dal Molin G, Ansaldi F, Biagi C, D'Agaro P, Comar M, Crocè L, et al. Changing molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in Northeast Italy. *J Med Virol.* 2002;68(3):352–6.
  59. de Moreau de Gerbehaye a I, Bodéus M, Goubau P. Age trend in hepatitis C virus genotype distribution as seen in a Brussels teaching hospital. *Acta Clin Belg.* 2001;56(4):220–4.
  60. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad 2015.
  61. Cenci M, De Soccio G, Recchia O. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotypes in central Italy. *Anticancer Res.* 2003;23:5129–32.
  62. Haushofer AC, Koptý C, Hauer R, Brunner H, Halbmayr WM. HCV genotypes and age distribution in patients of Vienna and surrounding areas. *J Clin Virol.* 2001;20:41–7.
  63. Asten L van, Verhaest I, Lamzira S, Hernández-Aguado I, Zangerle R, Boufassa F, et al. Spread of hepatitis C virus among European injection drug users infected with HIV: a phylogenetic analysis. *J Infect Dis.* 2004;189(2):292–302.

64. Lyra AC, Ramrakhiani S, Bacon BR, Di Bisceglie AM. Infection with hepatitis C virus genotype 4 in the United States. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(1):68–71.
65. Donahue J, Muñoz A, Ness P, Brown D, Yawn D, McAllister H, et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1992;327(6):369–73.
66. González A, Esteban JI, Madoz P, Viladomiu L, Genesca J, Muñoz E, et al. Efficacy of screening donors for antibodies to the hepatitis C virus to prevent transfusion-associated hepatitis: final report of a prospective trial. *Hepatology.* 1995;22(2):439–45.
67. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol.* 2006;45(4):607–16.
68. Schreiber G, Busch MP, Kleinmann S, Korelitz J. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1685–90.
69. Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion.* 2005;45:254–64.
70. Hladik W, Kataaha P, Mermin J, Purdy M, Otekat G, Lackritz E, et al. Prevalence and screening costs of hepatitis C virus among Ugandan blood donors. *Trop Med Int Heal.* 2006;11(6):951–4.
71. Mauser-Bunschoten EP, Bresters D, van Drimmelen AA, Roosendaal G, Cuyppers HT, Reesink HW, et al. Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. *J Med Virological Virol.* 1995;45(3):241–6.
72. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5, Suppl 1):S93–8.
73. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Heal.* 1996;86(5):655–61.
74. Hernandez-Aguado I, Ramos-Rincon JM, Aviñio MJ, Gonzalez-Aracil J, Pérez-Hoyos S, de la Hera MG. Measures to reduce HIV infection have not been successful to reduce the prevalence of HCV in intravenous drug users. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(6):539–44.
75. Soriano V, Nedjar S, García-Samaniego J, Bravo R, Castro A, González J, et al. High rate of co-infection with different hepatitis C virus subtypes in HIV-infected intravenous drug addicts in Spain. *J Hepatol.* 1995;22(5):598–9.
76. Santana Rodríguez OE, Malé Gil ML, Hernández Santana JF, Limiñana Cañal JM, Martín Sánchez AM. Prevalence of serologic markers of HBV, HDV, HCV and HIV in non-injection drug users compared to injection drug users in Gran Canaria, Spain. *Eur J Epidemiol.* 1998;14(6):555–61.
77. Jiménez Fàbrega X, Carballo Almeida A, Batalla Martínez C, Comín Bertrán E, Cuenca Oliva M, Ezpeleta García A, et al. Prevalencia de infección or virus de la hepatitis B, hepatitis C e inmunodeficiencia

- humana en drogadictos. *Aten Primaria*. 1999;24(6):368–71.
78. Alter MJ, Coleman P, Alexander W, Kramer E, Miller J, Mandel E, et al. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *JAMA*. 1989;262(9):1201–5.
79. Alter MJ, Gerety RJ, Smallwood LA, Sampliner RE, Tabor E, Deinhardt F, et al. Sporadic non-A, non-B hepatitis: frequency and epidemiology in an urban U.S. population. *J Infect*. 1982;145(6):886–93.
80. Götz HM, van Doornum G, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, de Zwart O. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men--results from contact tracing and public health implications. *AIDS*. 2005;19(9):969–74.
81. Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, Delarocque-Astagneau E, Desenclos JC, Dominguez S, et al. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Euro Surveill*. 2005;10(5):115–7.
82. Browne R, Asboe D, Gilleece Y, Atkins M, Mandalia S, Gazzard B, et al. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sex Transm Infect*. 2004;80:326–7.
83. Díaz Morant V, de la Mata M, Costán G, Montero J, Montero J, Miño G. Baja prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis c en parejas heterosexuales estables. *Gastroenterol Hepatol*. 1995;18(3):111–3.
84. Mast EE, Hwang L-Y, Seto DSY, Nolte FS, Nainan O V, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1880–9.
85. Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol*. 1999;31(Suppl 1):96–100.
86. McMenamin MB, Jackson AD, Lambert J, Hall W, Butler K, Coulter-Smith S, et al. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. *Am J Obs Gynecol*. 2008;199(3):315.e1–315.e5.
87. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2002;36:S106–13.
88. Forns X, Martínez-Bauer E, Feliu A, García-Retortillo M, Martín M, Gay E, et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology*. 2005;41(1):115–22.
89. Martínez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Solà R, Vergara M, et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol*. 2008;48(1):20–7.
90. Mele A, Spada E, Saggiocca L, Ragni P, Tosti M, Gallo G, et al. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol*. 2001;35(2):284–9.
91. Deterding K, Wiegand J, Gurner N, Wedemeyer H. Medical procedures

- as a risk factor for HCV infection in developed countries: do we neglect a significant problem in medical care? *J Hepatol.* 2008;48(6):1018–9.
92. Larghi A, Zuin M, Crosignani A, Ribero ML, Pipia C, Battezzati PM, et al. Outcome of an outbreak of acute hepatitis C among healthy volunteers participating in pharmacokinetics studies. *Hepatology.* 2002;36(4):993–1000.
93. Kadi Z, Saint-Laurent P, Cadranel JF, Joly C, Dumouchel P, Jeanne S, et al. Retrospective investigation of patients exposed to possible transmission of hepatitis C virus by a capillary blood glucose meter. *J Hosp Infect.* 2006;63(1):65–9.
94. García-Agudo R, Aoufi-Rabih S, Barril-Cuadrado G. Estudio multicéntrico español SHECTS situación hepática de los pacientes con hepatitis crónica por el VHC en tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis. *Nefrología.* 2013;33(2):188–95.
95. Espinosa M, Martn-Malo A, Ojeda R, Santamara R, Soriano S, Aguera M, et al. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(4):685–9.
96. Bruguera M, Saiz J-C, Franco S, Giménez-Barcons M, Sánchez-Tapias JM, Fabregas S, et al. Outbreak of nosocomial hepatitis C virus infection resolved by genetic analysis of HCV RNA. *J Clin Microbiol.* 2002;40(11):4363–6.
97. Modi AA, Liang TJ. Hepatitis C: a clinical review. *Oral Dis.* 2008;14(1):10–4.
98. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology.* 2001;33(2):321–7.
99. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2005 Aug;9(3):383–98, vi.
100. Heller T, Seeff LB. Viral load as a predictor of progression of chronic hepatitis C? *Hepatology.* 2005 Dec;42(6):1261–3.
101. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter MJ, Hayashi P, Kleiner DE, Tedeschi V, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. The Hepatitis C Study Group. *Ann Intern Med.* 1995;123(5):330–7.
102. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med.* 1999;340(16):1228–33.
103. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology.* 2000;32(1):91–6.
104. Vogt M, Lang T, Frösner G, Klingler C, Sendl a F, Zeller A, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med.* 1999;341(12):866–70.
105. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung M-C,

- Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003;125(1):80–8.
106. Brouard C, Pradat P, Delarocque-Astagneau E, Silvain C. Epidemiological characteristics and medical follow-up of 61 patients with acute hepatitis C identified through the hepatitis C surveillance system in France. *Epidemiol Infect*. 2008;136(7):988–96.
107. Santantonio T, Medda E, Ferrari C, Fabris P, Cariti G, Massari M, et al. Risk factors and outcome among a large patient cohort with community-acquired acute hepatitis C in Italy. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1154–9.
108. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, Fehr J, Abdel Moneim A, Khalifa KE, et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology*. 2006;43(5):923–31.
109. Kamal SM, Ismail A, Graham CS, He Q, Rasenack JW, Peters T, et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology*. 2004;39(6):1721–31.
110. Cividini A, Cerino A, Muzzi A, Furione M, Rebucci C, Segagni L, et al. Kinetics and significance of serum hepatitis C virus core antigen in patients with acute hepatitis C. *J Clin Microbiol*. 2003;41(5):2144–6.
111. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology*. 2003;37(1):60–4.
112. Santantonio T, Wiegand J, Tilman Gerlach J. Acute hepatitis C: Current status and remaining challenges. *J Hepatol*. 2008;49(4):625–33.
113. Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:89–99.
114. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127:35–50.
115. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349(9055):825–32.
116. Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C-natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(Suppl 2):74–8.
117. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Nature Publishing Group; 2010;7(8):448–58.
118. Alberti A. Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 1:18–22.
119. Medina J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease-aetiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:129–41.
120. Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV

- infection: some current issues. *J Hepatol.* 2004;40(2):341–52.
121. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum.* 2001;42(10):2204–12.
  122. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Chiferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II..pdf. *J Infect Dis.* 1990;162:569–70.
  123. P. Gisbert J, García-Buey L, Pajares J, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2003;39:620–7.
  124. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(6):355–74.
  125. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2000;132(4):296–305.
  126. Clifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttig B, Manns M, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1995;21(3):613–6199.
  127. García-Buey L, García-Monzón C, Rodríguez S, Borque MJ, García-Sánchez A, Iglesias R, et al. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 1995;108(6):1770–7.
  128. Shindo M, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Acute exacerbation of liver disease during interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 1992;102(4):1406–8.
  129. Papo T, Marcellin P, Bernuau J, Durand F, Poynard T, Benhamou J. Autoimmune chronic hepatitis exacerbated by alpha-. *Ann Intern Med.* 1992;116(1):51–3.
  130. Georgetson MJ, Yarze JC, Lalos a T, Webster GF, Martin P. Exacerbation of psoriasis due to interferon-alpha treatment of chronic active hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(10):1756–8.
  131. Dienstag JL, Alter HJ. Non-A, non-B hepatitis: evolving epidemiologic and clinical perspective. *Semin Liver Dis.* 1986;6(1):67–81.
  132. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban J-I, Weiland O, Marcellin P, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology.* 2002;36(4):973–7.
  133. Tassopoulos NC. Treatment of patients with chronic hepatitis C and normal ALT levels. *J Hepatol.* 1999;31 Suppl 1:193–6.
  134. Gadano A, Galdame O, Marciano S. Diagnosis of patients with suspected chronic hepatitis C infection. *Ann Hepatol.* 2010;9 Suppl 1:34–8.
  135. Loomba R, Rivera MM, McBurney R, Park Y, Haynes-Williams V, Rehermann B, et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment*

- Pharmacol Ther. 2011;33(5):559–65.
136. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med.* 1996;100(1):98–109.
137. Miyakawa Y, Okamoto H, Mayumi M. Classifying hepatitis C virus genotypes. *Mol Med Today.* 1995;1(1):20–5.
138. Yoshihara N. [ELISA for diagnosis of infections by viruses]. *Nihon Rinsho.* 1995;53(9):2277–82.
139. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat.* 2001;8(2):87–95.
140. Negro F, Troonen H, Michel G, Giostra E, Albrecht M, Perrin L, et al. Lack of monomeric IgM anti-hepatitis C virus (HCV) core antibodies in patients with chronic HCV infection. *J Virol Methods.* 1996;60(2):179–82.
141. Sagnelli E, Coppola N, Marrocco C, Coviello G, Rossi G, Battaglia M, et al. Diagnosis of HCV related acute hepatitis by serial determination of IgM to HCV: a preliminary observation. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2003;17(2):207–10.
142. Hellström UB, Sylvan SP, Decker RH, Sönnernborg A. Immunoglobulin M reactivity towards the immunologically active region sp75 of the core protein of hepatitis C virus (HCV) in chronic HCV infection. *J Med Virol.* 1993;39(4):325–32.
143. Chevaliez S, Pawlotsky J-M. Use of virologic assays in the diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis.* 2005;9(3):371–82.
144. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA.* 2007;297(7):724–32.
145. Pawlotsky J-M. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology.* 2002;122(6):1554–68.
146. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection. *JAMA.* 2007;297(7):724–32.
147. Chevaliez S, Pawlotsky J-M. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1(6):9–14.
148. Calvaruso V, Craxì A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int.* 2012;32(Suppl 1):2–8.
149. Bravo A, Sheth S, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;344(7):495–500.
150. Castera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet.* 2010 Apr 24;375:1419–20.
151. Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis.* 2005;25(1):52–64.
152. Knodell R, Ishak K, Black W, Chen T, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.*

- 1981;1:431–5.
153. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22:696–9.
  154. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie A M, Neuschwander-Tetri B a, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(9):2467–74.
  155. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313–21.
  156. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the gradinf of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. *Hepatology.* 1996;24(2):289–93.
  157. Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practice of liber biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the group of epidemiology of the French Association for the study of the liver (AFEF). *Hepatology.* 200AD;32(3):477–81.
  158. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatolepatology.* 1986;2:165–73.
  159. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(6):1449–57.
  160. Crespo G, Forn X, Navasa M. Marcadores séricos de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C. Valor pronóstico de los marcadores no invasivos de fibrosis en el transplante de hígado. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35(Supl 2):17–22.
  161. Castera L, Forn X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48(5):835–47.
  162. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2007;56(7):968–73.
  163. Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, Salcedo M, Catalina M V, Alvarez E, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2269–74.
  164. Swain MG, Lai M-Y, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1593–601.
  165. Giannini EG, Basso M, Savarino V, Picciotto A. Sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin is maintained during long-term follow-up of chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(4):502–8.
  166. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice

- guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433–44.
167. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958–65.
  168. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff E, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;339:1485–92.
  169. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonçales F, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975–82.
  170. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365(11):1014–24.
  171. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy R, Bzowej NH, et al. Telaprevir for Previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405–16.
  172. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195–206.
  173. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207–17.
  174. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417–28.
  175. Ficha técnica Incivo®. AEMPs [Internet]. Available from: [www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm](http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm)
  176. Ficha técnica Victrelis®. AEMPs [Internet]. Available from: [www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm](http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm)
  177. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourlière M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:81–7.e4; quiz e5.
  178. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147(1):132–42.
  179. Colombo M, Strasser S, Moreno C, Ferreira P, Urbanek P, Fernández I, et al. Sustained Virological Response with Telaprevir in 1078 Patients With Advanced Hepatitis C: The International Telaprevir Access Program. *J Hepatol*. 2014;61(5):976–83.
  180. Berg T, Buggisch P, Hueppe D, Mauss S, Wedemeyer H, Decker-Bugard S. Telaprevir-based triple-therapy in patients with chronic hepatitis C in

- Germany: a 12-week interim analysis of real-life data. *J Int AIDS Soc.* 2012;15(Suppl 4):18424.
181. Calleja J, Pascasio J, Antorán B, Gea F, Bárcena R, Larrubia J, et al. Safety and Efficacy of Triple Therapy With Peginterferon, Ribavirin, and Boceprevir Within an Early Access Program in Spanish Patients with Hepatitis C Genotype 1 with Severe Fibrosis: SVRw12 Analysis. *Liver Int.* 2014;35(1):90–100.
  182. Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, et al. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C : Real world experience from HCV-TARGET. *J Hepatol.* 2015;62(2):286–93.
  183. Ficha técnica Pegintron®. AEMPs [Internet]. Available from: [www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm](http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm)
  184. Ficha técnica Pegasys®. AEMPs [Internet]. Available from: [www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm](http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm)
  185. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S237–44.
  186. Page T, Connor J. The metabolism of ribavirin in erythrocytes and nucleated cells. *Int J Biochem.* 1990;22(4):379–83.
  187. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2013; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.003>
  188. Roomer R, Hansen BE, Janssen HL a, de Knegt RJ. Thrombocytopenia and the risk of bleeding during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2010;53(3):455–9.
  189. Mistry N, Shapero J, Crawford RI, Science S, Columbia B. A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. *Can J Gastroenterol.* 2009;23(10):677–83.
  190. Cacoub P, Bourlière M, Lübbe J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2012;56(2):455–63.
  191. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2010;362:1292–303.
  192. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1827–38.
  193. Lotrich F. Management of Psychiatric Disease in Hepatitis C Treatment Candidates. *Curr Hepat Rep.* 2010;9(2):113–8.
  194. Udina M, Castellví P, Moreno-España J, Navinés R, Valdés M, Fornis X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C- a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(8):1128–38.
  195. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S,

- et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver*; 2012;57(6):1379–90.
196. Musselman D, Lawson D, Gumnick J, Manatunga A, Penna S, Goodkin R, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001;344(13):961–6.
197. Informe de utilidad terapéutica, UT/V1/28022012. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes mono infectados. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) Feb, 2012.
198. Cammà C, Petta S, Cabibbo G, Ruggeri M, Enea M, Bruno R, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013;59:658–66.
199. Cammà C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2012;56(3):850–60.
200. Elbasha EH, Chhatwal J, Ferrante SA, El Khoury AC, Laires PA. Cost-Effectiveness Analysis of Boceprevir for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Portugal. *Appl Heal Econ Heal Policy*. 2013;11:65–78.
201. Moreno Planas JM, Fernández Ruiz M, Portero Azorin F, Boullosa Graña E, Rubio González E, Martín Garcia S, et al. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in a Spanish liver transplant unit. *Transpl Proc*. 2005;37:1486–7.
202. Ge D, Fellay J, Thompson A, Simon J, Shianna K, Urban T, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treat. *Nature*. 2009;461(7262):399–401.
203. Giménez-Manzorro Á, García-González X, Rodríguez-González CG, Ochoa-palominos A, Sanjurjo-Sáez M, Clemente-Ricote G. Coste-efectividad y seguridad de telaprevir y boceprevir para el tratamiento de la hepatitis C en la práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(10):575–82.
204. Poordad F, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poynard T, et al. IL28B polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir combination therapy. *J Hepatol*. 2011;54:S6.
205. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz EJ, Roberts S, et al. Similar SVR rates in IL28B CC, CT or TT prior relapser partial- or null-responder patients treated with telaprevir/peginterferon/ribavirin: retrospective analysis of the Realize study. *J Hepatol. Elsevier Ltd*; 2011;54:S6–7.
206. Sulkowski MS, Reddy R, Afdhal NH, Bisceglie AM Di, Zeuzem S, Poordad F, et al. Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naive patients who received telaprevir-based regimen in the ADVANCE and ILLUMINATE phase 3 studies. *J Hepatol*. 2011;54(Suppl 1):S195.

207. Sulkowski MS, Roberts S, Afdhal N, Andreone P, Diago M, Pol S, et al. Ribavirin dose modification in treatment-naive and previously treated patients who received telaprevir combination treatment: no impact on sustained virologic response in phase 3 studies. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(Suppl 2):S459–60.
208. Poordad F, Sulkowski M, Reddy R, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Afdhal N, et al. Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naive patients who received telaprevir-based regimen in the Advance and Illuminate phase 3 studies. *Gastroenterology*. 2011;140(Suppl 1):S898–9.
209. Puigventós F, Santos-Ramos B, Ortega A, Durán-García E. Structure and procedures of the pharmacy and therapeutic committees in Spanish hospitals. *Pharm World Sci*. 2010;32:767–75.
210. González Rivas L, Morillo Vedugo R. Boceprevir y telaprevir en pacientes mono infectados por VHC. Informe para la Guía Farmacoterapéutica. Sevilla-Huelva: Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía [Internet]. 2011. Available from: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
211. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60:392–420.
212. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63:199–236.



## ***X. ANEXOS***



## X. ANEXOS

### I. Coste de los fármacos (año 2012)

Medicamento	Principio activo	Presentación	Contenido del envase	PVL (EUR)	Descuento RDL 08/2010 (EUR)	IVA (EUR)	Coste total (EUR)	Coste unitario (EUR)
INCIVO	Telaprevir	375 mg	168	8.870,40	665,28	328,20	8.533,32	50,79
VICTRELIS	Boceprevir	200 mg	336	3.024,00	226,80	111,89	2.909,09	8,66
RIBAVIRINA	Ribavirina	200 mg	168	294,31	-	11,77	306,08	1,82
PEGASYS	Peginterferon alfa 2a	135 µg	4	638,11	47,86	23,61	613,86	153,47
PEGASYS		180 µg	4	765,71	57,43	28,33	736,61	184,15
PEGINTRON	Peginterferon alfa 2b	50 µg	1	79,76	5,98	2,95	76,73	76,73
		80 µg	1	127,53	9,56	4,72	122,69	122,69
		100 µg	1	159,52	11,96	5,90	153,46	153,46
		120 µg	1	191,43	14,36	7,08	184,15	184,15
		150 µg	1	249,78	18,73	9,24	240,29	240,29
EPREX	Epoetina Alfa	40.000 UI	1	233,83	-	9,35	243,18	243,18
		10.000 UI	6	350,74	-	14,03	364,77	60,80
ARANESP	Darbepoetina alfa	30 µg	4	202,14	-	8,09	210,23	52,56
ARANESP		40 µg	4	268,79	-	10,75	279,54	69,89
ARANESP		60 µg	4	401,93	-	16,08	418,01	104,50
ARANESP		80 µg	4	535,19	-	21,41	556,60	139,15
ARANESP		100 µg	4	668,08	-	26,72	694,80	173,70
ARANESP		150 µg	4	998,73	-	39,95	1.038,68	259,67
NEORECORMON	Epoetina Beta	10.000 UI	6	502,61	-	20,10	522,71	87,12
NEORECORMON		30.000 UI	4	1.045,77	-	41,83	1.087,60	271,90
NEUPOGEN	Filgrastim	300 µg	1	34,14	-	1,37	35,51	35,51
NEUPOGEN		480 µg	1	54,62	-	2,18	56,80	56,80

**II. Cuaderno de recogida de datos (CRD)**

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS													
Centro:													
<b>Datos del paciente:</b>													
Nº paciente:													
Edad:													
Sexo:		Mujer		Varón									
Coinfectado:		SI		NO									
Trasplantado:		SI		NO									
Genotipo		1a		1b									
<b>Tipo de paciente:</b>													
<input type="checkbox"/> Naive													
<input type="checkbox"/> Recaída													
<input type="checkbox"/> Respuesta parcial													
<input type="checkbox"/> No respuesta													
<input type="checkbox"/> Desconocida													
<b>Datos clínicos:</b>													
Grado de fibrosis:		F0		F1		F2		F3		F4		Desconocida	
Polimorfismo IL28B:				CC		CT		TT				Desconocida	
Cirrosis:		SI		NO									
Si cirrosis:		compensada		descompensada									

## DATOS TRATAMIENTO

## Fármacos:

Fecha (dd/mm/aaaa)	Medicamento:	Dosis	Pauta	Fecha fin (dd/mm/aaaa)
Inicio	Ribavirina	mg	día	
	Peginterferon alfa 2a	µg	semana	
	Peginterferon alfa 2b	µg	semana	
	Boceprevir	mg	8 h	
	Telaprevir	mg	8 h	
1ª Modificación	Ribavirina	mg	día	
	Peginterferon alfa 2a	µg	semana	
	Peginterferon alfa 2b	µg	semana	
	Boceprevir	mg	8 h	
	Telaprevir	mg	8 h	
2ª Modificación	Ribavirina	mg	día	
	Peginterferon alfa 2a	µg	semana	
	Peginterferon alfa 2b	µg	semana	
	Boceprevir	mg	8 h	
	Telaprevir	mg	8 h	
3ª Modificación	Ribavirina	mg	día	
	Peginterferon alfa 2a	µg	semana	
	Peginterferon alfa 2b	µg	semana	
	Boceprevir	mg	8 h	
	Telaprevir	mg	8 h	
4ª Modificación	Ribavirina	mg	día	
	Peginterferon alfa 2a	µg	semana	
	Peginterferon alfa 2b	µg	semana	
	Boceprevir	mg	8 h	
	Telaprevir	mg	8 h	
5ª Modificación	Ribavirina	mg	día	
	Peginterferon alfa 2a	µg	semana	
	Peginterferon alfa 2b	µg	semana	
	Boceprevir	mg	8 h	
	Telaprevir	mg	8 h	
6ª Modificación	Ribavirina	mg	día	
	Peginterferon alfa 2a	µg	semana	
	Peginterferon alfa 2b	µg	semana	
	Boceprevir	mg	8 h	
	Telaprevir	mg	8 h	
7ª Modificación	Ribavirina	mg	día	
	Peginterferon alfa 2a	µg	semana	
	Peginterferon alfa 2b	µg	semana	
	Boceprevir	mg	8 h	
	Telaprevir	mg	8 h	



**DATOS DE EFICACIA****Cargas virales plasmáticas:**

Semana	Fecha (dd/mm/aaaa)	Carga viral plasmática (UI/ml)
0		
4		
8		
12		
24		
36		
48		
POST TRATAMIENTO		

**DATOS DE SEGURIDAD** (señalar el efecto adverso que se produzca)**Anemia:**

Semana	Fecha (dd/mm/aaaa)	Hb (g/dL)	¿Requiere ajuste de dosis de Ribavirina?	¿Requiere tratamiento de soporte con factores estimulantes de eritropoyesis?
0				
4				
8				
12				
24				
36				
48				
POST TRATAMIENTO				

**Tratamiento de soporte de la anemia:**

Fecha inicio (dd/mm/aaaa)	Medicamento	Dosis	Pauta	Fecha fin (dd/mm/aaaa)
	Epoetina alfa			
	Darboepoetina alfa			
	Epoetina beta			
	Epoetina beta pegilada			
	Otras:			

**Neutropenia:**

Semana	Fecha (dd/mm/aaaa)	Recuento neutrófilos (/mm <sup>3</sup> )	¿Requiere ajuste de dosis de Peginterferon?	¿Requiere tratamiento de soporte con factores estimulantes de colonias?
0				
4				
8				
12				

24				
36				
48				
POST TRATAMIENTO				

**Tratamiento de soporte de la neutropenia:**

Fecha inicio (dd/mm/aaaa)	Medicamento	Dosis (mill. UI)	Pauta	Fecha fin (dd/mm/aaaa)
	Filgastrim			
	Otros:			

**Plaquetas:**

Semana	Fecha (dd/mm/aaaa)	Recuento plaquetas(/mm <sup>3</sup> )	¿Requiere ajuste de dosis de Peginterferon?
0			
4			
8			
12			
24			
36			
48			
POST TRATAMIENTO			

**Rash cutáneo:**

Fecha (dd/mm/aaaa)	Grado	¿Requiere interrupción del tratamiento?	Fármaco interrumpido	Fármaco reintroducido	Fecha reintroducción

**Otras reacciones adversas:**

Fecha (dd/mm/aaaa)	Reacción adversa	Fármaco de soporte	Fármaco soporte	Fármaco de soporte

### III. Aprobación CEIC.

#### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Dña. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa

#### Certifica

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor **Alberto Morell (Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa)** para que se realice el estudio postautorización de seguimiento prospectivo, con código de protocolo **MOR-TEL-2012-01**, titulado: **Estudio de la influencia de las variaciones de dosis de tratamiento con inhibidores de la proteasa en la eficacia y coste de pacientes en tratamiento de hepatitis C crónica en la práctica clínica habitual; (versión 01: 02-07-12)** y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

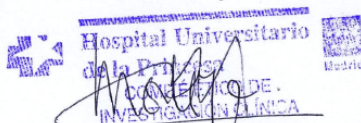
La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado del paciente como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio postautorización de seguimiento prospectivo sea realizado por la **Dra. Concepción Martínez (Servicio de Farmacia)** como investigador principal en el Hospital Universitario de La Princesa.

Lo que firmo en **Madrid** a **10 de octubre de 2012**



**Fdo: Dra. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**  
**SECRETARIA DEL C.E.I.C.**

### COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Dña. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

#### Certifica

Que el estudio postautorización de seguimiento prospectivo, cuyo promotor es **Alberto Morell (Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa)**, con código de protocolo **MOR-TEL-2012-01**, titulado: **Estudio de la influencia de las variaciones de dosis de tratamiento con inhibidores de la proteasa en la eficacia y coste de pacientes en tratamiento de hepatitis C crónica en la práctica clínica habitual; (versión 01: 02-07-12)** y cuyo investigador es la **Dra. Concepción Martínez (Servicio de Farmacia)** en el Hospital Universitario de La Princesa:

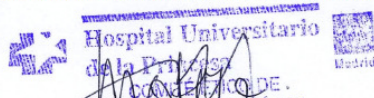
Que en la fecha de aprobación de dicho estudio la composición del CEIC era la siguiente:

- Presidente: Francisco Abad Santos (Servicio de Farmacología Clínica)  
 Vicepresidente: Rosario Ortiz de Urbina Barba (no perteneciente a profesiones sanitarias, Directora de la Fundación para la Investigación Biomédica).  
 Secretario: M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez (Especialista en Inmunología Clínica)  
 Vocales: Dolores Ochoa Mazarro (Especialista en Farmacología Clínica, Servicio de Farmacología Clínica)  
 Carmen del Arco Galán (Servicio de Urgencias)  
 Rafael Fernández Alonso (Fundación para la Investigación Biomédica)  
 Jesús González Cajal (Servicio de Psiquiatría; miembro del Comité Asistencial de Ética)  
 Andrés López Romero (Médico de Atención Primaria, Subdirector Médico de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2)  
 Elena Martín Pérez (Servicio de Cirugía General y Digestiva)  
 Concepción Martínez Nieto (Farmacéutica, especialista en Farmacia Hospitalaria)  
 Raquel Nuñez Álvarez (no perteneciente a profesiones sanitarias)  
 Igor Pinedo García (licenciado en Derecho, no perteneciente al Hospital)  
 Enrique Alday Muñoz (Servicio de Anestesia y Reanimación)  
 Jesús Álvarez Duque (Farmacéutico, Atención Primaria, Área 2)  
 Eduardo Sánchez Sánchez (Subdirector Médico)  
 Tania Tineo Drove (Servicio de Enfermería)  
 Licinio Medina Moreno (Jefe Servicio Económico-Financiero)  
 Alberto Sebastián Palomino (Director de Continuidad Asistencial)  
 Enrique Alday Muñoz (Servicio de Anestesia y Reanimación)

Que durante la evaluación de este estudio no estuvo presente Concepción Martínez Nieto (investigador principal) y existía quorum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que este CEIC ha sido acreditado por el Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (resolución de renovación de acreditación de fecha 19-07-10).

Lo que firmo en Madrid a 10 de octubre de 2012



**Fdo: Dra. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**  
**SECRETARIA DEL C.E.I.C.**

#### **IV. Hoja de información al paciente.**

##### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LAS VARIACIONES DE DOSIS DE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA, EN LA EFICACIA Y COSTE DE PACIENTES EN TRATAMIENTO DE HEPATITIS C CRÓNICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

##### **INTRODUCCIÓN**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio observacional (recogida de datos) en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración de Helsinki, las normas de buenas prácticas en epidemiología y según la reglamentación española vigente (orden SAS/3470/2009).

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y decidir si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

##### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

##### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

El tratamiento actual de la infección para el virus de la hepatitis C (VHC), con la incorporación de fármacos inhibidores de la proteasa como boceprevir y telaprevir a finales del año 2011, supone un cambio esperanzador en el tratamiento de la hepatitis crónica que puede permitir alcanzar mayores tasas de curación. Sin embargo, la triple terapia puede asociarse a ciertos efectos indeseables, que en algunos casos obliga a la disminución de dosis o incluso a la suspensión del tratamiento.

El objetivo del estudio es estudiar la influencia de estas variaciones de dosis en la eficacia y coste de la terapia triple para el tratamiento del VHC.

Es usted candidato a este estudio porque está recibiendo tratamiento con inhibidores de la proteasa para su enfermedad.

Para el estudio, se recogerán sus datos referentes al tratamiento. Estos datos están en su historia clínica y usted no tendrá que realizarse ninguna prueba fuera de la práctica clínica, ni extraordinaria.

Versión 1, de 29 de agosto de 2012

Página 1 de 3

**BENEFICIOS Y RIESGOS POTENCIALES DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.**

No hay ningún beneficio ni ningún riesgo derivado de su participación en el estudio, ya que se trata de una recolección de datos que ya están en su historia clínica. Pero en el futuro tanto usted como otros pacientes podrán llegar a beneficiarse de los resultados de este estudio.

**CONFIDENCIALIDAD**

La información resultante de este estudio será remitida al Promotor con un sistema de códigos que preservará su identidad, ajustándose a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, de acuerdo con la cual usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, dirigiéndose al farmacéutico del estudio.

En ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, etc.

El acceso a su información personal quedará restringido al farmacéutico del estudio, al personal autorizado por el promotor, al Comité Ético de Investigación Clínica o las Autoridades Sanitarias correspondientes, de manera que puedan comprobar los datos. Su identidad seguirá siendo confidencial en el caso de que se llegue a publicar algún resultado del estudio.

**COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

Le informamos que no recibirá ninguna remuneración económica por la participación en el estudio.

**OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Cualquier nueva información que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, si bien los responsables del estudio podrán seguir utilizando la información recogida sobre usted hasta ese momento, a no ser que usted se oponga expresamente.

Versión 1, de 29 de agosto de 2012

Página 2 de 3

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

**ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LAS VARIACIONES DE DOSIS DE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA, EN LA EFICACIA Y COSTE DE PACIENTES EN TRATAMIENTO DE HEPATITIS C CRÓNICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL**

Yo,.....  
(nombre y apellidos del paciente)

Por la presente declaro que me han sido explicados los objetivos, las características y el motivo del estudio, por el farmacéutico.....

Por favor marque las siguientes casillas si está de acuerdo con su contenido:

- He podido preguntar, acerca del estudio, todas las dudas que he tenido. Además, se me ha proporcionado información por escrito y he tenido tiempo suficiente para tomar mi decisión.
- Estoy de acuerdo en participar en el estudio y sé que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos futuros.
- Consiento que los investigadores del estudio tengan acceso a mis datos médicos, que serán absolutamente confidenciales. Estos datos podrán ser incluidos, de forma anónima, en las publicación que se deriven del estudio.

\_\_\_\_\_  
(firma del participante y fecha)

\_\_\_\_\_  
(firma del investigador y fecha)

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente.

Versión 1, de 29 de agosto de 2012

Página 3 de 3

## V. Aprobación exención de CI por el CEIC.



Hospital Universitario  
de La Princesa



### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

#### Certifica

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor **Alberto Morell (Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa)** para que se realice la utilización de los datos de los pacientes de sus historias clínicas sin solicitarle el Consentimiento Informado en el caso de que hayan acabado el tratamiento y no sea posible su obtención. En el caso de los pacientes que sigan acudiendo al Servicio de Farmacia a retirar la medicación, se les pedirá el consentimiento informado tal y como está descrito en el protocolo del estudio postautorización de seguimiento prospectivo, con código de protocolo **MOR-TEL-2012-01**, titulado: **Estudio de la influencia de las variaciones de dosis de tratamiento con inhibidores de la proteasa en la eficacia y coste de pacientes en tratamiento de hepatitis C crónica en la práctica clínica habitual; (versión 01: 02-07-12)** y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado del paciente como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio postautorización de seguimiento prospectivo sea realizado por la **Dra. Concepción Martínez (Servicio de Farmacia)** como investigador principal en el Hospital Universitario de La Princesa.

Lo que firmo en **Madrid** a **25 de abril de 2013**

Fdo: **Dra. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**  
**SECRETARIA DEL C.E.I.C.**

CEIC Hospital Universitario La Princesa C/ Diego de León 62, MADRID (28006) Tel.: 91 520 24 76/Fax: 91 520 25 60

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**Dña. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

**Certifica**

Que el estudio postautorización de seguimiento prospectivo, cuyo promotor es **Alberto Morell (Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa)**, con código de protocolo **MOR-TEL-2012-01**, de **utilización de los datos de los pacientes de sus historias clínicas sin solicitarle el Consentimiento Informado en el caso de que hayan acabado el tratamiento y no sea posible su obtención y en el caso de los pacientes que sigan acudiendo al Servicio de Farmacia a retirar la medicación, se les pedirá el consentimiento informado tal y como está descrito en el protocolo, titulado: Estudio de la influencia de las variaciones de dosis de tratamiento con inhibidores de la proteasa en la eficacia y coste de pacientes en tratamiento de hepatitis C crónica en la práctica clínica habitual; (versión 01: 02-07-12)** y cuyo investigador es la **Dra. Concepción Martínez (Servicio de Farmacia)** en el Hospital Universitario de La Princesa:

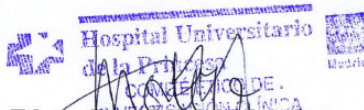
Que en la fecha de aprobación de dicho estudio la composición del CEIC era la siguiente:

- Presidente: Francisco Abad Santos (Servicio de Farmacología Clínica)  
 Vicepresidente: Rosario Ortiz de Urbina Barba (no perteneciente a profesiones sanitarias, Directora de la Fundación para la Investigación Biomédica).  
 Secretario: M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez (Especialista en Inmunología Clínica)  
 Vocales: Dolores Ochoa Mazarro (Especialista en Farmacología Clínica, Servicio de Farmacología Clínica)  
 Carmen del Arco Galán (Servicio de Urgencias)  
 Rafael Fernández Alonso (Fundación para la Investigación Biomédica)  
 Jesús González Cajal (Servicio de Psiquiatría; miembro del Comité Asistencial de Ética)  
 Andrés López Romero (Médico de Atención Primaria, Subdirector Médico de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2)  
 Elena Martín Pérez (Servicio de Cirugía General y Digestiva)  
 Concepción Martínez Nieto (Farmacéutica, especialista en Farmacia Hospitalaria)  
 Raquel Nuñez Álvarez (no perteneciente a profesiones sanitarias)  
 Igor Pinedo García (licenciado en Derecho, no perteneciente al Hospital)  
 Enrique Alday Muñoz (Servicio de Anestesia y Reanimación)  
 Jesús Álvarez Duque (Farmacéutico, Atención Primaria, Área 2)  
 Eduardo Sánchez Sánchez (Subdirector Médico)  
 Tania Tineo Drove (Servicio de Enfermería)  
 Licinio Medina Moreno (Jefe Servicio Económico-Financiero)  
 Alberto Sebastián Palomino (Director de Continuidad Asistencial)  
 Enrique Alday Muñoz (Servicio de Anestesia y Reanimación)

Que durante la evaluación de este estudio no estuvo presente Concepción Martínez Nieto (investigador principal) y existía quorum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que este CEIC ha sido acreditado por el Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (resolución de renovación de acreditación de fecha 19-07-10).

Lo que firmo en Madrid a 25 de abril de 2013



**Fdo: Dra. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**  
**SECRETARIA DEL C.E.I.C.**



## ***XI. PUBLICACIONES***



## **XI. PUBLICACIONES**

### **A. *Publicaciones en revistas***

- Pérez Abánades M, Martínez Nieto C. Manejo de la hepatitis crónica C genotipo 1. Actualidad en farmacología y terapéutica. 2014;12(1)14-18.

### **B. *Comunicaciones a congresos***

- Pérez Abánades M, Martínez Nieto C, Giménez Manzorro A, Rojo Sanchís AM, Labrador Andújar N, Morell Baladrón A. Efectividad de inhibidores de la proteasa en el tratamiento de la hepatitis crónica C. Formato póster. En 59 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2014, Valladolid.
- Pérez Abánades, M; Martínez Nieto, C; Giménez Manzorro, A; Pintor Recuenco, R; Rojo Sanchís, A.M; Martínez Sesmero, J.M; Labrador Andújar, N. Estudio de la eficacia y coste de los inhibidores de la proteasa en paciente con hepatitis crónica C en la práctica clínica habitual. Formato póster. En II Simposio Nacional Proyecto 12, 2014, Barcelona.
- Martínez Nieto C, Pérez Abánades M. Influencia de las variaciones de dosis en los tratamientos con inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis c en las tasas de eficacia: Estudio en la práctica clínica habitual. Formato póster. En I Simposio Nacional Proyecto 12, 2013, Valencia.
- Martínez Nieto C, Pérez Abánades M. Coste-efectividad en la práctica clínica habitual del tratamiento con inhibidores de la proteasa en pacientes con hepatitis crónica C. Formato póster. En I Simposio Nacional Proyecto 12, 2013, Valencia.

- Pérez Abánades M, Martínez Nieto C, Ramírez Herráiz E, Alañón Plaza E, Debén Tíscar E, Morell Baladrón A. Toxicidad hematológica de telaprevir y boceprevir en el tratamiento de la hepatitis crónica C, en la práctica clínica habitual. Formato póster. En 58 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2013, Málaga.
- Martínez Nieto C, Pérez Abánades M, Ibáñez Zurriaga A, Ruiz Gómez A, Gallego Aranda T, Morell Baladrón A. Eficacia de inhibidores de la proteasa en el tratamiento de la hepatitis crónica C, en la práctica clínica habitual. Formato póster. En 58 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2013, Málaga.
- Pérez Abánades M, Martínez Nieto C, Alañón Plaza E, Aranguren Oyarzábal A, Debén Tíscar E, Ramírez Herráiz E, Gallego Aranda T, Ibáñez Zurriaga A, Morell Baladrón, A. Protease inhibitors: new drugs for treatment of Chronic Hepatitis C. Formato póster. In 18th Congress of the European Association of Hospital Pharmacist, 2013, Paris.

