



**CONCORDANCIA DEL TRATAMIENTO EN
VIDA REAL CON LAS RECOMENDACIONES
DE FICHA TÉCNICA Y GUÍAS DE PRÁCTICA
CLÍNICA EN PACIENTES CON HEPATITIS
CRÓNICA POR VIRUS C TRATADOS CON
ANTIVIRALES DIRECTOS**

TESIS DOCTORAL

M^a Belén Ruiz Antorán

Madrid, 2017



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



CONCORDANCIA DEL TRATAMIENTO EN VIDA REAL CON LAS
RECOMENDACIONES DE FICHA TECNICA Y GUIAS DE PRACTICA
CLÍNICA EN PACIENTES MONOINFECTADOS CON HEPATITIS
CRÓNICA POR VIRUS C TRATADOS CON ANTIVIRALES DIRECTOS

TESIS DOCTORAL presentada por D^a. M^a Belén Ruiz Antorán, para optar al grado de
Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid.

DIRECTORES: Prof. Dr. D. José Luis Calleja Panero

Prof. Dra Dña. Cristina Avendaño Solá

Madrid, 2017

A Manuel, Alba y Julia

"Si tuviera dos o tres más vidas, haría lo mismo una y mil veces, que con creces me dieron de más, mucho más de lo que uno merece" (E.B.)

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al Profesor José Luis Calleja por la confianza que ha depositado en mí, por su generosidad y el estímulo constante que me ha impulsado al desarrollo de este y de muchos proyectos.

A la Dra. Cristina Avendaño Solá, por su sabiduría, por darme la oportunidad de emprender esta aventura con ella, por nuestros desvelos y sin sabores, por enseñarme todo lo que se, mi gratitud, mi admiración y mi amistad.

A mis compañeros y amigos que compartís el día a día en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

A Arancha por su amistad de tantos años y por su apoyo incondicional.

A Isabel, por su estímulo constante, por nuestras escapadas a París, por saberme escuchar.

A mi amiga África, por trasmitirme su ilusión, su inconformismo y por darme tanto cariño.

A mi familia, a mis abuelos que ya no están y me quisieron tanto, a mi tía Elisa que me llevo de la mano al Servicio de Digestivo del Hospital Lozano Blesa de Zaragoza, donde vi mis primeros pacientes hace ya muchos años. A mi tía Carmen por su bondad y alegría.

A mis hermanos, Chus y Sergio, por compartir una infancia feliz, por todos los bellos momentos que hemos pasado juntos, por ser como son, por estar siempre.

A Cesar, por su paciencia y comprensión, por sus ánimos, por acompañarme en este viaje.

A mis padres, a quienes les debo todo lo que soy... por su esfuerzo, su humildad y generosidad.

... porque gracias a todos vosotros ha sido posible hacer este trabajo

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	13
1.1 DESARROLLO DE LOS FARMACOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS C.	15
1.1.1 <i>Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC)</i>	15
1.1.2 <i>Enfermedad hepática por el VHC</i>	18
1.1.3.1 Hepatitis aguda.	20
1.1.3.2 Hepatitis Crónica	21
1.1.3 <i>Estructura y características moleculares del VHC</i>	24
1.1.4 <i>Tratamiento</i>	31
1.1.4.1 <i>Objetivos del tratamiento</i>	31
1.1.4.2 <i>Fármacos antivirales empleados</i>	33
1.1.4.3 <i>Definiciones de respuesta y seguimiento</i>	35
1.1.4.4 <i>Factores predictivos de respuesta al tratamiento</i>	36
1.1.4.5 <i>Aspectos actuales y perspectivas de futuro del tratamiento de la hepatitis C...</i>	38
1.1.5 <i>Desarrollo y criterios de autorización de los fármacos antivirales de acción directa</i>	39
1.1.6 <i>La ficha técnica</i>	41
1.2. DOCUMENTOS PARA LA PRÁCTICA ASISTENCIAL: USO EN PRÁCTICA CLÍNICA.	46
1.2.1 <i>Recomendaciones y Guías de práctica clínica</i>	46
1.2.2 <i>Recomendaciones y Guías para el manejo de la infección por virus C</i>	50
1.2.3 <i>Necesidad de datos de vida real</i>	52
JUSTIFICACIÓN	55
OBJETIVOS	61
OBJETIVOS	61
4.1 <i>DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO</i>	67
4.2 <i>DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN: CRITERIOS DE SELECCIÓN</i>	68
4.3 <i>PERIODO DE OBSERVACIÓN</i>	68
4.4 <i>DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO Y DEFINICIÓN DE LA EXPOSICIÓN</i>	68
4.5 <i>VARIABLES DEL ESTUDIO E INSTRUMENTOS DE MEDIDA. DESCRIPCIÓN DE LAS MEDICIONES</i>	69
4.5.1 <i>Características demográficas y basales</i>	69
4.5.2 <i>Variables relacionadas con el tratamiento</i>	70
4.5.3 <i>Variables relacionadas con la efectividad</i>	71

4.5.4	<i>Variables relacionadas con la seguridad</i>	71
4.5.5	<i>Variables relacionadas con la eficiencia (coste)</i>	73
4.6	EVALUACIÓN DE LA CONCORDANCIA CON LA FICHA TÉCNICA Y GUÍAS AEEH/EASL	76
4.6.1	<i>Evaluación de la concordancia con la Ficha técnica</i>	76
4.6.2	<i>Evaluación de la adherencia a la Guías de manejo de la Hepatitis C</i>	78
4.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	81
4.7.1	<i>Análisis descriptivo</i>	81
4.7.2	<i>Análisis inferencial</i>	82
4.7.3	<i>Análisis de las variables</i>	83
4.7.3.1	<i>Datos demográficos y características basales</i>	83
4.7.3.2	<i>Análisis de la concordancia y su impacto sobre la efectividad, seguridad y eficiencia</i>	83
4.7.3.3	<i>Análisis de la efectividad y seguridad</i>	84
4.8	CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES.....	85
5.1	EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y LA SEGURIDAD	92
5.1.1	<i>Evaluación de la efectividad y seguridad de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes mono infectados por VHC genotipo 1</i>	92
5.1.2	<i>Evaluación de la efectividad y seguridad de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir en pacientes mono infectados por VHC genotipo 1</i>	100
5.1.3	<i>Evaluación de la efectividad y seguridad de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes mono infectados por VHC genotipo 4</i>	108
5.1.4	<i>Evaluación de la efectividad y seguridad de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en pacientes mono infectados por VHC genotipo 4</i>	113
5.2	EVALUACIÓN DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA PRESCRIPCIÓN: DIFERENCIAS ENTRE LAS POBLACIONES INCLUIDAS.....	118
5.2.1	<i>Factores relacionados con la prescripción en la cohorte Genotipo 1</i>	118
5.2.2	<i>Factores relacionados con la prescripción en la cohorte Genotipo 4</i>	120
5.3	EVALUACIÓN DE LA CONCORDANCIA DE LA PRÁCTICA CLÍNICA CON LA FICHA TÉCNICA Y LAS GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	121
5.3.1	<i>La Ficha Técnica</i>	121
5.3.2	<i>Recomendaciones y Guías de Práctica Clínica</i>	123
5.3.2.1	<i>Adherencia a la Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C</i>	123
5.3.2.2	<i>Adherencia a las Recomendaciones de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL</i>	126
5.4	IMPACTO DE LA NO CONCORDANCIA SOBRE LA EFECTIVIDAD.....	129
5.4.1	<i>Ficha Técnica</i>	129
5.4.2	<i>Recomendaciones y Guías de Práctica Clínica</i>	130

5.5 IMPACTO DE LA NO CONCORDANCIA SOBRE LA SEGURIDAD	134
5.5.1 <i>Ficha Técnica</i>	134
5.5.2 <i>Recomendaciones y Guías de Práctica Clínica</i>	135
5.6 IMPACTO ECONÓMICO DE LA NO CONCORDANCIA/NO ADHERENCIA	136
DISCUSIÓN	139
CONCLUSIONES	139
BIBLIOGRAFIA.....	139
ANEXOS.....	139

ANEXO 1. Listado de Centros y Servicios participantes.

ANEXO 2. Aportaciones científicas derivadas de este estudio: Publicaciones.

ANEXO 3. Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica.

ANEXO 4. Resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico epidemiológico
Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia estimada de la infección por el VHC en las diferentes regiones mundiales.	15
Tabla 2. Prevalencia en España de marcadores serológicos.	17
Tabla 3. Antivirales de acción directa autorizados en España (última revisión marzo 2017).....	34
Tabla 4. Antivirales de acción directa actualmente en desarrollo.	38
Tabla 5. Características básicas de las GPC.	49
Tabla 6. Diferencia entre el uso de fármacos en el ensayo clínico controlado y la práctica clínica habitual.	53
Tabla 7. Principios activos (Nombre comercial y posología).	69
Tabla 8. Coste de los fármacos de los tratamientos antivirales.	75
Tabla 9. Coste total tratamiento (según duración establecida).	75
Tabla 10. Documento del III Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C.....	79
Tabla 11. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016.....	80
Tabla 12. Características basales.	89
Tabla 13. Distribución de la población según genotipo y subtipo, presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo y carga viral basal.	91
Tabla 14. Características basales: Cohorte Genotipo 1 ledipasvir/sofosbuvir.	93
Tabla 15. RVS12 y uso de RBV en relación con el grado de fibrosis y la duración del tratamiento.	97
Tabla 16. Motivos de fallo del tratamiento.	97
Tabla 17. Frecuencia de Eventos Adversos Graves ledipasvir/sofosbuvir Genotipo 1.	98
Tabla 18. Características basales: Cohorte Genotipo 1 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir	100
Tabla 19. RVS12 y uso de RBV en relación con el grado de fibrosis y la duración del tratamiento.	104
Tabla 20. Motivo de fallo del tratamiento.....	104
Tabla 21. Frecuencia de Eventos Adversos Graves ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir Genotipo 1.....	105
Tabla 22. Características basales: Cohorte Genotipo 4 ledipasvir/sofosbuvir.	108
Tabla 23. RVS12 y uso de RBV en relación con el grado de fibrosis y la duración del tratamiento.	112
Tabla 24. Características basales: Cohorte Genotipo 4 Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.....	114
Tabla 25. RVS12 y uso de RBV en relación con el grado de fibrosis y la duración del tratamiento.	117
Tabla 26. Diferencias en las características basales de ambas cohortes (GENOTIPO 1)	119
Tabla 27. Diferencias en las características basales de ambas cohortes (GENOTIPO 4)	120
Tabla 28. Concordancia FT en relación a genotipo (subtipo) y presencia o ausencia de cirrosis.	122

Tabla 29. Causas de NO concordancia a FT en relación a genotipo (subtipo) y presencia o ausencia de cirrosis.	123
Tabla 30. Adherencia a la Guía AEEH/SEIMC en relación a genotipo (subtipo), presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo, y carga viral basal.	125
Tabla 31. Causas de NO adherencia a la Guía AEEH/SEIMC en relación a genotipo (subtipo), presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo, y carga viral basal.	126
Tabla 32. Adherencia a las Recomendaciones de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL en relación a genotipo (subtipo), presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo, y carga viral basal.	128
Tabla 33. Causas de NO adherencia a las Recomendaciones de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL en relación a genotipo (subtipo), presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo, y carga viral basal.	129
Tabla 34. Recomendaciones pacientes no cirróticos Genotipo 1a/4.	133
Tabla 35. RVS12 pacientes GENOTIPO 1a, no cirróticos con/sin RBV.	134
Tabla 36. RVS12 pacientes GENOTIPO 4, no cirróticos con/sin RBV.	134
Tabla 37. Factores confusores relacionados con el Impacto de la no concordancia FT sobre la seguridad.	135
Tabla 38. Factores confusores relacionados con el Impacto de la no adherencia a la Guía AEEH/SEIMC sobre la seguridad.	135
Tabla 39. Factores confusores relacionados con el Impacto de la no adherencia a la Guía EASL sobre la seguridad.	136
Tabla 40. Análisis del coste en pacientes concordantes vs no concordantes.	138
Tabla 41. Análisis del coste categorizado por las causas de no adherencia.	138

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estimación de la evolución de la infección por VHC en España.....	16
Figura 2. Evolución de la carga de la enfermedad por Hepatitis C en España.....	18
Figura 3. Historia natural de la hepatitis C.	19
Figura 4. Esquema de la organización genómica del VHC y las proteínas virales.....	27
Figura 5. Ciclo celular del VHC.....	29
Figura 6. Distribución global de los genotipos VHC.....	31
Figura 7. Dianas terapéuticas para el desarrollo de agentes antivirales de acción directa.....	34
Figura 8. Esquema de las claves de éxito en la importancia de desarrollar sistemas de información e indicadores para asegurar resultados en salud.....	59
Figura 9. Ecuación CKD-EPI.....	72
Figura 10. Condiciones de financiación de los Antivirales de Acción Directa.....	74
Figura 11. Posología y forma de administración Harvoni®.....	76
Figura 12. Posología y forma de administración Viekirax®.....	77
Figura 13. Posología y forma de administración Exviera®.....	77
Figura 14. Genotipo y grado de fibrosis.....	91
Figura 15. Eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en diferentes puntos temporales durante y después del tratamiento. Cohorte Genotipo 1.....	94
Figura 16. Eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en relación con el genotipo y presencia o no de fibrosis.....	95
Figura 17. Eficacia de ledipasvir/sofosbuvir (RVS12) en relación con el uso de ribavirina y presencia o no de fibrosis.....	96
Figura 18. Eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir en diferentes puntos temporales durante y después del tratamiento.....	101
Figura 19. Eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir en relación con el genotipo y presencia o no de fibrosis.....	102
Figura 20. Eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir (RVS12) en relación con el uso de ribavirina y presencia o no de fibrosis.....	103
Figura 21. Eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en diferentes puntos temporales durante y después del tratamiento. Genotipo 4.....	110
Figura 22. Eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en relación con la presencia o no de fibrosis. Genotipo 4.....	111
Figura 23. Eficacia de ledipasvir/sofosbuvir (RVS12) en relación con el uso de ribavirina y presencia o no de fibrosis.....	112
Figura 24. Eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en diferentes puntos temporales durante y después del tratamiento. Genotipo 4.....	115

Figura 25. Eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en relación con la presencia o no de fibrosis. Genotipo 4.....	116
Figura 26. Eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (RVS12) en relación con el uso de ribavirina y presencia o no de fibrosis.....	117
Figura 27. Concordancia FT. Causas de NO concordancia.....	122
Figura 28. Adherencia a la Guía AEEH/SEIMC. Causas de NO adherencia.....	124
Figura 29. Adherencia a la Recomendaciones de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL. Causas de NO adherencia.....	127
Figura 30. RVS12 en pacientes concordantes vs no concordantes agrupados por categoría específica de no concordancia (ficha técnica).....	130
Figura 31. RVS12 en pacientes concordantes vs no concordantes agrupados por categoría específica de no concordancia (Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C).	131
Figura 32. RVS12 en pacientes concordantes vs no concordantes agrupados por categoría específica de no concordancia (Recomendaciones Europeas de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL).	132
Figura 33. Coste global concordantes vs no concordantes (FT, Guía AEH/SEIMC y Recomendaciones Europeas de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL).	137

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADNc: ADN complementario

AEMPs: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

EMA: Agencia Europea del Medicamento

ALT: Alanina aminotransferasa

AntiH2: Antihistaminico H2

AAD: Antivirales de acción directa

ARFP: Alternate reading frame protein

ARN: ácido ribonucleico,

AEEH: Asociación Española para el Estudio del Hígado

AST: Aspartato aminotransferasa

CCAA: Comunidad Autónoma

CIMA: Centro de Información on line de Medicamentos de la AEMPS

CIBERehd: Centro de Investigación para el Estudio del Hígado y las Enfermedades Digestivas en España

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

GRADE: Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation

CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano

CV: Carga viral

DE: Desviación estándar

DSV: Dasabuvir

EEUU: Estados Unidos

EGFR: Epidermal growth factor receptor

BCLC: Barcelona clinic liver cancer

FDA: Food and Drug Administration

g: Gramos

g/dL: Gramos/decilitro

g/L: Gramos/litro

GPC: Guía de práctica clínica

HDA: Hemorragia digestiva alta

HCC: Hepatocarcinoma

HLA: Human leukocyte antigen

I+D+I_ Investigación+Desarrollo+Innovación

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

IL-10: Interleukina 10

Indice MELD: Model for End-Stage Liver Disease

IDSA: InfectiousDiseasesSociety of America

INR: International Normalized Ratio

IFN: Interferon

ISPOR: International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research

IVA: Impuesto sobre el valor añadido
kPa: Kilopascales
FT: Ficha técnica
LDV/SOF: Ledipasvir/sofosbuvor
LOPD: Ley Orgánica de Protección de Datos
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
MELD: Model for End-stage Liver Disease
mg/dL: Miligramo/decilitro
OBV/PTV/rtv/: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
OMS: Organización Mundial de la Salud
ORF: Open Reading frame
OR: Odds Ratio
PVL: Precio de venta de laboratorio
RBV: Ribavirina
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
SAEs: Reacciones adversas graves
RWE: Real World Evidence
LDLR: Receptor de LDL
ISDR: Interferón sensitivy determining región
RFT: Respuesta al final del tratamiento
RVS4: Respuesta la semana 4 posttratamiento
RVR: Respuesta virológica rápida
RVS12: Respuesta viral sostenida en la semana 12 posttratamiento
SFTP: Servidor remoto seguro
SNS: Sistema Nacional de Salud
AASLD: Sociedad Americana de Enfermedades Hepáticas
IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas
SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
EASL: Sociedad Europea para el Estudio del Hígado
TACE: Quimioembolización arterial transcatéter
TGF- β 1: Transforming growth factor beta
UI/L: Unidades Internacionales/litro
UI/mL: Unidades Internacionales/mililitro
UE: Unión Europea
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
VHB: Virus de la hepatitis B
VHC: Virus de la hepatitis B
VLDL: Very low-density lipoprotein
2D: Regimen que contiene ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
3D: Regimen que contiene ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y Dasabuvir



RESUMEN



RESUMEN

La autorización de medicamentos se basa en la demostración de un perfil beneficio/riesgo favorable determinado por la generación de datos sobre eficacia y seguridad en los ensayos clínicos llevados a cabo durante el desarrollo clínico.

A diferencia de los ensayos clínicos, los datos de vida real reflejan el uso de los medicamentos en práctica clínica, así se obtiene información de la atención real que reciben los pacientes y así es posible evaluar, de forma más precisa, los beneficios que en la población puede aportar un nuevo fármaco. Obtener datos sobre la eficacia y la seguridad de un medicamento en el paciente real, sin los límites que marcan los criterios de inclusión o exclusión de un ensayo clínico, para conocer cuál es su efectividad resulta a día de hoy muy relevante.

La hepatitis C supone un problema de salud mundial dado el número de pacientes infectados y su morbi-mortalidad asociada que conlleva un importante consumo de recursos. El tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica ha experimentado un cambio trascendental como consecuencia de la autorización en un corto periodo de tiempo, de los nuevos antivirales orales de acción directa contra el VHC (AAD).

Existe un amplio consenso acerca de los beneficios de la aplicación de Guías de Práctica Clínica (GPC) en la atención de pacientes. Las GPC hacen más homogéneos los procedimientos y disminuyen la variabilidad en el manejo de los pacientes. En este sentido, parece importante documentar el nivel de adherencia a las GPC, ya que con su aplicación se brinda una mejor atención y permitiría ahorrar recursos. En paralelo una baja adherencia a las Guías o recomendaciones de manejo de la hepatitis permitiría implementar sistemas enfocados a mejorar el cumplimiento con el objetivo de aumentar la calidad de la atención al paciente.

Este estudio plantea como objetivo principal la evaluación del grado de adherencia de la práctica clínica real a las condiciones de uso establecidas en las fichas técnicas de dos regímenes de tratamiento antiviral (OBV/PTV, OBV/PTV/rtv/DSV y LDV/SOF), a las recomendaciones de tratamiento de la Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C y a las recomendaciones de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL. Existen publicados numerosos estudios en diferentes áreas clínicas que cuantifican el uso fuera de ficha técnica, entorno al 20% (en población adulta). La evaluación del uso de los nuevos antivirales directos de acuerdo a las recomendaciones de FT no ha sido establecida de forma directa, probablemente porque son fármacos de reciente comercialización. Nuestro estudio es el primer estudio que plantea este objetivo de forma primaria, sus resultados podrían poner de manifiesto ciertas discrepancias en relación al uso

fuera de indicación, ya que como es bien conocido la FT ofrece ciertas limitaciones relacionadas con la actualización de las mismas.

OBJETIVOS

- Evaluar el grado de adherencia en práctica real a las condiciones de uso establecidas en las fichas técnicas de los AAD (Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y Dasabuvir o ledipasvir/sofosbuvir,) y a las recomendaciones de tratamiento de la Guía AEEH/SEIMC y Guías EASL así como su impacto sobre la efectividad, seguridad y eficiencia del tratamiento.
- Describir las características de la población tratada con Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y Dasabuvir o ledipasvir/sofosbuvir, así como la efectividad y seguridad de estos fármacos en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C genotipo 1 y 4.

MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo de pacientes tratados en práctica clínica.

Se trata de un estudio multicéntrico en el que participaron 41 centros hospitalarios españoles. El estudio se realizó en las condiciones asistenciales reales, en el ámbito de los Servicios de Digestivo implicados. Los pacientes incluidos en el estudio se seleccionaron de forma retrospectiva a partir Hepa-C, un del registro de pacientes con infección crónica por VHC promovido por la Asociación para el Estudio del Hígado (AEEH) y la Red Biomédica Centro de Investigación para el Estudio del Hígado y las Enfermedades Digestivas en España (CIBERehd).

Posteriormente se contactó con cada uno de los hospitales participantes para completar la información y variables necesarias de este estudio.

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento antiviral de acuerdo con la práctica clínica. La decisión de tratar y la elección del tratamiento, incluida la duración prevista del tratamiento y el uso o no de la RBV concomitante, quedó totalmente a discreción del médico, en base a las características clínicas de cada paciente individualmente y siempre de acuerdo con su práctica clínica establecida.

La variable principal fue el grado de adherencia que se estableció en base al genotipo, la presencia de cirrosis, la respuesta al tto previo y la carga viral basal.

La efectividad se evaluó con la tasa de respuesta viral sostenida en semana 12 (RVSS12) y la seguridad con el porcentaje de efectos adversos graves notificados directamente por los prescriptores.

RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 3.577 pacientes infectados por VHC., el 56,5% varones. La media de edad de la población estudiada fue de $59 \pm 11,10$ años y el rango de 18 a 90 años. De estos,

1.888 pacientes (52,8%) recibieron la combinación de ledipasvir/sofosbuvir y 1.689 (47,2%) el régimen 2D o 3D. El 49,8% recibió RBV. En relación con la duración del tratamiento el 82,6% de los pacientes recibieron tratamiento 12 semanas, un 14,7% 24 semanas y un 2,7% 8 semanas.

En el estudio se han incluido 3.325 pacientes genotipo 1. Esta cohorte representa una de las mayores cohortes de práctica clínica analizadas hasta el momento.

En nuestro estudio los dos regímenes terapéuticos analizados, OMV/PTV/r + DSV y LDV/SOF alcanzaron tasas de RVS12 altas, 96,8% y 95,8% respectivamente. Estos resultados son similares a los observados en los ensayos clínicos publicados a pesar de que en nuestro estudio el porcentaje de pacientes cirróticos (52%) y de pacientes no respondedores a tratamientos previos (45%) es mayor que en los ensayos clínicos que se realizaron durante el desarrollo de los fármacos a estudio.

Los factores relacionados con la no respuesta virológica se relacionaron con el deterioro de la función hepática (niveles basales de albúmina). Estos datos apoyan la necesidad de tratamiento en los estadios más temprano de la enfermedad.

La seguridad y tolerabilidad, con ambos regímenes fue buena. En general, los porcentajes de SAEs (5,5% y 5,4%) observados fueron similares a los reportados en los ensayos clínicos pivotales. Los factores relacionados con la aparición de SAEs fueron similares con ambos tratamientos y, como se esperaba relacionados con enfermedad y disfunción hepática más avanzada.

En la cohorte de pacientes infectados por el virus C genotipo 4, se incluyeron 252 pacientes. Los regímenes basados en OMV/PTVr y LDV/SOF de alcanzan tasas altas de RVS12, 96,2% y 95,4% respectivamente. Estos resultados son comparables con los resultados de los ensayos clínicos. Los resultados tanto en cirróticos como en pacientes no cirróticos son superponibles. En práctica clínica los perfiles de seguridad de ambos regímenes fueron buenos y comparables a los observados para otros genotipos del VHC.

Del total de pacientes analizados, 2.519 (70,4%) fueron tratados de forma concordante con las fichas técnicas de los fármacos a estudio. Entre los no concordantes (1.058 pacientes), la causa de falta de concordancia con la FT más frecuente fue la asociación de RBV en 714 pacientes (67,5% de las prescripciones no concordantes). En el análisis por subgrupos en relación con los factores identificados como más relevantes para los fármacos a estudio, genotipo y subtipo y presencia o ausencia de cirrosis, destaca el porcentaje de no concordantes en el grupo de pacientes infectados por el genotipo 1b (33,7%) y en pacientes cirróticos (42,4%).

Del total de pacientes analizados, 1.720 (48,1%) recibieron tratamiento de acuerdo a las recomendaciones de la Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Entre los no adherentes a la Guía AEEH/SEIMC (1.857 pacientes), la causa de falta de adherencia más frecuente fue la asociación de RBV cuando no estaba recomendada en 1.043 pacientes (56,2% de las prescripciones no adherentes), seguido de la duración de tratamiento mayor a la recomendada (617 pacientes, 33,2%) y la ausencia de ribavirina en 83 pacientes.

Del total de pacientes analizados, 1.758 (49,1%) recibieron tratamiento de acuerdo a las Recomendaciones Europeas de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL. Entre los no adherentes a las Recomendaciones de la EASL (1.819 pacientes), la causa de falta de adherencia más frecuente fue la asociación de RBV cuando no estaba recomendada en 1.250 pacientes (68,7%).

La falta de concordancia/adherencia no tuvo un impacto en la efectividad de los regímenes terapéuticos evaluados. Solo en los pacientes con duraciones de tratamiento más cortas a las recomendadas, la respuesta virológica disminuyó significativamente (87,5% vs 96,3%).

La incidencia de SAEs en pacientes no concordantes/no adherentes fue significativamente mayor (7,5% vs 4,6%). No se encontró una relación entre la incidencia de SAEs y las diferentes causas de no concordancia.

La estrategia que se mostró más eficiente es la establecida en la Guía AEEH/SEIMC, una adherencia a esta del 100% de los pacientes incluidos en el estudio supondría una reducción del coste sobre la práctica clínica del 13%. Estos datos se correlacionan directamente con el hecho de que Guías AEEH/SEIMC proponen pautas de tratamiento más corto en subgrupos específicos de pacientes, lo que permite reducir de forma sustancial el coste por pacientes.

CONCLUSIONES

EL tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir ó ledipasvir/sofosbuvir en pacientes con hepatitis C crónica infectados por el genotipo 1 y 4 es eficaz, con una respuesta viral sostenida entorno al 95-97%. Ambos regímenes terapéuticos son bien tolerados y se asocian con una tasa baja de interrupción del tratamiento.

El 29,60% de los pacientes fueron tratados fuera de las recomendaciones establecidas en la ficha técnica. Los resultados muestran que en el momento en el que se realizó el estudio los médicos tendían a utilizar los fármacos antivirales de forma “más conservadora”, manteniendo la ribavirina como fármaco asociado y prolongando la duración del tratamiento de forma innecesaria. La reciente comercialización de los AAD, la poca experiencia de uso, el manejo de pacientes con una enfermedad más severa y el rutinario uso de ribavirina, comercializada hace más de 20 años, han podido contribuir a este resultado.

La magnitud de este porcentaje es difícil de establecer y en ningún caso debe interpretarse como un uso inadecuado el medicamento. Simplemente, este dato debe interpretarse como una información relacionada con el uso real del fármaco, el resto de consideraciones enfocadas a juzgar la validez de la prescripción deben analizarse de otro modo, ya que la prescripción es un acto médico personalizado que se basa en la evidencia científica, las preferencias del paciente y el criterio clínico para acordar en cada caso, el objetivo terapéutico individual y el medicamento más adecuado para alcanzarla.

La adherencia a la Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C, fue del 48,1%, esta cifra muestra un porcentaje bajo de adherencia a las Guías nacionales. La adherencia a las Recomendaciones de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL, muestra resultados similares a las Guías nacionales, con un grado de adherencia del 49,1% del total de las prescripciones.

Independientemente de la actitud más o menos conservadora en el uso de los antivirales directos, es necesario correlacionar los datos de falta de adherencia a las Recomendaciones de manejo de la Hepatitis C con la implementación de las mismas. En este estudio podría ser un factor muy vinculado con los resultados obtenidos, ya que durante nuestro estudio el proceso de implementación de las Guías no había concluido, pudiendo este hecho influir en los resultados obtenidos y condicionar una peor adherencia.

La falta de concordancia con la FT/ o no adherencia con las GPC no tuvo ningún impacto sobre la efectividad de los fármacos. Tampoco se observó una relación entre la incidencia de SAEs y la concordancia o no de la prescripción. El hecho de que exista una mayor proporción de pacientes con enfermedad avanzada en el grupo de los no concordantes, y el carácter observacional de este estudio que impide establecer una relación causal, suponen una interferencia para la interpretación del impacto sobre la seguridad.

La estrategia que se muestra más eficiente es la establecida en la Guía AEEH/SEIMC, no obstante, esta conclusión solo es válida aplicando los costes estándar utilizados en el estudio. Los acuerdos de coste fijo por paciente reducirían la ventaja en eficiencia que supone la adherencia a las Guías.

SUMMARY

The approval of medicinal products is based on the demonstration of a favourable benefit-risk profile, which is established on the basis of the efficacy and safety evidence obtained from the clinical trials performed during the clinical development of the product.

Unlike clinical trials, real-life data reflect the actual use of medicinal products in clinical practice, which provides information on the actual care that patients receive and permits a more precise evaluation of the benefits that the population may receive from a new medicinal product. Nowadays, obtaining real world efficacy and safety data, without the restrictions of the selection criteria of a clinical trial is considered to be very relevant for determining its effectiveness.

Hepatitis C is a worldwide health problem due to the large number of patients infected and the fact that its associated morbi-mortality incurs large expenditures. The treatment of chronic hepatitis C has undergone an impressive change as a result of the authorization of new direct acting antivirals (DAA) in a short period of time.

There is a widely accepted consensus regarding the benefits of applying Clinical Practice Guidelines (CPG) to patient care. The implementation of Clinical Practice Guidelines makes procedures more homogeneous and reduces the variability in the clinical management of patients. In this sense, it is important to document the level of adherence to CPG, since their implementation provides a better clinical care and allows for resource saving. At the same time, low adherence to CPG would permit the implementation of systems to improve adherence with the objective of improving the quality of patient care.

The main objective of the study is to evaluate the degree of adherence in clinical practice to the conditions of use established in the Summaries of Product Characteristics (SmPC) of two antiviral treatment regimens (OBV/PTV, OBV/PTV/rtv/DSV and LDV/SOF), as well as the degree of adherence to the recommendations of the AEEH/SEIMC (Spanish Association for the Study of the Liver/Spanish Association of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, from the Spanish "*Asociación para el Estudio del Hígado/Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*") guidelines for the management of hepatitis C and to EASL (European Association for the Study of the Liver) recommendations for the treatment of Hepatitis C. There are several published studies which have been performed in different clinical areas that quantify the off-label use in adults at around 20%. The adherence of the use of the new DAA to their SmPC has not been assessed directly, probably due to their recent marketing authorization. Our study is the first one to present this as a primary objective and the results could show certain

discrepancies in terms of off-label use, since the SmPC present some limitations, due to their ability to update the information.

OBJECTIVES

- To evaluate the degree of adherence in clinical practice to the conditions of use established in the SmPCs of the DAA (Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and Dasabuvir or ledipasvir/sofosbuvir), to the treatment recommendations by AEEH/SEIMC and EASL guidelines, as well as the impact of said adherence in the effectiveness, safety and efficiency of the treatment.
- To describe the characteristics of the population treated with Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and Dasabuvir or ledipasvir/sofosbuvir, as well as the effectiveness and safety of these medicinal products in the treatment of patients with Genotype 1 or 4 Hepatitis C virus (HCV) infection.

METHODS

Observational, retrospective study in patients treated according to clinical practice.

This is a multi-centric study was conducted in 41 Spanish hospitals. The study was performed under real-world conditions, within the participating Digestive System Units. The patients included in the study were selected retrospectively from the Hepa-C registry, a registry of patients with chronic HCV infection which was an initiative led by the AEEH and the CIBERehd (Spanish Biomedical Network for the Study of the Liver and the Digestive System Disorders, from the Spanish: *“Red Biomédica Centro de Investigación para el Estudio del Hígado y las Enfermedades Digestivas en España”*). Subsequently, each of the participating hospitals was contacted in order to complete the information and endpoints needed for the study.

All patients included in the study received antiviral treatment according to daily clinical practice. The decision to treat and the selection of a particular treatment regimen, including planned treatment duration and the use or non-use of concomitant ribavirin (RBV), were made at the physicians' discretion, based on the clinical characteristics of each individual patient and always according to established clinical practice.

The primary endpoint was the degree of adherence, which was established by genotype, presence of cirrhosis, previous treatment response and baseline viral load.

Effectiveness was evaluated with the sustained viral response rate at week 12 (SVRR12) while safety was assessed by the percentage of serious adverse events directly reported by the prescribers.

RESULTS

The study included a total of 3,577 patients infected with HCV, of whom 56.5% were males. The average age of the population studied was 59 ± 11.10 years and the range was 18 to 90 years of age. Of these patients, 1,888 (52.8%) received a combination of ledipasvir/sofosbuvir and 1,689 (47.2%) received the 2D or 3D regimen. A total of 49.8% of the patients received RBV. With regards to treatment duration, 82.6% of the patients received 12 weeks of treatment, 14.7% received 24 weeks of treatment and 2.7% received 8 weeks of treatment. Of all the patients studied, 2,519 (70.4%) were treated in accordance with the SmPC of the medicinal products under study. Among patients who received treatment (1,058) not in accordance with the SmPC, the most frequent reason was the use of RBV in 714 patients (67.5% of the prescriptions not in accordance). In the analysis of subgroups according to the most relevant factors identified for the medicinal products under study, the genotype and subtype, and the presence or absence of cirrhosis, the percentage of treatment not in accordance in the group of patients infected with genotype 1b (33.7%) and in cirrhosis patients (42.4%) stood out.

The study included 3,325 genotype-1 patients. This cohort represents one of the largest cohorts studied in clinical practice so far.

The two therapeutic regimens analyzed in our study, OMV/PTV/r + DSV and LDV/SOF achieved high rates of SVRR12 of 96.8% and 95.8% respectively. These results are similar to those observed in published clinical trials despite the fact that the percentage of cirrhotic patients (52%) and of patients who did not respond to prior treatments (45%) in our study is higher than in the clinical trials which were performed during the development of the medicinal products under study.

Factors associated with a lack of viral response were related to deterioration of liver function (baseline levels of albumin). These data support the need for treatment in earlier stages of the disease.

The safety and tolerance profiles for both regimens were good. In general, the percentage of SAEs observed (5.5% and 5.4%) were similar to those reported in the pivotal clinical trials. The factors associated with the occurrence of SAEs were similar in both treatments and, as expected, were related to more advanced liver disease and dysfunction.

A total of 252 patients were included in the cohort of HCV patients infected with genotype 4. The treatment regimens based on OMV/PTVr and LDV/SOF achieved high rates of SVRR12 of 96.2% and 95.4% respectively. These results are comparable to the results of their pivotal clinical trials. The results for both cirrhotic and non-cirrhotic patients are comparable. In clinical practice

the results of both treatment regimens were good and comparable to the results obtained in other HCV genotypes.

Of all the patients studied, 1,720 (48.1%) received treatment in accordance with the recommendations of the AEEH/SEIMC guidelines for managing hepatitis C. Among the patients who received treatment that did not adhere to the AEEH/SEIMC guidelines (1,857 patients), the most frequent reason was the use of RBV when it was not recommended (1,043 patients, 56.2% of prescriptions not in accordance), followed by longer than recommended treatment duration (617 patients, 33.2%) and the absence of RBV (83 patients).

Of the patients studied, 1,758 (49.1%) received treatment in accordance with the EASL's recommendations for treating hepatitis C. Among patients who received treatment which did not adhere to EASL recommendations (1,819 patient), the most frequent reason was the use of RBV when it was not recommended (1,250 patients, 68.7%).

The lack of concordance/adherence did not have an impact on the efficacy of the therapeutic regimens evaluated. The viral response decreased significantly (87.5% vs. 96.3%) only in patients whose treatment duration was shorter than recommended.

The incidence of SAEs in patients who underwent treatment not in accordance was significantly higher (7.5% vs. 4.6%). No correlation between the incidence of SAEs and the different causes of non-accordance was found.

The treatment strategy which proved to be most efficient is the one established in the AEEH/SEIMC guidelines; a 100% adherence to this strategy by patients included in the study would result in 13% reduction of costs in clinical practice. These data are directly correlated to the fact that the AEEH/SEIMC guidelines propose shorter treatment plans for specific patient subgroups, which allows for a substantial reduction in the cost per patient.

CONCLUSIONS

Treatment with ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir and dasabuvir or ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C patients infected with genotypes 1 and 4 is effective, with a sustained viral response of around 95-97%. Both therapeutic regimens are well-tolerated and are associated with a low rate of treatment discontinuation.

In our study, 29.60% of the patients were treated off-label. The results show that, at the time when the study was performed, doctors had the tendency to use antiviral medicinal products "more conservatively", keeping RBV as an add-treatment and increasing treatment duration unnecessarily. The recent marketing of DAAs, the limited experience using them, the

management of patients with more severe illnesses and the routine use of RBV, which has been on the market for more than 20 years, may have contributed to this result.

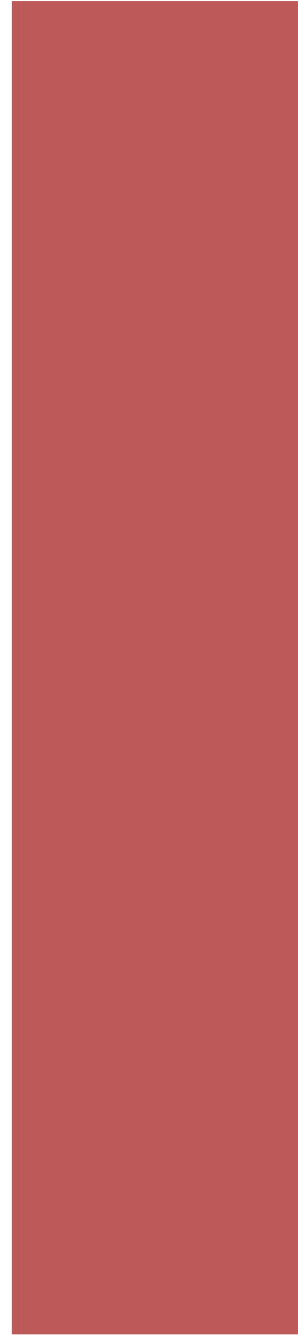
The magnitude of this percentage is difficult to establish and should not, in any case, be interpreted as an inadequate use of the medicinal product. This fact should simply be interpreted as information related to the real-world use of the medicinal product. Other considerations focused on evaluating the validity of the prescription must be analysed differently because the prescription is a personalized medical act based on scientific evidence, patient preference and clinical criteria according to each case, the individual therapeutic goal and the most adequate medicinal product to achieve said goal.

Adherence to the AEEH/SEIMC guidelines for managing hepatitis C was 48.1%, which shows a low percentage of adherence to national guidelines. Adherence to EASL's recommendations for treating hepatitis C shows similar results to those of the national guidelines, with a degree of adherence of 49.1% of all prescriptions.

Regardless of a more or less conservative attitude towards the use of DAA, it is necessary to correlate data regarding the lack of adherence to recommendations for managing hepatitis C with the implementation of the same. In this study, this could be a factor closely related to the results obtained because, at the time of our study, the process of implementing the guidelines had not yet concluded, which could have influenced the results obtained and result in poorer adherence.

The lack of concordance with the SmPC or non-adherence to CPG did not have any impact on the efficacy of the medicinal products. Likewise, no correlation between the incidence of SAEs and the prescription's accordance, or lack of it, was observed. The fact that there is a larger proportion of patients with advanced disease in the group not treated in accordance, and the observational nature of this study which prevents the establishment of a causal relationship, causes interference with interpreting the impact on safety.

The strategy which shows itself to be the most efficient is the one established in the AEEH/SEIMC guidelines. However, this conclusion is only valid when applying the standard costs used in the study. Agreements for a fixed cost per patient would reduce the advantages in the cost efficiency provided by adherence to the guidelines.



INTRODUCCIÓN



1.1 DESARROLLO DE LOS FARMACOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS C.

1.1.1 Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC)

Los análisis más recientes de la prevalencia mundial del VHC indican que puede haber menos personas infectadas por el VHC de lo que se había estimado anteriormente. En 2013, una revisión sistemática concluyó que había 185 millones de personas con antecedentes de infección por VHC (presencia de anticuerpos anti-VHC). De éstos, se estimaba que 130-150 millones podrían estar infectados crónicamente (ARN-VHC positivo) (1). Una revisión sistemática más reciente que excluyó los estudios más antiguos estimó una cifra menor, en torno a 110 millones de personas con anticuerpos contra el VHC, de los cuales 80 millones tienen infección crónica (2). Esta estimación inferior puede ser explicada por la disminución de la incidencia, y por la mejora de las pruebas serológicas de diagnóstico para el VHC, lo que resulta en una disminución de los resultados falsos positivos.

Actualmente se estima una prevalencia de un 1,6% a nivel mundial. De estos, aproximadamente un 70% de los pacientes tiene un curso crónico.

La incidencia anual a nivel mundial se estima en 3-4 millones de nuevos casos/año y la mortalidad por complicaciones hepáticas relacionadas con la infección por VHC se estima en alrededor de 350.000 personas cada año (2).

La distribución geográfica no es homogénea (tabla 1), la seroprevalencia global del VHC es mayor en Asia Central, y en el Africa occidental y Central, con cifras del 5,4%, 5,3% y 4,1% respectivamente. Los países que presentan prevalencias más altas son Egipto (15%), Pakistán (4,8%) y China (3,2%).

Tabla 1. Prevalencia estimada de la infección por el VHC en las diferentes regiones mundiales.

Región	Prevalencia Anti-VHC	Prevalencia viremia VHC (indica infección crónica)	Ratio viremia
Asia Pacífico	1, 1%	0,8%	74%
Asia, Centra	5,4%	2,3%	43%
Asia, Este	1,2%	0,7%	60%
Asia, Sur	1,1%	0,9%	81%
Asia, Sureste	1,0%	0,7%	63%
Caribe	0,8%	0,6%	70%
Europa, Central	1,3%	1,0%	80%
Europa, Oriental	3,3%	2,3%	69%
Europa, Occidental	0,9%	0,6%	70%
América, Central	1,0%	0,8%	75%
América, Sur	1,2%	0,9%	79%

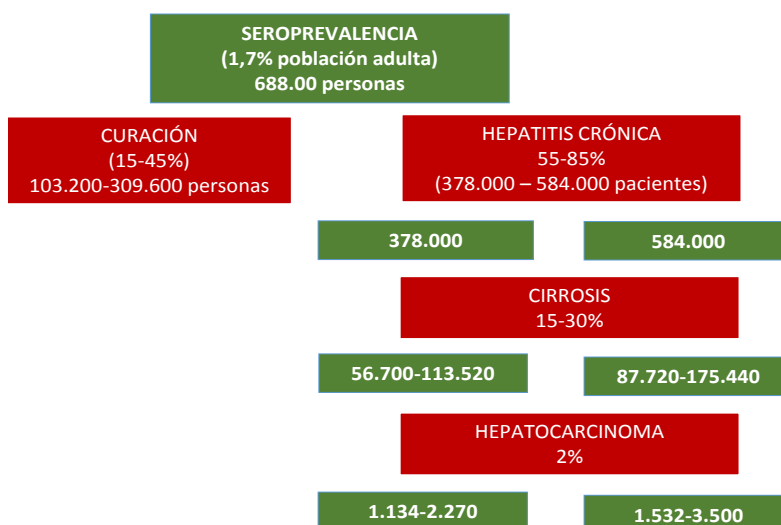
Norteamérica	1,0%	0,8%	71%
Oceanía	0,1%	0,1%	76%
África del Norte	3,1%	2,1%	66%
África Central	4,1%	2,6%	61%
África, Este	1,0%	0,6%	62%
África meridional	1,3%	0,9%	69%
África, Occidental	5,3%	4,1%	77%

Elaboración propia a partir de los datos del informe Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. April 2016. World Health Organization (2).

La prevalencia de VHC estimada en Europa es del 1,7%, mostrando una disminución de la notificada anteriormente (- 0,6%) y contabilizándose actualmente más de 13 millones de casos. La menor prevalencia (0,9%) se registra en Europa occidental (excepto en algunas zonas rurales del sur de Italia y Grecia) y la más alta (3,1%) procedente de Europa central, especialmente Rumania y Rusia. El porcentaje de pacientes con ARN del VHC positivo es del 72,4%, lo que supone una población de casi 10 millones de pacientes (3).

En España, se calcula una prevalencia de 1,7% (0,4-2,6%) lo que permite estimar que alrededor de 688.000 personas (adultos) están infectadas. La prevalencia de viremia en adultos se sitúa en torno al 1,2% (0,3-1,8%), lo que correspondería en valores absolutos a un total de 472.000 adultos (4) (figura 1). No obstante, debido a su lenta progresión y al hecho de que es en la mayoría de los pacientes una afección asintomática, hasta 2% de la población desconoce que está infectada por el VHC con las consecuencias epidemiológicas que esto conlleva.

Figura 1. Estimación de la evolución de la infección por VHC en España.



Fuente: Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. MSC 2015 (4).

Según una revisión del año 2006, en la población española de menos de 20 años la prevalencia es muy baja y a partir de los 30 años va aumentando en relación con la edad (5).

Además se identifican dos picos de prevalencia en dos subgrupos de población específicos. Uno entre la población nacida entre 1956-1971, relacionado muy probablemente con el uso de drogas por vía parenteral y el segundo en el grupo de españoles nacidos antes de 1946, relacionado con el uso de material contaminado no estéril o transfusiones, antes de que se llevara a cabo el cribado sistemático del VHC y la utilización de material de un solo uso (5).

A pesar de que la comparación entre las diferentes Comunidades Autónomas es de difícil interpretación, ya que en los diferentes estudios epidemiológicos incluyen poblaciones muy heterogéneas (Tabla 2), en España se observa cierta variabilidad territorial en cuanto a la distribución del virus, más prevalente en las diferentes comunidades más industrializadas como Madrid y Cataluña (2,5% y 2,6% respectivamente) que en áreas más rurales (del 1 al 2%) (6).

Tabla 2. Prevalencia en España de marcadores serológicos.

Comunidad Autónoma	N de casos	Anti-VHC	Año/tipo población
La Rioja	890	2%	1996
	1.109	2,5%	1997
Madrid	651	46%	2006/Coinfectados VIH
	5.017	0,6%	2013/Sana trabajadora
Asturias	1.170	1,6%	2001/Sana trabajadora
Cataluña	2.194	2,6%	2001
Castilla y León	364	1,1%	2007
Andalucía	1.468	16%	2009/Coinfectados VIH

Elaboración propia a partir de Muñoz Gámez JA. Prevalence of hepatitis B and C in Spain: further data are needed (7).

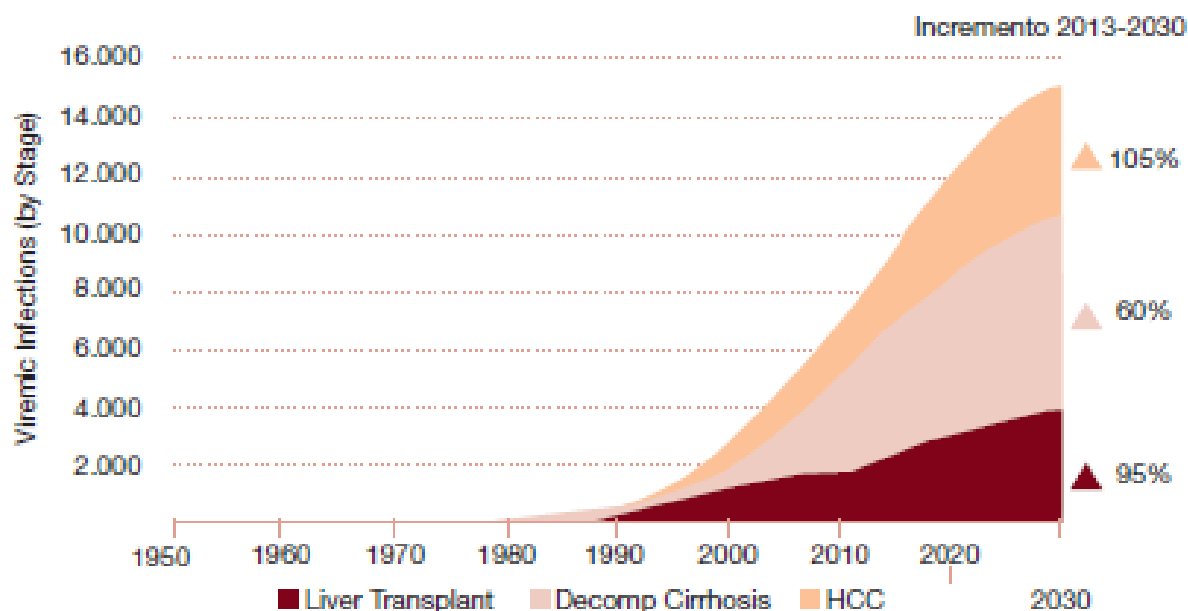
En relación con la mortalidad asociada a la infección por VHC, en España se estima que las cifras se han mantenido estables en la última década, situándose entre el 1 y 1,2% de la mortalidad en España por todas las causas (4).

Los datos sobre la carga de la enfermedad de la hepatitis C en Europa son escasos y obsoletos, no obstante se estima que en Europa, más del 90% de la carga de enfermedad se debe a cirrosis y cáncer hepático.

Actualmente la hepatitis C supone un problema de salud mundial dado el número de pacientes infectados y su morbi-mortalidad asociada que conlleva un importante consumo de recursos. En España, a pesar de que la prevalencia se está reduciendo, se estima que la carga futura de la enfermedad se incrementará (figura 2), ya que aunque actualmente los pacientes se concentran

en los grados 1 y 2 de fibrosis, según un estudio realizado en 48 hospitales en España, el 44% de los pacientes de genotipo 1 (prevalencia predominante del 76,6%) tiene fibrosis avanzada (8).

Figura 2. Evolución de la carga de la enfermedad por Hepatitis C en España.



Fuente: Informe: Cómo implementar un Plan Integral para la Hepatitis C en España Identificando las claves de éxito (9).

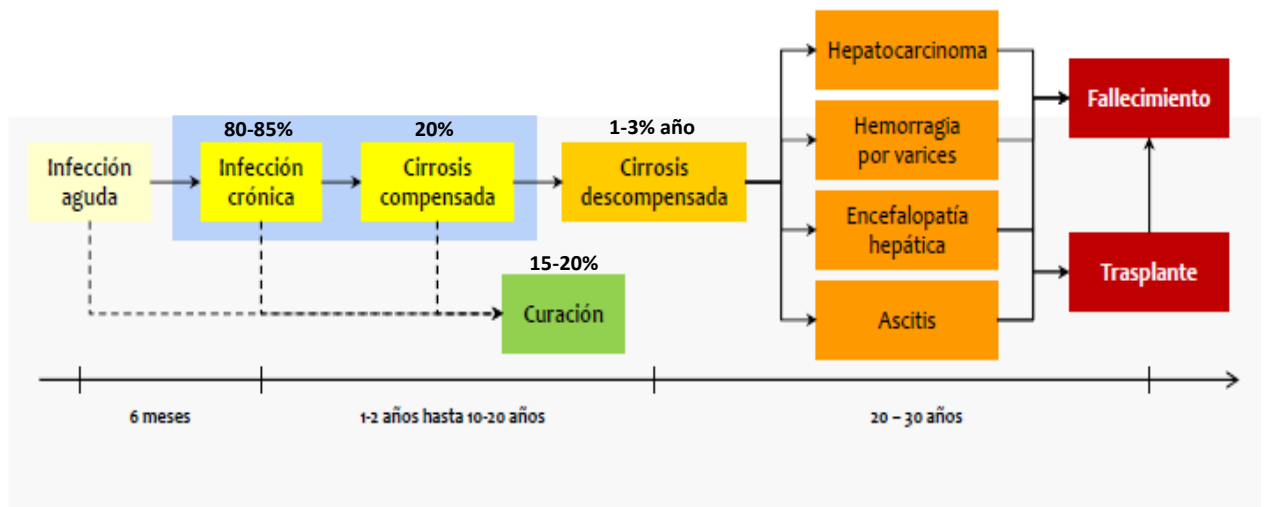
1.1.2 Enfermedad hepática por el VHC

Tras producirse la infección aguda, 50-90% de los pacientes permanecen asintomáticos. El riesgo de cronicidad posterior varía entre un 50 y un 90%, 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) (10).

En torno a un 15-45% de los pacientes van a ser capaces de aclarar el virus de forma espontánea. Esto sucede por la incapacidad del sistema inmune del huésped para su eliminación debido a su elevada capacidad de replicación y la acumulación de mutaciones (11).

La historia natural de la infección ha sido estudiada ampliamente, se ha calculado que entre el 10-40% de los pacientes desarrollarán una cirrosis, en un periodo de seguimiento entre 20 y 30 años (figura 3). Los factores que parecen influir en la aceleración de la progresión histológica dependen del virus, del huésped y de conductas socioambientales. No hay evidencia de que los factores virales, como el genotipo o la carga viral, influyan en la historia natural de la enfermedad.

Figura 3. Historia natural de la hepatitis C.



Numerosos factores derivados del huésped pueden favorecer la progresión de la fibrosis. Entre ellos 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 VIH, virus de la hepatitis B (VHB), esquistosomiasis o ciertas comorbilidades como la hemocromatosis. Entre los condicionantes ambientales, el más importante es el consumo de alcohol. El tabaquismo también se ha relacionado con la evolución hacia cirrosis o hepatocarcinoma (HCC).

La presencia de cirrosis se relaciona con la aparición de complicaciones derivadas de la hipertensión portal como la descompensación hidrópica, hemorragia por varices esofagogástricas, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal o la peritonitis bacteriana espontánea. La infección por el VHC es la principal causa de cáncer primario de hígado en Europa. La incidencia anual de HCC varía entre el 1-3% y la probabilidad de muerte por esta causa es del 33% anual.

La historia natural del VHC puede modificarse con el tratamiento antiviral. Una reciente revisión publicada (12), concluyó que los pacientes que alcanzaron respuesta viral sostenida experimentaron una regresión de la fibrosis, una disminución del riesgo de complicaciones relacionadas con la cirrosis (incluyendo HCC). También en pacientes cirróticos se observaron estos hallazgos tras el seguimiento a largo plazo. El hecho más relevante fue la asociación de la respuesta al tratamiento con un aumento de la supervivencia global.

Adicionalmente, la RVS12 se correlaciona con una mejoría en los parámetros bioquímicos de función hepática, de hecho, algunos pacientes pudieron ser retirados de la lista de espera de trasplante hepático.

En la actualidad no existen datos consistentes en relación a la supervivencia a largo plazo, ni del impacto de la curación en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

1.1.3.1 Hepatitis aguda.

Por lo general, la infección aguda es asintomática y muy raramente se asocia a una enfermedad potencialmente mortal. Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas elimina el virus espontáneamente en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento alguno, por este motivo se recomienda la monitorización del ARN-VHC durante esos primeros meses para detectar aquellos pacientes que consigan el aclaramiento del virus (11).

Se han descrito algunos factores relacionados con el aclaramiento espontáneo del virus, el sexo femenino, genotipo favorable de la IL28B y genotipo viral 1 (13) son factores favorables para el aclaramiento. Existen otros factores, como la edad (< 35 años), el estado inmune del huésped y la raza, que parecen también relacionados. Los pacientes jóvenes tienen menor probabilidad de cronificación, además, la tendencia a la cronicidad es más probable en pacientes con alguna inmunodeficiencia, el VIH y en entre los pacientes de raza negra (11).

La hepatitis aguda por virus de la hepatitis C, suele cursar con valores altos de transaminasas (superior a 10 veces el límite de la normalidad, incluso más de 1000 UI/ml) aunque suele tener valores algo menores que los hallados en otras hepatitis agudas. La elevación de las transaminasas se produce entre las 6 y las 12 semanas de la exposición (intervalo 1 a 26 semanas).

El diagnóstico se basa en la determinación del ARN-VHC, presente a los pocos días tras la exposición, ya que la aparición de anticuerpos Anti-VHC es más tardía (5-6 semanas tras la exposición), por lo que ante la sospecha de hepatitis aguda C habría que solicitar el ARN-VHC.

A pesar de la alteración analítica tan marcada, suele cursar de forma asintomática, solo en un 30% de los pacientes aparece sintomatología. La sintomatología más frecuente es la astenia, cuadro catarral, pérdida de peso, dolor abdominal, artralgias, mialgias. La ictericia puede aparecer hasta en el 10% de los pacientes (1/3 paciente sintomático), esta suele cursar con cifras por debajo de 12mg/dl de bilirrubina y normalmente se resuelve en un mes. Menos frecuentemente aparece fiebre y/o erupción cutánea. Los síntomas suelen desaparecer en el plazo de 1 a 3 meses.

Solo un mínimo porcentaje de pacientes (<1%) experimenta una insuficiencia hepática fulminante. Existen factores relacionados con la aparición de clínica y la mayor gravedad, entre estos destacan, el abuso de alcohol, la coinfección por VIH y con el virus de la hepatitis B.

El objetivo del tratamiento de la hepatitis aguda C es eliminar la infección y evitar la cronicidad. El tratamiento debe plantearse en pacientes con al menos tres factores desfavorables de resolución: edad >35 años, bilirrubina >6 mg/dl, polimorfismo genético CC de IL28B y descenso de menos de 1 logaritmo de carga viral en la semana 4. Al igual que en pacientes con hepatitis crónica, las terapias basadas en interferón no se recomiendan en pacientes con hepatitis aguda. Actualmente el tratamiento durante 4 o 6 semanas con LDV/SOF ha demostrado elevada eficacia y seguridad en pacientes con hepatitis aguda por el VHC con genotipo 1. Aunque no existen estudios evaluando estrategias terapéuticas en pacientes con hepatitis aguda por genotipos no-1, sería esperable una elevada eficacia utilizando las estrategias descritas para pacientes con hepatitis crónica sin necesidad de ribavirina (14).

1.1.3.2 Hepatitis Crónica

Aproximadamente en un 80% de pacientes infectados por el VHC persiste la viremia más de 6 meses desde la infección aguda lo que se traduce en la cronificación de la hepatitis C.

La respuesta inmune adaptativa, a través de los linfocitos T CD4+ y T CD8+, juega un papel determinante en el resultado final de la infección por el VHC. Se considera que para la resolución de la infección es necesaria una respuesta tipo Th1 precoz, potente, mantenida en el tiempo y multiepitopo específica. Así, en los pacientes que desarrollan hepatitis crónica por VHC, la respuesta de los linfocitos T CD4+ y T CD8+ se encuentra funcionalmente debilitada y presentan una actividad no sostenida en el tiempo (15). Además del fallo funcional de los linfocitos T para erradicar el virus, estas células también pueden producir daño hepático por ellas mismas, convirtiéndose en un factor clave para el desarrollo de la fibrosis hepática y cirrosis.

La infección crónica suele ser asintomática u oligosintomática, con la presencia de síntomas leves e inespecíficos como astenia, anorexia, náuseas, artromialgias, dolor en hipocondrio derecho, debilidad o pérdida de peso.

Puesto que la clínica es muy inespecífica el diagnóstico suele establecerse por un incremento de los niveles de transaminasas de forma casual. No obstante existe una alta variabilidad en las concentraciones de transaminasas, hasta el 50% de los pacientes puede tener en algún momento cifras de ALT normales, e incluso hasta un 20% presentan transaminasas normales de forma prolongada, en estos últimos casos el diagnóstico es más complicado, y precisa de una alta sospecha por parte de médico (16). Sólo en un 25 % presentan una concentración de ALT

mayor de dos veces el límite de la normalidad, y es raro encontrar elevaciones mayores de 10 veces.

No existe una clara correlación entre los niveles de transaminasas y la histología hepática (53). Los niveles de transaminasas normales pueden asociarse con daño histológico, aunque generalmente se relaciona con menor grado de fibrosis e inflamación hepática (17).

La hepatitis crónica C 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.

La hepatitis C es la causa principal de cirrosis, hepatocarcinoma y trasplante hepático en el mundo occidental. En un plazo de 20-30 años, el 20% de los pacientes con hepatitis crónica C desarrollará una cirrosis hepática, el 1-3% de estos sufrirán descompensación hepática o la aparición de hepatocarcinoma cada año (figura 3).

Debido a la progresión lenta y asintomática de esta enfermedad, no es infrecuente que muchos pacientes no estén diagnosticados y que una proporción de pacientes importante se diagnostique ya en fases avanzadas a partir de una descompensación o de la aparición de hepatocarcinoma.

La hepatitis crónica por virus C modifica la supervivencia. La tasas de supervivencia en pacientes con cirrosis compensada se sitúan entre el 92-96%, a los 3 años, un 83-91% a los 5 años y un 79 % a los 10 años. Cuando estos pacientes en el curso de la enfermedad crónica sufren una descompensación hepática, la supervivencia a 3 años desciende al 57% y a 5 años al 50% (18).

En relación a la susceptibilidad a la progresión de la enfermedad se han identificado diferentes factores de riesgo asociados a una progresión más rápida hacia la cirrosis hepática, estos factores son dependientes del propio virus y del huésped (factores dependientes del paciente).

Factores relacionados con el virus.

En relación con el genotipo y las cuasiespecies, los datos publicados hasta el momento sugieren la asociación entre el genotipo 3 y una progresión de la fibrosis más rápida. Este hecho se ha asociado con su papel en la acumulación de grasa dentro del hepatocito. Además de favorecer una fibrosis hepática acelerada, se ha asociado también con mayores tasas de enfermedad hepática en fase avanzada, mostrándose como factor de riesgo independiente tanto para la fibrosis avanzada como para la gravedad de la enfermedad hepática por VHC.

Adicionalmente, el genotipo 3 tiene un potencial papel oncogénico. Diferentes estudios concluyen que los pacientes cirróticos infectados por el VHC genotipo 3 desarrollan significativamente más hepatocarcinoma que el resto de genotipos (14)(21).

Factores relacionados con el huésped (Factores dependientes del paciente), se agrupan en modificables y no modificables.

Entre los factores relacionados con la progresión a fibrosis relacionados con el huésped modificables destaca:

- Consumo de alcohol. Consumos por encima de 50 g/día se han relacionado directamente con un mayor riesgo de progresión y desarrollo de hepatocarcinoma (22). En pacientes con esteatosis hepática, o alto índice de masa corporal bastaría con consumos moderados de alcohol (23). Parece que el mecanismo involucrado podría relacionarse con una disfunción inmune, la esteatosis hepática, el estrés oxidativo e incluso el hecho de que el alcohol promueve la replicación viral (24).
- Hábito tabáquico y consumo de cannabis. El tabaco, agrava la actividad histológica hepática y la progresión de fibrosis (25), al igual que el consumo de alcohol, el hábito tabáquico es un factor independiente para el desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis B y C. El consumo diario de cannabis también se ha asociado a una progresión más rápida de la fibrosis hepática (26). Se ha observado que el cannabis tiene un efecto profibrogénico a través de la activación del receptor cannabinoide 1 implicado en el desarrollo de esteatosis hepática (27).
- La resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo II, son más prevalentes en pacientes con VHC. Ambas se relacionan con una mayor progresión de la enfermedad, una mayor incidencia de complicaciones y un aumento del riesgo de hepatocarcinoma. Adicionalmente, en los pacientes con estas comorbilidades la eficacia del tratamiento antiviral podría verse disminuida (28). Estos hechos se han vinculado con la obesidad y la esteatosis hepática muy presente en pacientes con estas alteraciones metabólicas.
- El consumo de café, (más de 3 tazas al día) podría tener un efecto hepatoprotector. Parece reducir el grado de inflamación hepática, la velocidad a la progresión a fibrosis y el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (29).

Entre los factores relacionados con la progresión a fibrosis relacionados con el huésped no modificables destaca:

- Edad. La progresión de la enfermedad es menor en personas jóvenes y se acelera con la edad, la progresión a cirrosis en personas que se infectaban antes de los 20 años de edad era del 2% vs un 63% si lo hacían con más de 50 años (30). Este hecho se relaciona con los cambios en la respuesta inmune, y alteraciones en la función mitocondrial secundarios al envejecimiento.

- Sexo. En hombres la progresión a cirrosis y a hepatocarcinoma es más frecuente y rápida, no obstante a partir de los 50 años el riesgo en mujeres se iguala, debido a la falta del efecto protector estrogénico (31).
- Raza. La raza blanca, especialmente los latinos, tienen mayor probabilidad de progresión de la enfermedad. Con anterioridad diferentes estudios correlacionaban la raza negra con un peor pronóstico, pero este hecho se asociaba a un peor manejo diagnóstico y terapéutico debido a la dificultad de acceso al sistema sanitario de estas poblaciones (32).
- Coinfección VHB / Coinfección VIH: La coinfección del virus de la hepatitis B con el C se asocia a niveles mayores de transaminasas, mayor progresión de cirrosis e incremento en el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma (33). La coinfección con el virus B no modifica la respuesta al tratamiento antiviral.

La coinfección del VIH con el VHC es frecuente. Se estima que un 30% de los pacientes portadores de VIH están crónicamente infectados con VHC, actualmente el VHC es una de las causas más importantes de morbi-mortalidad en los pacientes VIH.

La infección por VIH modifica la historia natural de la hepatitis C. La probabilidad de transmisión por vía sexual y de transmisión vertical son mayores. La posibilidad de cronicidad de la infección después de una infección aguda es más alta y la evolución hacia formas más avanzadas de fibrosis y cirrosis también se acelera en pacientes co-infectados.

Los factores que se asocian a una progresión acelerada de la fibrosis en pacientes co-infectados son: recuento de CD4 menor a 200, mayor edad y consumo de alcohol.

- Esteatosis hepática. La esteatosis hepática es un cofactor importante ya que incrementa la necroinflamación hepática, acelerando la progresión de la fibrosis hepática (34).
- Factores genéticos: Se han identificado multitud de polimorfismos genéticos implicados en una progresión más rápida de fibrosis, cirrosis, HCC y en la respuesta inmune. Por ejemplo, los alelos HLA de clase II DRB*0405 y DQB1*0401 se han asociado a una mayor progresión de la enfermedad; ciertos polimorfismos en TGF- β 1 y angiotensina II se han relacionado con fibrosis hepática en pacientes con VHC (35). Además, la IL-10 también se ha asociado con estadios más avanzados de fibrosis, se ha observado una disminución de sus niveles en pacientes con RVS12 (36).

1.1.3 Estructura y características moleculares del VHC

El virus de la Hepatitis C fue identificado en 1989. Antes de esto, esta enfermedad se denominaba Hepatitis “No A, No B”, porque fue observada en pacientes que se habían sometido

a transfusiones sanguíneas. Aproximadamente un 20% de estos pacientes, tras años de infección, progresaban hacia una cirrosis hepática. Posteriormente se llevó a cabo la reconstrucción del genoma a través de la clonación de ADN complementario de muestras de ARN presentes en el suero de un chimpancé infectado. (37).

El virus de la hepatitis C es un pequeño virus encapsulado, de aproximadamente 50nm de diámetro, formado por una sola cadena de ARN que pertenece al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae, del que se conocen 7 genotipos, y al menos 67 subtipos distintos (38).

La partícula viral está constituida por una nucleocápside formada por la proteína del core vírico y el genoma del virus en su interior, rodeada de una membrana lipoproteica. El genoma consta de una cadena sencilla de ARN de polaridad positiva de 9,6 Kb con una sola región de lectura abierta (open Reading frame, ORF) que codifica una poliproteína de 3011 aminoácidos y dos regiones no codificantes en los extremos 3' y 5' (39). Estas 2 regiones no codificantes del virus son esenciales para la replicación y la traducción del ARN.

El extremo 5', está constituido por 341 nucleótidos, juega un papel importante en el inicio de la traducción y replicación viral. Es el que se utiliza en el desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa diagnóstica (PCR) y por otra parte, se ha considerado la diana para el desarrollo de agentes antivirales.

El extremo 3', consta de dos regiones bien definidas de 40 y 98 nucleótidos. Interviene en el inicio de la replicación de la cadena de polaridad negativa y en la unión con ciertas proteínas celulares.

La poliproteína codificada es procesada tanto por proteasas virales como del huésped dando lugar a 3 proteínas estructurales (core, E1, E2), la proteína p7 y 6 proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) que van a ser fundamentales para la replicación y producción de nuevas partículas infectivas (Figura 4).

Las proteínas estructurales incluyen la proteína de la nucleocápside y dos proteínas de cubierta, E1 y E2. Junto a la E2 se sintetiza una pequeña proteína de 7 kD, llamada P7. La proteína core se encuentra formando parte de la nucleocápside. Además, interacciona directamente con diversas proteínas y vías de señalización celulares que podrían ser importantes para el ciclo de vida del VHC. Las 2 glucoproteínas de la cubierta, E1 y E2, tienen función de anclaje y son componentes esenciales de la envuelta del virión ya que son las responsables de la entrada y fusión viral. La proteína p7, es una proteína integral de membrana que parece está implicada en la morfogénesis y la secreción de partículas infecciosas (40), no obstante su función es todavía poco conocida.

Se han descrito regiones hipervariables en E1 y E2 denominadas HVR1 y HVR2, las cuales mutan espontáneamente durante el proceso de infección del huésped. Se piensa que ésta puede ser una de las causas de la existencia de cuasiespecies en un mismo individuo.

Las proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) constituyen el complejo replicativo. La función de estas se centra básicamente en el procesamiento de la poliproteína y en la replicación viral.

La proteína NS2 junto con el dominio aminoterminal de NS3 forma la proteasa NS2-NS3, NS2 interacciona molecularmente con p7 y E2 y tiene un papel crucial en la producción de viriones (41).

La proteína NS4A es un cofactor que se asocia a la proteasa NS3. La proteasa NS3-NS4A es esencial para el ciclo de vida del VHC, catalizando el procesamiento del resto de las proteínas no estructurales (42), este hecho la ha convertido en una diana ideal para el desarrollo de nuevas terapias frente al VHC.

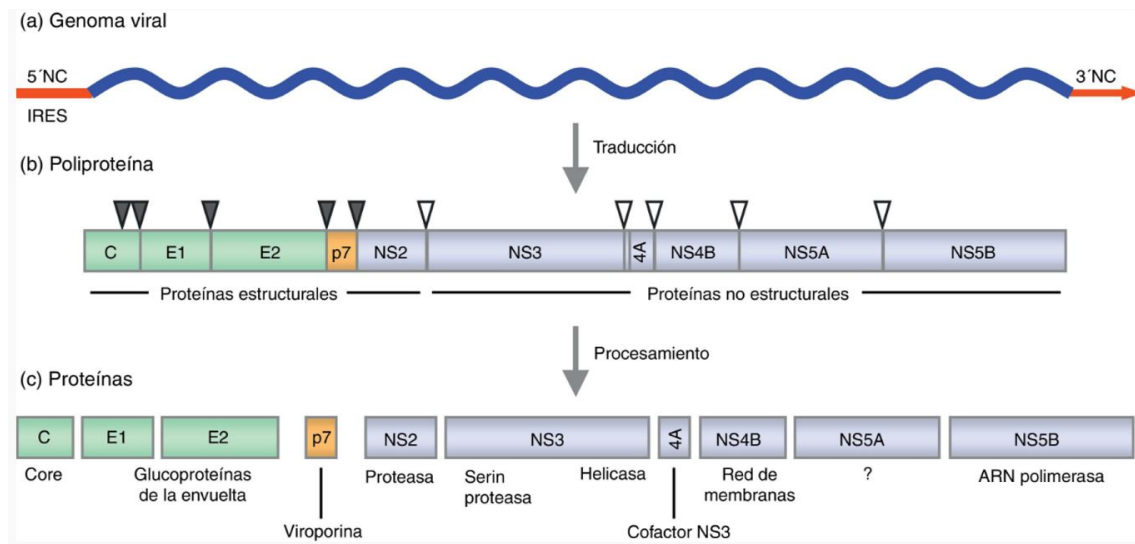
La NS4B es una proteína integral de membrana altamente hidrofóbica, su principal función es alterar las membranas intracelulares y formar una red de membranas esencial para la formación del complejo de replicación (43).

La NS5A es una metaloproteasa relacionada con la replicación viral, además se ha implicado en la modulación de la respuesta antiviral del huésped mediada por el interferón (IFN), se ha objetivado que diferentes mutaciones en la región ISDR del NS5A (interferón sensitivity determining región) se asocian en pacientes genotipo 1b a una mayor respuesta al IFN (44).

Por último la proteína no estructural NS5B se corresponde con la ARN polimerasa dependiente de ARN. Esta proteína carece de la 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 VHC (45). Además, la variabilidad también se refleja dentro de cada individuo, generando una multitud de partículas infectivas con pequeñas variaciones genéticas que se denominan cuasiespecies y que van a desempeñar un papel importante en el desarrollo de resistencias a los nuevos antivirales.

Figura 4. Esquema de la organización genómica del VHC y las proteínas virales.

a) Representación lineal del genoma viral: el marco de lectura abierto (azul) y las regiones no traducidas 5' y 3' (rojo). b) Organización de las proteínas en el precursor poliproteico: proteínas estructurales (verde) y no estructurales (lila). Los triángulos grises círculos en negro indican los sitios de corte de las peptidasas celulares para dar lugar a las proteínas estructurales. Los triángulos blancos se refieren a los sitios de corte de las proteasas virales para dar lugar a las proteínas no estructurales. c) Proteínas virales y su función.



Fuente: Koutsoudakis et al. (39)

Además de las 10 proteínas codificadas, se ha descrito la existencia de una forma diferente de la proteína core originada a partir del desplazamiento a través de desplazamientos del marco de lectura del ribosoma. La proteína F (*frameshift*) o ARFP (*alternate reading frame protein*) es una proteína quimérica que se expresa de manera natural durante la infección por el genotipo 1a del VHC de genotipo 1 a (46).

Ciclo de vida del virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C se replica en el citoplasma de los hepatocitos, se ha observado que las células mononucleares de sangre periférica, células B, células T, células dendríticas y sistema nervioso central también podrían ser lugares de replicación, aunque en una proporción mucho menor.

El VHC circula en forma libre o unido a lipoproteínas. Aún no se ha establecido con claridad el mecanismo por el cual el VHC se une y entra en las células para infectarlas. La replicación viral se divide en varias fases (figura 5):

Fase 1. Unión-Fusión. El virus atraviesa el endotelio del sinusoides a través de la unión a lipoproteínas de baja densidad (LDL) por lo que el receptor de LDL (LDLR) actúa facilitando la entrada del VHC en los hepatocitos y a través del endotelio fenestrado por difusión gracias a la unión con lectinas tipo C (DC-SIGN y L-SIGN) que están expresadas por las células dendríticas y por el sinusoides hepático respectivamente.

Una vez que el VHC interacciona con el LDLR se fija a 4 cofactores celulares SR-B1 (human scavenger receptor class B type 1), CD-81, Claudina-1 y Ocludina situados en la membrana del hepatocito, permitiendo la internalización del virus mediante endocitosis. Adicionalmente, existen ciertos cofactores implicados en la entrada del VHC a la célula como el EGFR (epidermal growth factor receptor), Eph A2 (ephrin type A receptor 2) y también el receptor NPC1L1 (47). Cuando el VHC se une a estos receptores entra en la célula mediante endocitosis mediada por receptor, dependiente de clatrina.

Fase 2. Fusión de membranas. Se produce la fusión de la membrana del hepatocito con la del virus gracias a la acidificación del pH del endosoma.

Fase 3. Liberación del ARN viral, traducción del ARN viral y procesamiento de la poliproteína. Cuando el virus está dentro del hepatocito pierde la cubierta y libera la nucleocápside. El genoma viral se libera en el citoplasma y se inicia la traducción del ARN. Una vez que el ARN está en el citoplasma, en la zona IRES de la región no codificante 5' se lleva a cabo la traducción del polipéptido del virus en el ribosoma del hepatocito y posteriormente su procesamiento. Las proteínas estructurales son procesadas por una peptidasa situada en el retículo endoplasmático y las no estructurales son separadas por la metaloproteasa (codificada por NS2) y por la proteasa de serina (codificada por NS3).

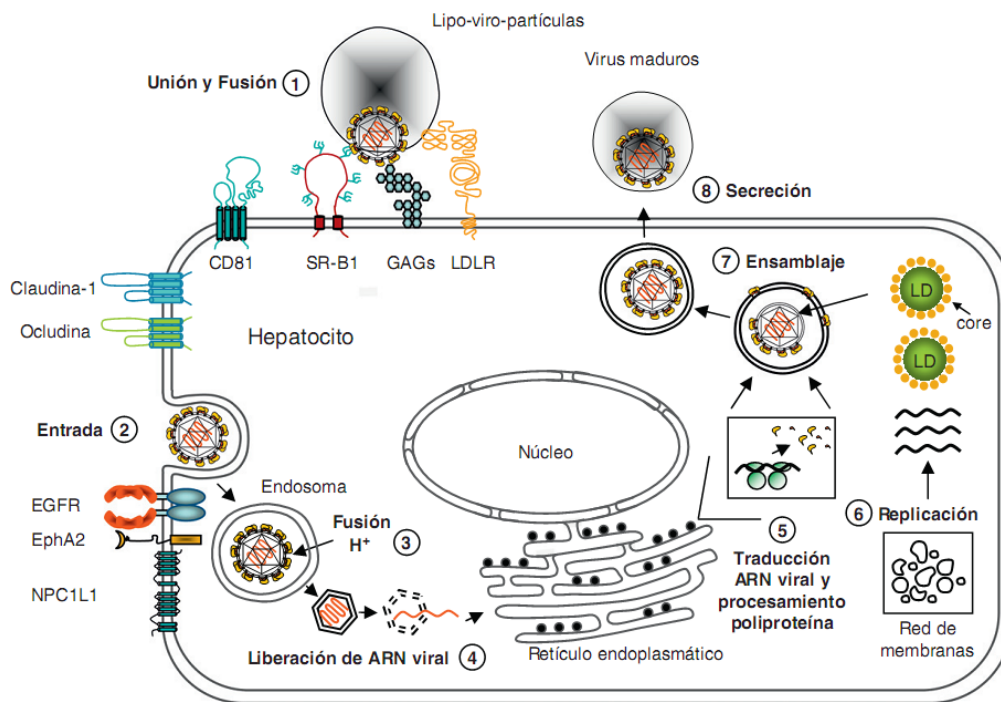
Fase 4. Replicación. Durante esta fase se forma el complejo de iniciación de la replicación a partir de las proteínas del virus y de una red de membranas intracelulares. A este complejo se une la región no codificante 3' que usa la cadena positiva de ARN como molde para la síntesis de la cadena negativa de ARN, la cual servirá a su vez como "plantilla" para crear nuevas cadenas de ARN positivo.

Fase 5. Ensamblaje. El ensamblaje del virus tiene lugar cerca de las gotas lipídicas. La proteína del core se va uniendo a las proteínas estructurales, formando la cápside, y a las no estructurales junto con los complejos de replicación.

Fase 6. Secreción. Aunque el mecanismo de exportación de viriones maduros al espacio pericelular o su transferencia a células vecinas aún no es bien conocido, la asociación de la proteína del core junto con las gotas lipídicas es relevante para la formación de viriones ya que

se especula que el virus sale del hepatocito mediante gemación del retículo endoplasmático. Este proceso que está relacionado con la síntesis de VLDL, por lo que la vía de síntesis de VLDL está implicada en la secreción del VHC y su inhibición provoca la dificultad en la secreción del VHC del hepatocito.

Figura 5. Ciclo celular del VHC



Fuente: Koutsoudakis et al (39)

Cualquiera de las proteínas del virus y cualquier momento del ciclo replicativo podría ser objeto de una diana terapéutica contra el VHC. Las principales dianas terapéuticas desarrolladas en este momento son: NS3/4A, NS5A y NS5B. El mejor conocimiento del ciclo vital y la resolución atómica de ciertas enzimas virales, 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.

Genotipos y cuasiespecies

El VHC es un virus con una alta variabilidad genética. Los dos principales factores que explican la elevada variabilidad genética son la elevada cinética de replicación viral (10¹² partículas diarias en la infección crónica) y la baja fidelidad de la ARN polimerasa responsable de la replicación. Esto hace que se generen y acumulen mutaciones que son las responsables de la

gran variabilidad genómica del virus. La heterogeneidad genética que presenta puede ser intragenoma, dando lugar a las cuasiespecies víricas, e intergenómica, dando lugar a los diferentes genotipos y subtipos.

Las cuasiespecies dependen del individuo, y aparecen como resultado de la mutación de las regiones HVR1 y HVR2, las cuales mutan espontáneamente durante el proceso de infección del huésped, la cuasiespecie que se replique más en el huésped será la predominante.

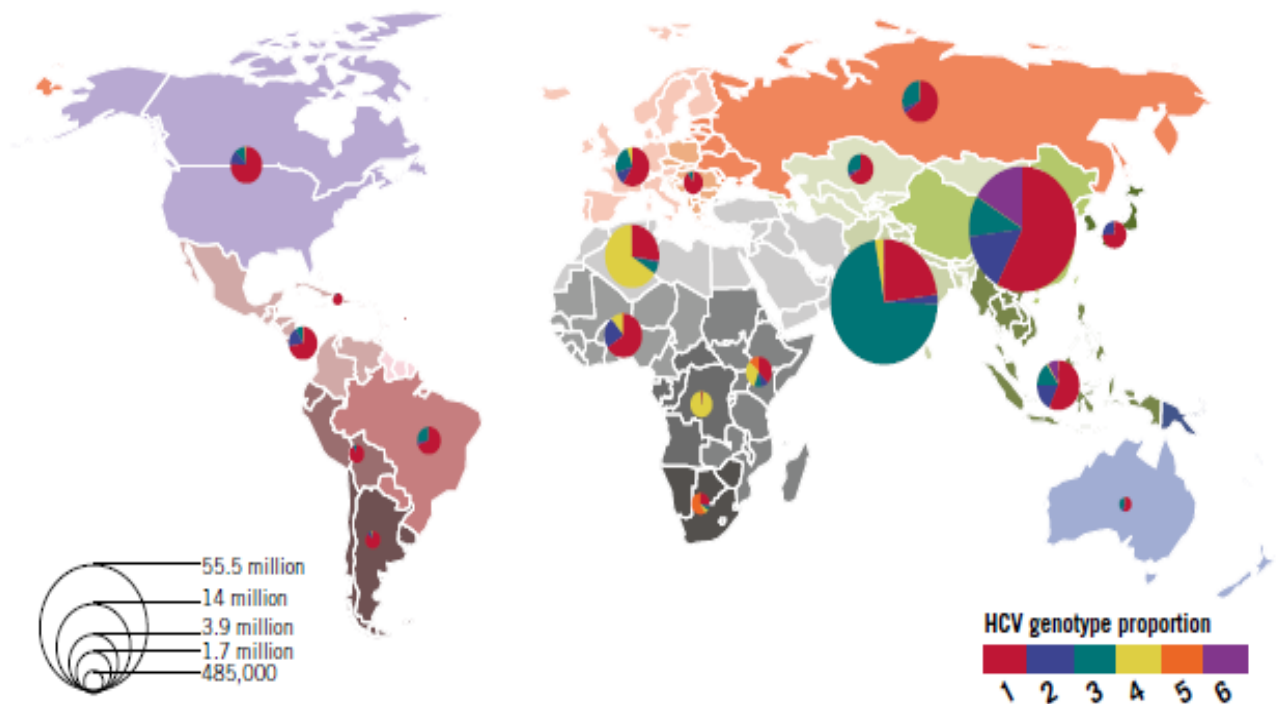
Los diferentes genotipos son el resultado de las mutaciones acumuladas durante muchos años en una determinada región geográfica, en la actualidad se han identificado hasta 7 tipos de genotipos diferentes (1 al 7).

El genotipo 1 es el más común, representando el 46,2% de todas las infecciones por VHC, seguido por el genotipo 3 (30,1%). La distribución de los genotipos y subgenotipos del VHC varía sustancialmente en las diferentes regiones del mundo (figura 6) (2). Los genotipos 1,2 y 3a están implicados en más del 90% de las infecciones en América, Europa, China, Japón, Australia, Nueva Zelanda. El genotipo 1 es el más frecuente en EEUU (40%) y el genotipo 1b en Sur y Este de Europa, China y Japón. El genotipo 3 es más prevalente en regiones de la India, Bangladesh, Nepal y Pakistan. Es también muy prevalente en Europa en los usuarios de drogas vía parenteral. El genotipo 4 predomina en Egipto y en regiones de África central. El genotipo 5 se encuentra fundamentalmente en Sudáfrica, siendo el responsable de más del 50% de las infecciones en esta zona. En el Sudeste asiático se encuentra mayoritariamente el genotipo 6 (48).

Recientemente se ha identificado el genotipo 7 en pacientes aislados de Canadá y Bélgica, aunque se especula que el posible origen de la infección puede estar en África Central (19).

La diversidad de genotipos también varía; la mayor diversidad se observa en China y Asia sudoriental, mientras que en algunos países, como Egipto y Mongolia, casi todas las infecciones por VHC se deben a un único genotipo (48).

Figura 6. Distribución global de los genotipos VHC.



Fuente: Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. April 2016. World Health Organization (2).

En España, como en el resto del mundo, el genotipo más frecuente es el 1, concretamente el subtipo 1b que está presente en alrededor del 44% de las personas infectadas, el subtipo 1a en un 25,5%. El genotipo 3 representa en 19% de las infecciones, el genotipo 4 lo porta el 8% de la población y el genotipo 2 tan solo el 3%. Los genotipos 5 y 6 son anecdóticos. (4).

1.1.4 Tratamiento

1.1.4.1 Objetivos del tratamiento

El objetivo del tratamiento es erradicar la infección por el VHC con el fin de detener la progresión fibrosis, prevenir las complicaciones de la enfermedad hepática, disminuir la mortalidad relacionada con la enfermedad hepática, y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los pacientes que tras el tratamiento antiviral alcanzan una respuesta viral sostenida, definida como ARN indetectable tras 12/24 semanas de finalizar el tratamiento, obtienen un beneficio clínico en el seguimiento y mejoría en el pronóstico de forma global en diferentes aspectos.

La respuesta viral sostenida conduce a una disminución del grado de fibrosis hepática. En pacientes que tras el tratamiento antiviral alcanzan una RVS12 se objetiva una disminución del grado de fibrosis hepática, este hecho no se objetiva en pacientes no tratados (49) y es independiente del grado de fibrosis inicial, ya que la disminución del grado de fibrosis también se ha observado en pacientes con un grado de fibrosis avanzada (cirrosis en estadios precoces) al inicio del tratamiento (50). Se entiende por regresión de cirrosis la reducción de al menos 2 puntos en la escala METAVIR en biopsias hepáticas realizadas antes y después del tratamiento. Además cabe destacar, que aunque no se alcance una RVS12, el hecho de haber estado bajo tratamiento antiviral también supone un beneficio ya que se enlentece la progresión de la fibrosis aunque no se evite a largo plazo.

Debido a que el tratamiento pueda revertir no sólo la fibrosis hepática sino también la cirrosis en estadios precoces, es clara la necesidad de tratar a estos pacientes que además se beneficiarán de la disminución de complicaciones relacionadas con la cirrosis hepática (51)(52). Diferentes estudios han demostrado que pacientes con fibrosis avanzada con RVS12 tras tratamiento antiviral, tienen de forma global una reducción estadísticamente significativa de todas las causas de muerte en comparación con los que no alcanzan una RVS12 (53).

Aún existen pocos estudios que evalúen el impacto clínico de la RVS12 tras el tratamiento con AAD a largo plazo. Los datos disponibles sugieren que en pacientes con fibrosis avanzada (F3-4) o cirrosis compensada (F4) la RVS12 reduce pero no elimina, el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma. Es por ello que en la actualidad las guías clínicas recomiendan mantener las estrategias de diagnóstico precoz del HCC realizando una ecografía de cribado cada 6 meses, en pacientes con RVS12 y cirrosis hepática (14) (54). Por otro lado, datos preliminares de estudios recientes sugieren un incremento en la incidencia de recurrencia del hepatocarcinoma en pacientes que habían alcanzado remisión completa y fueron tratados con antivirales directos (55).

En relación con el Impacto de la RVS12 sobre la hipertensión portal en pacientes con cirrosis compensada se ha objetivado la una reducción de la presión portal durante y después del tratamiento en algunos pacientes.

En pacientes con cirrosis descompensada, datos preliminares sugieren que podría existir una mejoría o estabilización de la función hepática en más del 60% de los pacientes. En general, la mejoría es modesta, aunque en algunos casos se produce el control e incluso la desaparición de la descompensación clínica. De hecho, una proporción no desdeñable (10-25%) de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático por el VHC podría no requerirlo tras alcanzar la

curación de la infección. No obstante, se requiere un mayor tiempo de seguimiento para confirmar y conocer la verdadera magnitud de estos resultados.

En conclusión, el tratamiento antiviral independientemente de que se logre alcanzar una RVS12, supone un impacto positivo en la enfermedad. El tratamiento antiviral mejora la calidad de vida de los pacientes, reduciendo el grado de fibrosis hepática y en algunos pacientes revirtiendo la cirrosis en estadio precoz, reduciendo así las complicaciones derivadas de la cirrosis hepática.

1.1.4.2 Fármacos antivirales empleados

Desde que en el año 1989 se descubriera el virus de la hepatitis C se han utilizado varias combinaciones de tratamientos que con el tiempo se han ido modificando.

El primer fármaco disponible para el tratamiento frente al VHC, fue el interferón alfa (IF- α) (Roferon® (interferon alfa-2a) e Intron® (interferon alfa-2b)), que se administraba por vía subcutánea, 3 veces por semana. En aquel momento, la RVS12 era del 11-19%, y los efectos secundarios muy frecuentes e incapacitantes.

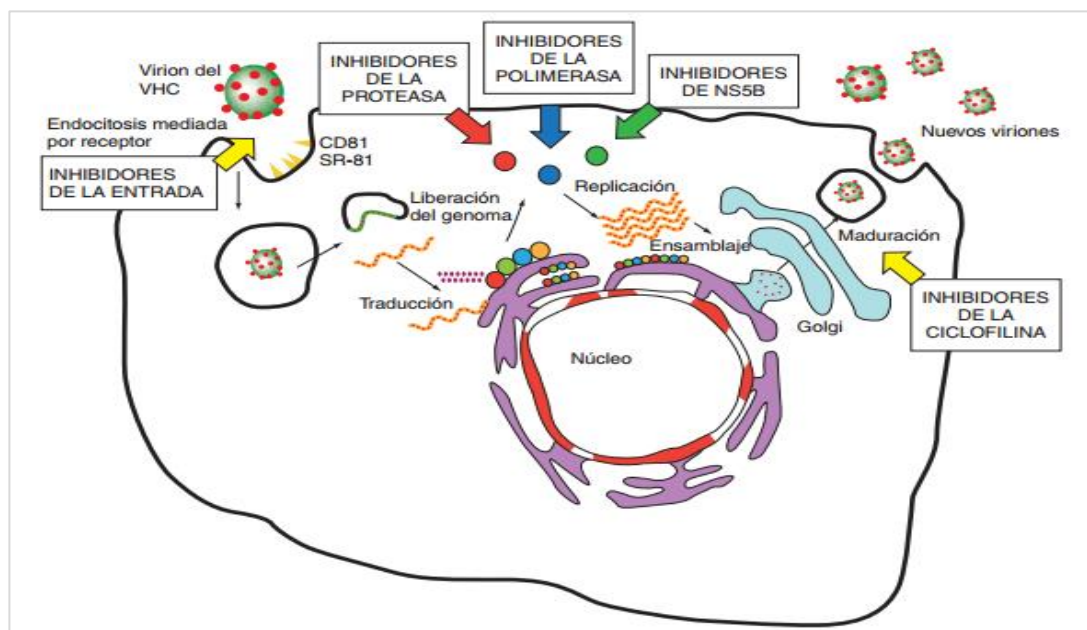
Con posterioridad aparecieron las formas pegiladas de interferón (Pegasys® (interferon pegilado alfa-2a) y PegIntron® (interferon alfa-2b), que conseguía una tasa mayor de RVS12 en torno al 30%, y además solo precisaban una inyección semanal. En aquel momento se administraba tratamiento en monoterapia, con pautas de 24-48 y hasta 78 semanas.

En el año 2001, la ribavirina se incorporó al tratamiento aumentando la RVS12 en torno al 45%. Tanto la RBV que es un nucleósido sintético, como el IFN que es un inmunomodulador, son fármacos sin acción específica contra el VHC. Se relacionaban además con importantes efectos secundarios que en muchos casos obligaban a la suspensión prematura del tratamiento.

A lo largo de esta década, el avance en el conocimiento del ciclo vital del VHC y de sus características estructurales, han estimulado y facilitado el desarrollo de los nuevos agentes antivirales de acción directa (AAD) y también otros dirigidos a dianas del huésped. Estos fármacos actúan de forma específica sobre una o varias partes del ciclo de vida del VHC rompiendo así la cadena de replicación (figura 7).

En el año 2011, la comercialización de boceprevir y telaprevir supuso el inicio de la era de los antivirales directos de primera generación, estos inhibidores de la proteasa (IP), aumentaron las tasas de RVS12, en hasta el 65%, pero a costa de importantes efectos secundarios.

Figura 7. Dianas terapéuticas para el desarrollo de agentes antivirales de acción directa.



Fuente: Chueca et al. Actualización en la terapia de la hepatitis C. Nuevos fármacos, monitorización de la respuesta y resistencias (56).

Según la fase del ciclo vital sobre la que actúan los nuevos fármacos antivirales de acción directa impidiendo la replicación del VHC reciben diferentes nombres agrupándolos por clases o familias de fármacos. Identificamos tres familias disponibles: Inhibidores de la proteasa, Inhibidores de la polimerasa e Inhibidores de la proteína NS5A.

Desde agosto de 2014 hasta la actualidad diferentes fármacos antivirales de acción directa han sido autorizados y están disponibles para el tratamiento de la hepatitis C (tabla 3)

Tabla 3. Antivirales de acción directa autorizados en España (última revisión marzo 2017).

Mecanismo de acción	Fármaco	Genotipo
Inhibidores de la proteasa NS3/4A	Boceprevir*	1
	Telaprevir*	
	Simeprevir	1 y 4, variable en el resto
	Paritaprevir	
	Grazoprevir	Pangenotípico
Inhibidores de la NS5A	Daclastavir	1 y 4, variable en el resto
	Ledipasvir	
	Ombitasvir	
	Elbasvir	Pangenotípico
	Velpatasvir**	Pangenotípico
Inhibidores de la polimerasa NS5B		
Análogos no nucleos(t)idos	Sofosbuvir	Pangenotípico
No Análogos no nucleos(t)idos	Dasabuvir	1

*retirados (no disponibles)

**pendiente de fijación de precio (no disponible)

Un único AAD no puede evitar por sí solo la reproducción del VHC porque éste realiza cada día millones de copias de sí mismo y fruto de esa reproducción incontrolada algunas de esas copias podrían presentar ciertas mutaciones en su estructura genética, que generarían resistencias los fármacos antivirales, por este motivo un tratamiento debe constar de dos medicamentos de diferente familia de inhibidores como mínimo.

El desarrollo de fármacos antivirales de acción directa (AAD) ha proporcionado a los médicos un arsenal terapéutico capaz de conseguir la curación casi universal de la hepatitis C. Las combinaciones de inhibidores nucleósidos de la polimerasa (sofosbuvir), inhibidores no nucleósidos de la polimerasa (dasabuvir), inhibidores de la proteasa (IP; simeprevir, paritaprevir, grazoprevir) e inhibidores del NS5A (ledipasvir, ombitasvir, daclatasvir, elbasvir, velpatasvir) han demostrado ser muy eficaces para erradicar el VHC.

1.1.4.3 Definiciones de respuesta y seguimiento

Con la incorporación de los fármacos antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis por virus C, se han establecido unos nuevos conceptos estandarizados en relación con la respuesta virológica. Se define:

- 1.- Respuesta virológica rápida (RVR): ARN indetectable en semana 4 de tratamiento.
- 2.- Respuesta virológica precoz: (EVR: Early virological response o cEVR: complete): ARN detectable en semana 4 pero indetectable en semana 12 de tratamiento y hasta el final del tratamiento.
- 3.- Respuesta virológica tardía (DVR: Delayed virological response o pEVR: partial-EVR): La carga viral disminuye más de 2 log pero sigue siendo detectable en semana 12, indetectable en semana 24 y hasta el final del tratamiento.
- 4.- Respuesta al final del tratamiento (RFT): ARN indetectable al terminar el tratamiento, independientemente de su duración.
- 5.- Respuesta viral sostenida: Cuando el ARN permanece indetectable tras 12/24 semanas de finalizar el tratamiento.
- 6.- Respuesta virológica rápida extendida (RVRe): ARN negativo en semana 4 y que se mantiene indetectable en semana 12.
- 7.- Respuesta precoz: ARN indetectable en semana 8 de triple terapia (previa fase de lead-in de 4 semanas con Peg-IFN y RBV, es decir 4 semanas con triple terapia).
- 8.- Respuesta tardía: ARN detectable en semana 8 de terapia, pero negativa en semana 12 (semana 8 con triple terapia).

Actualmente en práctica clínica, debido a la duración de los tratamientos y al manejo de los mismos utilizamos básicamente tres de estas definiciones: Respuesta virológica rápida, Respuesta al final del tratamiento y la Respuesta viral sostenida.

En relación con la ausencia de respuesta al tratamiento podemos diferenciar diferentes tipos de no respuesta en base al momento en el que se producen:

- Recidiva virológica: Consiste en la reaparición de ARN-VHC tras haber completado el tratamiento con carga viral indetectable.
- Respuesta parcial: Es la disminución de más de 2 log de la carga viral basal en semana 12 pero sigue siendo detectable en semana 24 de tratamiento.
- Respuesta nula: Disminución de menos de 2 log en la carga viral basal en semana 12 de tratamiento.
- Rebote virológico ó Breakthrough: Reaparición de carga viral detectable durante el tratamiento tras haber sido indetectable o elevación de más de 1 log en relación a la carga viral más baja conseguida durante el tratamiento.

1.1.4.4 Factores predictivos de respuesta al tratamiento

A lo largo de la historia del tratamiento de la hepatitis C se han postulado diferentes factores se relacionan con una mayor o menor posibilidad de alcanzar una RVS12 con el tratamiento antiviral. Hasta la irrupción de los fármacos antivirales de acción directa, la consideración de los mismos tenía una especial relevancia clínica. Actualmente dadas las altas tasas de RVS12 alcanzadas, su utilidad clínica se ha visto reducida.

Los factores predictores de RVS12 se clasificaban en dos grupos, dependientes del huésped y del virus:

Factores dependientes del huésped (paciente)

- Polimorfismo IL28B. El polimorfismo favorable de la IL28B (CC) incrementa las tasas de RVS12. Los pacientes con el polimorfismo favorable tenían tasas de RVS12 2-3 veces superiores a los que lo tenían desfavorable (TT) (57) por lo que se consideraba un factor predictor muy importante de respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con genotipo 1 (58). La IL-28B puede ser un factor clave en la inmunidad del huésped contra el VHC. El uso de polimorfismos de IL-28B como herramienta predictiva puede tener un impacto importante en las estrategias de tratamiento para la infección crónica por VHC, particularmente en el contexto de terapias emergentes y agentes antivirales de acción directa (59).

- Edad. En general los pacientes más jóvenes tienen mayor probabilidad de respuesta al tratamiento antiviral que los pacientes de edad avanzada. Los pacientes de edad más avanzada toleran peor el tratamiento, tiene un mayor porcentaje de abandonos y necesitaban con mayor frecuencia una modificación de dosis de RBV lo que podía contribuir a la menor respuesta (60).
- Respuesta virológica rápida (semana 4 de tratamiento). La RVR es el factor predictor más importante y potente de RVS12. Existen diferentes probabilidades de conseguir una RVR y una RVS12 dependiendo del genotipo viral. Sin embargo, la probabilidad de alcanzar una RVS12 es muy elevada en pacientes que previamente habían tenido una RVR, independientemente del genotipo viral, raza o polimorfismo de la IL28B (61).
- Raza. La raza Afroamericana y la Hispana tienen peores tasas de RVS12 que la raza caucásica. En un estudio que incluyó diferentes razas, los Afroamericanos presentaron tasas de RVS12 significativamente menores (28% vs 52% en los caucásicos) (62). Un estudio similar mostró que la raza hispana también tenía menor RVS12 que la caucásica (34% vs 49% respectivamente). Estos resultados se relacionan directamente con la distinta prevalencia del polimorfismo CC IL28B entre las distintas razas.
- Presencia de cirrosis hepática: Como ya se ha comentado previamente, se considera una población difícil de tratar y en todos los estudios y cohortes de práctica clínica real estos pacientes tienen menor probabilidad de alcanzar una RVS12 que los pacientes con fibrosis leve-moderada.
- Esteatosis hepática. El virus de la hepatitis C modula las vías biosintéticas del colesterol intrahepático para promover la replicación viral. La infección crónica por VHC se asocia con un metabolismo alterado, incluyendo dislipidemia y resistencia a la insulina, que contribuye a la progresión de la enfermedad e influye en la respuesta a la terapia. Los pacientes con esteatosis hepática presentan tasas de RVS12 más bajas (63) (64).
- Resistencia a la insulina y diabetes mellitus. Ambos factores están ligados a la obesidad y están asociados a menores tasas de RVS12 (65). En pacientes que logran una RVS12 se ha observado que la resistencia a la insulina se atenúa y las células beta pancreáticas vuelven a funcionar con normalidad y se mejorando el metabolismo de la glucosa (66).

Factores dependientes del virus

- Genotipo. Muchos estudios han demostrado que el genotipo 1 y en menor medida el 4 tienen peor respuesta comparado con otros genotipos como el 2 y 3, por lo que han sido considerados "genotipos difíciles de tratar". Dentro del genotipo 1, el genotipo 1b responde

mejor al tratamiento que el genotipo 1a tanto para Peg-IFN y RBV, triple terapia y nuevos tratamientos libres de inteferón.

- ARN-VHC basal: Partir de baja carga viral (<400.000-800.000 UI/nl) es un factor predictor independiente de buena respuesta al tratamiento (67)

A pesar de todo lo previamente expuesto en cada paciente pueden coexistir diferentes factores, por lo que la influencia exacta en relación con la respuesta al tratamiento se desconoce.

1.1.4.5 Aspectos actuales y perspectivas de futuro del tratamiento de la hepatitis C

La progresiva comprensión de los mecanismos de replicación del virus de la hepatitis C ha permitido la identificación de dianas potenciales en puntos concretos del ciclo vital. Se pueden prever e inhibir una serie de posibles objetivos o dianas terapéuticas a nivel de la entrada viral, de la replicación viral y de la formación de partículas infecciosas, actuando sobre las cuales se interrumpe directamente la reproducción del VHC. Los objetivos más obvios son la proteasa NS3/4A y la polimerasa NS5B del VHC. Por eso la primera generación de AAD fueron los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la polimerasa análogos de nucleósidos o no nucleósidos. También ha sido muy relevante el descubrimiento de los inhibidores del complejo de replicación NS5A.

Actualmente, existen en diferentes fases de desarrollo clínico numerosas moléculas con un mecanismo de acción similar. Adicionalmente una nueva línea de investigación se ha iniciado a la búsqueda de nuevas moléculas que actúen sobre las proteínas del huésped implicadas en la replicación del virus (tabla 4).

Tabla 4. Antivirales de acción directa actualmente en desarrollo.

INHIBIDORES NS3/A4	INHIBIDORES NS5A	INHIBIDORES NS5B		DIANAS DEL HUESPED	
		Análogos nucleós(t)idos	No análogos nucleós(t)idos	Inhibidores de la ciclofilina A	Inhibidores de miARN-122
Faldaprevir	GS-5286	Mericitabina	Tegobuvir	Alisporivir	Miravirsén
Asunaprevir	MK-8742	VX-135	ABT-333	BC-556	
Danoprevir	PPI-668	ACH-3422	GS-9669	NIm-811	
Veniprevir	GSK-2336805	IDX-20963	PPI-383	SCY-635	
Sovaprevir	Samatasvir (IDX-719)	IDX-184	Deleobuvir		
Glecaprevir	ACH-3102		BMS-791325		
MK-5172	Pibrentasvir (ABT-530)		Filibuvir		
ACH-2684			TMC-647055		
IDX-320			VX-2221		
Narlaprevir			ANA-598		
GS-9451					
GS-9256					

Es importante tener en cuenta que la mayoría de los nuevos antivirales frente al VHC han sido diseñados para ser utilizados en pacientes infectados con genotipo 1, por lo que la eficacia frente a otros genotipos a de aclararse. Las importantes diferencias genéticas entre los genotipos 1 y 3 explican que la actividad de los inhibidores de la proteasa y la potencia de los inhibidores de la polimerasa no nucleósidos sea menor frente al genotipo 3.

Finalmente, queda por determinar el papel que las terapias específicamente dirigidas pueden jugar en el tratamiento de grupos especiales de pacientes, como pueden ser los cirróticos descompensados o aquellos que no han respondido a una primera línea de antivirales de acción directa.

La aparición de resistencias a los antivirales supone otra limitación importante de los nuevos antivirales directos. La resistencia a los inhibidores de la proteasa puede conferir resistencia cruzada a otros fármacos de la misma familia, lo que complicará el rescate del subgrupo de pacientes con fracaso. Asimismo, es necesario aclarar la persistencia de las mutaciones a lo largo del tiempo.

En relación al desarrollo de posibles vacunas, la heterogeneidad del virus (genotipos, cuasiespecies) y la fácil evasión del virus a anticuerpos neutralizantes por su rapidez para mutar complican su desarrollo. Además, la falta de un sistema de cultivo de tejidos eficaz para propagar el VHC añade una complejidad adicional a la tarea de desarrollo de la vacuna. Los correlatos inmunológicos asociados con la progresión o protección de la enfermedad aún no se han definido, pero estudios recientes sugieren que una respuesta inmune celular multiespecífica es importante en la resolución de la infección. Actualmente, se están utilizando varios enfoques prometedores para desarrollar una vacuna contra el VHC. Se están explorando vacunas nuevas basadas en tecnología molecular tales como proteínas recombinantes, péptidos, partículas similares a virus, ADN desnudo y virus recombinantes (68).

1.1.5 Desarrollo y criterios de autorización de los fármacos antivirales de acción directa

Los medicamentos están sometidos, en España, en la UE y en todos los países desarrollados, a un régimen estricto de evaluación y autorización oficial, que debe superarse de forma previa a la comercialización del medicamento.

El proceso de obtención de un nuevo medicamento se inicia con la investigación o descubrimiento de un nuevo principio activo y se continua con un segundo proceso de desarrollo preclínico y clínico, que persigue demostrar que se dispone de las suficientes garantías sobre la calidad del producto (procedimiento de fabricación, impurezas, estabilidad y caducidad, etc.) y

sobre su eficacia terapéutica, así como de un conocimiento razonable sobre su perfil de riesgos o reacciones adversas a partir de los estudios realizados en seres humanos .

La obtención de la autorización de comercialización supone que las autoridades reguladoras avalan públicamente que los beneficios o eficacia terapéutica son superiores a los riesgos esperados del medicamento, cuando éste se utiliza de acuerdo con determinadas instrucciones de uso que se recogen en la llamada ficha técnica oficial autorizada para el medicamento.

En abril del 2009, la Agencia Europea del Medicamento, ante el inminente desarrollo de nuevos fármacos de acción directa frente al virus de la hepatitis C, publicó la “Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic hepatitis C” (69).

El objetivo de esta guía es proporcionar orientación sobre el desarrollo clínico de los nuevos fármacos para el tratamiento de la hepatitis C crónica. Esta guía se centra en el desarrollo de los nuevos agentes anti-virales de acción directa), proporcionando una orientación sobre el diseño de los ensayos clínicos considerados relevantes para la evaluación de estos fármacos. Esta guía ha sufrido actualizaciones posteriores, la última publicada en junio de 2016.

En esta última actualización se establecen unas recomendaciones específicas para llevar a cabo el desarrollo clínico de los antivirales de acción directa. Desde las primeras fases del desarrollo, para la caracterización de las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los fármacos a estudio, hasta el estudio en poblaciones especiales, que incluyen pacientes coinfectados, población pediátrica, trasplantados, cirróticos descompensados e incluso pacientes no respondedores a otros AAD.

Esta guía también recoge aspectos en relación al diseño y la metodología de los estudios confirmatorios (pivotaes) con los que se demuestre que el perfil beneficio/riesgo del fármaco en desarrollo es favorable, y que son la base para la autorización de comercialización. Recoge aspectos en relación a las variables de estudio, el tiempo de seguimiento posterior, la población que debe incluirse, la extrapolación a otras poblaciones (genotipos), la necesidad de grupos de comparación...

Adicionalmente la guía establece también unas recomendaciones específicas en relación a la redacción de la ficha técnica del fármaco en desarrollo. En general se establece que la indicación debe ser amplia “... *está indicado en combinación con otros agentes para el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos*”. La actividad frente a cada genotipo y la información en subpoblaciones clínicamente relevantes debe quedar específicamente

reflejada., así como cualquier incertidumbre relevante sobre el régimen óptimo en diferentes situaciones.

1.1.6 La ficha técnica

La ficha técnica (FT) o resumen de las características del producto es el documento oficial de un medicamento aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) donde se reflejan las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y se sintetiza la información científica esencial para los profesionales sanitarios (70).

La autorización de comercialización de un medicamento se otorga por las agencias regulatorias, tras evaluar los datos de calidad, eficacia y seguridad provenientes del desarrollo del medicamento, incluidos todos los ensayos clínicos realizados. Las distintas agencias nacionales que existen en la Unión Europea (UE), como la AEMPS, trabajan de forma colaborativa en red, de forma que las evaluaciones y decisiones son comunes para toda la UE.

En el caso de los nuevos medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C, la autorización se realiza a través de un procedimiento centralizado obligado, en este caso, es la Comisión Europea quien emite una autorización de comercialización siguiendo las recomendaciones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). La decisión de comercialización es válida para todos los países de la UE y las condiciones de autorización, establecidas en la ficha técnica (FT), son idénticas.

La autorización de comercialización significa que las agencias avalan la existencia de una relación beneficio-riesgo positiva para el uso del medicamento en las indicaciones y condiciones que quedan delimitadas en su FT. Al mismo tiempo que un medicamento es aprobado por la agencia reguladora se aprueban los documentos que garantizan el acceso a toda la información disponible sobre el mismo: la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado.

Estos documentos son redactados por el titular de autorización de comercialización del medicamento (compañía farmacéutica) y presentados a las autoridades reguladoras en el momento de solicitar el registro. El contenido debe adecuarse a los requisitos solicitados por éstas.

En los países de la Unión Europea el contenido de la ficha técnica presenta una estructura fija que consta de las siguiente secciones (71):

- Nombre del medicamento.
- Composición cualitativa y cuantitativa.
- Forma farmacéutica.

- Datos clínicos (indicaciones terapéuticas, posología y formas de administración, contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de empleo, interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción, embarazo y lactancia, efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, reacciones adversas y sobredosis).
- Propiedades farmacológicas (propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y datos preclínicos sobre seguridad).
- Datos farmacéuticos (lista de excipientes, incompatibilidades, periodo de validez, precauciones especiales de conservación, naturaleza y contenido del envase, precauciones de eliminación y manipulación).
- Titular de la autorización de comercialización.
- Número de la autorización de comercialización.
- Fecha de la primera autorización/renovación de la autorización.
- Fecha de la revisión del texto.

Una vez que el medicamento se encuentra comercializado, la ficha técnica se va revisando y modificando de acuerdo con la nueva información que se produce post-comercialización. La FT es un documento dinámico que se actualiza periódicamente en base a nuevos datos que pueden ampliar o restringir las condiciones de uso autorizadas, provocar cambios en la dosificación, incluir nueva información en relación con grupos de pacientes específicos en los que se pueden utilizar los medicamentos, etc. Estas actualizaciones son siempre a requerimiento del titular de la autorización de comercialización, aunque existe una única excepción en relación con la actualización de datos de seguridad, en los que la autoridad reguladora puede intervenir a iniciativa propia sin requerir la conformidad de la compañía.

En nuestro país, los médicos y otros profesionales de la salud pueden acceder a las fichas técnicas actualizadas publicadas en las páginas web de las agencias reguladoras de medicamentos internacionales como la European Medicines Agency (www.ema.europa.eu) o la nacional, AEMPS, a través del Centro de Información on line de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) (<https://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>). CIMA, facilita toda la información oficial actualizada sobre los medicamentos. Su acceso es público y gratuito se mantiene con los datos existentes en el registro de medicamentos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. A título orientativo dispone de datos de más de 15.000 medicamentos (autorizados, revocados y suspendidos temporalmente), y en torno a 1.600 principios activos.

La información disponible en la ficha técnica puede ser utilizada por el médico para consultar indicaciones, posología, contraindicaciones, efectos adversos y para qué grupos de pacientes ha sido aprobado un medicamento. Sirve como respaldo científico y legal del uso del medicamento. Por tanto, la ficha técnica puede concebirse como una herramienta de garantía tanto para el prescriptor como para el usuario, que conjuga la información surgida en todas las fases de desarrollo del medicamento pre-comercialización y que se sigue nutriendo de la farmacovigilancia posterior. Es un elemento de consulta más, que esta accesible para contribuir a la prescripción más responsable y segura de medicamentos.

Uso fuera de indicación

Se ha definido el uso fuera de FT (off-label use) como el uso de un medicamento autorizado en condiciones diferentes a las que quedan cubiertas por la FT del medicamento (72). Habitualmente se aplica tanto en lo que se refiere a la indicación clínica como a la posología u otros aspectos de la FT.

El Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, y establece los requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en España (72). En su capítulo III, establece que la utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la legislación vigente (73).

La frecuencia del uso fuera de indicación es mucho mayor de la que en general se piensa. Se ha estimado que el uso fuera de FT alcanza el 21% de todas las prescripciones en general (74), si bien en algunas áreas como en pediatría supone porcentajes mucho más elevados.

En un estudio español publicado que evaluaba el uso fuera de indicación en el ámbito específico de la consulta de gastroenterología en niños, el 47,3% de los pacientes incluidos habían recibido un fármaco fuera de las condiciones de uso establecidas en su FT, este porcentaje se incrementaba en niños menores de 2 años. Los fármacos implicados fueron fundamentalmente inhibidores de la bomba de protones y antiH2 (75). Otra cohorte española (76) en la que se describía el uso de antivirales frente al VIH en niños objetivó un uso fuera de FT en el 69% de los

niños incluidos, lo que representaba el 23% de los antiretrovirales prescritos. En este estudio, el grupo de pacientes con prescripciones fuera de FT el porcentaje de efectos adversos fue significativamente mayor, además este grupo presentó mayores tasas de fracaso terapéutico (50% versus 26%, $p < 0,05$).

En relación con el uso específico de antivirales de acción directa fuera de ficha técnica, existen tres publicaciones que abordan indirectamente este tema utilizando perspectivas y una metodología diferente.

En un estudio recientemente publicado (77), cuyo objetivo era describir las características demográficas, clínicas y los patrones de prescripción asociados al tratamiento con sofosbuvir en Estados Unidos, se incluyó un total de 338 pacientes. El régimen más frecuentemente prescrito fue la combinación de sofosbuvir más simeprevir (51,4%), en el momento del estudio esta combinación aún no estaba autorizada por el organismo competente (FDA), por lo que en el momento de su utilización se consideraron fuera de FT. Los autores atribuyen este uso fuera de FT, a la "acumulación" de pacientes que esperaban tratamientos mejor tolerados. En este estudio, las situaciones de fuera de indicación parecen relacionadas con el desfase entre la generación de evidencia y la actualización de las fichas técnicas, es solo una cuestión de tiempo que las condiciones de uso establecidas en ficha técnica recogieran la situación real de uso en práctica clínica.

Otro estudio publicado en 2013 (78) describió la práctica clínica en relación al tratamiento del VHC en Estados Unidos inmediatamente después de la introducción de los primeros antivirales de acción directa. Se obtuvieron los datos a través de una encuesta realizada a 1.658 médicos. El 69% de los médicos prescribirían AAD a pacientes coinfectados por VIH, y un 48% lo prescribiría a pacientes trasplantados, a pesar de que ambas recomendaciones no estaban incluidas en el momento del estudio en la FT de los fármacos del estudio.

Por último, en un artículo de opinión publicado en *Hepatology* en 2014 (79), los autores ofrecen una reflexión en relación con el uso fuera de indicación esperado tras la autorización de los antivirales de acción directa de segunda generación.

A la vista de lo que ya se observó tras la autorización de los antiretrovirales para el VIH y los antivirales para el tratamiento de la hepatitis B, los autores auguran que el uso fuera de FT con los AAD será un hecho, fundamentalmente en relación con el tratamiento de grupos de población específicos: trasplantados, cirróticos descompensados, no respondedores a AAD de primera generación, población pediátrica, en los que el perfil beneficio/riesgo no ha sido aun suficientemente avalado en ensayos clínicos. Los autores exponen que en estos grupos el uso fuera de FT será una realidad, y por tanto creen necesario establecer a priori unas directrices

comunes a la hora de determinar un umbral mínimo de seguridad y eficacia que garantice en cierta medida su uso a pesar de estar fuera de FT. Además ahondan en la necesidad de informar y consensuar el tratamiento con el paciente, como punto clave en el uso de estos fármacos fuera de lo establecido en sus fichas técnicas.

En nuestro país, la necesidad de informar al paciente queda recogida en el Real Decreto 1015/2009 (artículo 15a). Este establece que es necesario obtener el consentimiento del paciente, verbal o escrito, antes de la utilización de un medicamento fuera de FT, tras haberle informado de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y de las alternativas disponibles, si existieran. En caso de un consentimiento verbal, el médico debería dejar constancia por escrito en la historia clínica del paciente que se ha otorgado el consentimiento por el paciente (o su representante) para recibir el tratamiento en cuestión. En caso de conflicto, el consentimiento del paciente y las anotaciones en la historia clínica pueden convertirse en la garantía fundamental para ilustrar que se ha realizado una práctica clínica correcta.

La legislación actual vigente reconoce el uso fuera de FT como un acto asistencial que queda dentro de la esfera de la práctica clínica, y por tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor, sin que se requiera recabar ningún tipo de autorización para dicho uso. No obstante pueden existir casos particulares, en los que por motivos justificados de impacto presupuestario o para garantizar una asunción de responsabilidades a un nivel superior, localmente se decida instaurar algún procedimiento de aprobación previa para el uso de determinados medicamentos. En ese caso, el procedimiento debería comunicarse formal y adecuadamente a los prescriptores.

Por último en relación con la responsabilidad asumida por el médico ante el uso fuera de FT de un medicamento, debe considerarse el hecho de que en algunos ámbitos, las pólizas de responsabilidad de los médicos podrían excluir los daños causados por el uso de medicamentos al margen de sus condiciones autorizadas. Pero por otro lado está también la necesidad de una práctica clínica correcta, lo que incluye la prescripción del medicamento más adecuado para el paciente en cada situación. En estos casos, la existencia de datos científicos publicados sobre dicho uso, las recomendaciones de las sociedades científicas o los protocolos asistenciales locales ofrecerán una mayor garantía al médico prescriptor.

1.2. DOCUMENTOS PARA LA PRÁCTICA ASISTENCIAL: USO EN PRÁCTICA CLÍNICA.

1.2.1 Recomendaciones y Guías de práctica clínica

Actualmente se define como Guía de práctica clínica (GPC) al “conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes” (80).

Esta definición de GPC hace énfasis en dos aspectos importantes que deberían reflejarse en toda guía basada en la evidencia de buena calidad: que se basa en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de riesgos y beneficios de las distintas alternativas.

La toma de decisión terapéutica por parte de los profesionales médicos conlleva asociada la capacidad de identificar la alternativa más adecuada mediante la valoración de las implicaciones en términos de resultados clínicos, idoneidad, riesgos, costes e impacto social e individual de las diferentes opciones asistenciales disponibles. La complejidad de este proceso de decisión se ve agravada por el incremento de las posibilidades y opciones asistenciales que surgen del avance del conocimiento científico, la imposibilidad de acceso a toda la información científica disponible y la racionalización de los recursos sanitarios, unido a la variabilidad de los estilos de práctica clínica.

Las guías de práctica clínica están dirigidas a profesionales y pacientes con el objetivo de proporcionar información para la toma de decisiones en intervenciones de salud. Sus orígenes tienen sus bases en los fundamentos de la medicina basada en la evidencia y su elaboración tiene el propósito de reducir la variabilidad de la práctica médica para garantizar un nivel óptimo de calidad y mejorar la atención de la salud. Se basan en revisiones sistemáticas de la literatura científica disponible y se realizan recomendaciones para la actuación clínica según la evidencia que las sustenta.

Resulta evidente que la utilización de las guías de práctica clínica (GPC) es una necesidad actual impostergable en la actuación médica para sintetizar el estado del conocimiento científico y establecer un equilibrio entre riesgos y beneficios, así como la posibilidad de tratamientos alternativos para cada paciente. No obstante, a pesar de que las Guías de práctica clínica constituyen una gran herramienta de trabajo, no se deben pensar que en ellas se van a encontrar las respuestas a todas las preguntas que se hacen en la consulta diaria. La decisión final sobre el procedimiento clínico, preventivo, diagnóstico o terapéutico estará siempre en manos del médico, del paciente y de las circunstancias específicas que rodean cada situación clínica.

El origen de las Guías de Práctica Clínica

Los orígenes de las GPC tiene sus bases en el movimiento de la "Médicine d' Observation" propugnado en Francia, a mediados del siglo XIX, por Pierre C. Alexander Louis, Bichot y Magendie, quienes sostenían como fundamento, que los médicos en su práctica asistencial no debían basarse exclusivamente en la experiencia personal y en sus apreciaciones sobre las conductas a tomar ante determinada enfermedad, sino que esta debía fundamentarse sobre los resultados de investigaciones que mostraran efectos en términos cuantificables (81). Estos fundamentos, revelaron el grado de ineficacia de determinados tratamientos, contribuyendo así a la erradicación de terapias inútiles, teniendo una gran repercusión en Francia, Inglaterra y Estados Unidos. En 1948, la descripción del "ensayo clínico aleatorio", constituyó un punto de inflexión fundamental para el desarrollo de una multitud de técnicas de estudio y análisis científicos basados en la metodología científica, la estadística y la epidemiología clínica.

A principios de 1960, la experiencia se extendió a la Universidad canadiense de McMaster, institución que adoptó esta nueva metodología como foco central de la enseñanza de la medicina y estableció un adecuado juicio de valor sobre la competencia y el desempeño del profesional de la medicina en la práctica clínica. Pero el impulso fundamental lo realizó Archie Cochrane, quien reclamó, en la década de los setenta, una revisión crítica de todos los ensayos clínicos controlados, relevantes y periódicos, según especialidades (82). Durante los años posteriores este movimiento resultó favorecido por el desarrollo de las nuevas tecnologías informáticas que contribuyeron a modificar los modelos tradicionales de la atención médica.

En 1989, aparecen las denominadas "Clinical Practice Guidelines" como respuesta a la necesidad de promover la eficiencia sanitaria. Diversas acepciones como; guías, protocolos, vías clínicas, recomendaciones y otros, se han extendido por servicios clínicos y hospitales promovidas por organizaciones médicas y sociedades profesionales. Es así como la epidemiología clínica evolucionó sensiblemente, para dar origen a la medicina basada en la evidencia y a sus recursos de investigación, formas de enseñanzas, guías de actuación en la práctica clínica y otros, que oficialmente se presentaron en la Journal of the American Medical Association en noviembre de 1992 (83).

Influencias de las GPC en el Proceso Clínico-Asistencial

Las GPC constituyen un punto de encuentro entre la investigación y la práctica clínica y su objetivo es ayudar a los profesionales a asimilar, evaluar e implantar la cada vez mayor información científica clínica disponible. Durante la práctica clínica las GPC definen la secuencia lógica de las actividades a desarrollar frente al problema clínico en cuestión, generalmente se

basan en los conocimientos científicos existentes, teniendo en cuenta los recursos disponibles del centro o área donde se han de aplicar. Por ello, sus recomendaciones deben estar explícitamente ligadas a la evidencia que las sustenta y requieren de la actualización periódica.

El enfoque de las GPC basado en la evidencia científica durante la práctica médica de los procesos clínico-asistenciales significa integrar la competencia clínica individual con la mejor evidencia científica disponible, a partir, de la investigación y las revisiones sistemáticas. Para ello es necesario que las guías se incorporen en la práctica clínica, lo que implica cambios en la actuación de los profesionales sanitarios y, con frecuencia, también en la de los pacientes y en la propia organización de los sistemas de salud.

La simple publicación y difusión de una GPC no asegura necesariamente su utilización en la práctica clínica ni su utilización sistemática para alcanzar el objetivo con el que fueron concebidas. Múltiples experiencias muestran la dificultad y complejidad de trasladar a la realidad los cambios propuestos, dado el relativamente bajo impacto alcanzado por muchas estrategias y proyectos. Es por ello que es necesario desarrollar estrategias, procedimientos y herramientas, además de potenciar la formación y habilidades en materia de implementación para aumentar su uso en el medio sanitario.

Los términos difusión, diseminación e implementación tienen matices y significados diferentes. La difusión es la distribución de información al clínico; consiste en distribuir la guía por los medios tradicionales, de forma pasiva. Habitualmente no existe una planificación previa ni unos objetivos determinados. La diseminación es la comunicación de la información al clínico para mejorar sus conocimientos o habilidades. Es un concepto más activo que el anterior, intenta transmitir los contenidos de la GPC de una forma más orientada a un público determinado. La implementación debe ser entendida como un proceso planificado que debe atender a las peculiaridades del contexto, de instituciones y profesionales. Debido a que los contextos socio-sanitarios son variables, tanto en el tiempo como en el espacio, no existan fórmulas ni recomendaciones universales para desarrollar un proceso de implementación siendo necesaria la planificación y elaboración de estrategias para su adaptación al medio. En todo este proceso de implementación deben de participar todos los agentes que van a estar afectados por ese proceso de cambio independientemente del ámbito en el que se esté trabajando (84). Las GPC deben cumplir ciertas características básicas con el fin de favorecer su implementación e implantación (tabla 5).

Tabla 5. Características básicas de las GPC.

Característica	Descripción
Credibilidad	Las guías deben ser desarrolladas por organizaciones o personal de reconocido prestigio
Validez	Una vez aplicada logra el beneficio previsto en términos de salud
Reproductibilidad	A partir de la misma evidencia científica y utilizando el mismo método, diferentes expertos llegan a las mismas conclusiones
Representatividad	En el grupo responsable de la elaboración deben quedar reflejadas todas las opiniones consensuadas de los participantes
Aplicabilidad	La guía debe ser aplicable y contener los elementos básicos que garanticen atención de calidad y permitan la flexibilidad de su aplicación
Fortaleza	En la guía debe especificarse el nivel de evidencia científica y el grado de solidez de sus recomendaciones
Transparencia	Debe especificarse en método por el cual se elaboró la guía, así como las personas y organizaciones que participan en su elaboración
Revisión y actualización	Debe definirse con qué periodicidad se realizarán las revisiones y actualizaciones

Elaboración propia a partir de Del Informe del Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009 (84)

La atención a la implantación de la guía debe realizarse durante la construcción de ésta, y no de forma secuencial. Por tanto, para garantizar su aplicación, el proceso de revisión e implementación debe anticiparse a su publicación y difusión. Otro aspecto que tener en cuenta es que el proceso de implantación no puede ser estático, requiere una evaluación posterior. La evaluación del cumplimiento y su eficacia es fundamental para poder favorecer su implantación, el feedback de su aplicación permite valorar, por un lado, su factibilidad y, por otro, las dificultades en su puesta en marcha.

En la última década se han puesto en marcha algunas iniciativas como el AGREE, las bibliotecas de guías o la Red Internacional de Guías (G-I-N), la GuiaSalud (financiada por el Ministerio de Sanidad y Consumo) y la Red MBE-Guías (financiada por el FIS hasta 2006). Sin embargo, la implantación real de su uso en la práctica diaria es relativamente modesta. La composición de equipos redactores, la financiación o la difusión adecuada son algunos de los problemas detectados.

Los profesionales por su parte tienen una actitud positiva ante las GPC, valoran su utilidad, las consideran una buena fuente de ayuda en la consulta y un buen instrumento educativo, pero muchos los que creen que son demasiado rígidas para aplicarlas a pacientes individuales, que sobre simplifican la realidad o que reducen la autonomía de decisión.

En un mundo con exceso de información, de difusión global, y complejidad creciente de los problemas clínicos, las decisiones se toman a nivel local y para pacientes individuales. En este proceso de acomodación de las evidencias a la realidad, las GPC debieran de aportar conocimientos y experiencias útiles para tomar decisiones bien fundamentadas en situaciones de incertidumbre. Que sirvan de ayuda real y mejoren la calidad de la asistencia no depende sólo de las actitudes de los profesionales ante las mismas, sino también del apoyo institucional y las mejoras en su desarrollo e implementación.

1.2.2 Recomendaciones y Guías para el manejo de la infección por virus C

Las diferentes sociedades científicas tienen el reto de actualizar las guías de tratamiento para incorporar las novedades terapéuticas que ocurren con una gran celeridad.

En este sentido contamos actualmente con varias Guías o recomendaciones de manejo de la hepatitis C., tanto a nivel internacional como a nivel nacional. Entre las más relevantes se encuentran: el Documento de Consenso elaborado por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) (14), las recomendaciones de la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado (EASL) (54) y las recomendaciones elaboradas conjuntamente por la Sociedad Americana de Enfermedades Hepáticas (AASLD) e Infecciosas (IDSA) (85). En todas ellas, las recomendaciones son aplicables a tanto a pacientes mono infectados por VHC como a coinfectados por VHC/VIH. Adicionalmente la Organización Mundial de la Salud, publica periódicamente las Guías para el cribado y tratamiento de la hepatitis C, estas reflejan el creciente interés por parte de la OMS en el impacto sobre la salud pública de la hepatitis C. Este documento recoge no solo recomendaciones de tratamiento y posibles regímenes, sino también aspectos económicos, epidemiológicos, poblaciones especiales, aspectos relacionados con la planificación de servicios asistenciales y desarrollo de políticas sanitarias efectivas para abordar esta enfermedad a escala global (2).

Las Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C han sido elaboradas por un panel de expertos en representación de la AEEH, su primera publicación de abril del 2015 ha sido actualizada en varias ocasiones incorporando las nuevas evidencias científicas disponibles hasta el momento. Esta actividad fue impulsada con la publicación del “Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud” (4). El plan Nacional de Hepatitis C, entró en vigor el día 1 de abril de 2015, y supuestó un impulso definitivo en el tratamiento de la hepatitis C en nuestro país.

El objetivo de las Guías AEEH/SEIMC es facilitar la labor de los médicos que tratan pacientes infectados por el VHC, indicándoles las pautas más recomendables que pueden determinar mayor probabilidad de curación, con menor riesgo y menor duración del tratamiento.

No es la finalidad de este documento establecer recomendaciones basadas en criterios económicos, sino solo en el mayor beneficio del paciente. No se considera, por tanto, que se debieran condicionar las recomendaciones formuladas a los recursos económicos disponibles en el momento actual por varias razones. En primer lugar, el coste de los nuevos tratamientos ha disminuido significativamente como consecuencia de la negociación entre la Industria Farmacéutica y las autoridades sanitarias, además, dicho coste puede verse modificado a medida que aparezcan nuevos fármacos o incluso si se dispusiera de un presupuesto más elevado para afrontar una enfermedad que en el momento actual es una de las que causa mayor mortalidad.

En esta Guía se establece un orden de priorización con pautas preferentes y alternativas. Las recomendaciones que se presentan a lo largo del documento se han priorizado según los siguientes criterios: 1) no necesidad de Ribavirina (RBV), 2) menor duración de tratamiento y 3) categorización de la evidencia. Las recomendaciones con el mismo nivel de priorización se presentan por orden alfabético y la evidencia de las recomendaciones se ha categorizado a partir de los criterios de la “InfectiousDiseasesSociety of America” (IDSA) (86).

Las **recomendaciones de la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado (EASL) para el tratamiento de la Hepatitis C**, están destinadas a ayudar tanto a los médicos y a otros profesionales sanitarios, como a pacientes y a otros interesados en el proceso de toma de decisiones clínicas, mediante la descripción del manejo óptimo actual de los pacientes con infección por VHC agudas y crónicas.

Las recomendaciones de la EASL han sido elaboradas por un panel de expertos elegido por el Consejo de Gobierno de la EASL. Las recomendaciones fueron aprobadas por el EASL Governing Board. Las recomendaciones se han basado, en la medida de lo posible, en la evidencia de las publicaciones existentes y presentaciones en reuniones internacionales, y en el caso en el que la evidencia no estaba disponible, en la experiencia personal y la opinión de los expertos. Cuando ha sido posible, se ha citado el nivel de evidencia y la recomendación. La evidencia se establece en base al sistema de clasificación Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) (87). La calidad de la evidencia en las recomendaciones ha sido clasificada en uno de estos tres niveles: alta (A), moderada (B) o baja (C). El sistema GRADE ofrece dos grados de recomendación: fuerte (1) o débil (2). Las recomendaciones, por tanto, consideran la

calidad de la evidencia: cuanto mayor es la calidad de la evidencia, más probable que esté justificada una recomendación fuerte; cuanto mayor es la variabilidad de los valores y las preferencias, o cuanto mayor es la incertidumbre, más probable es que esté justificada una recomendación más débil. Estas recomendaciones se basan en los fármacos aprobados actualmente. Posteriormente han sido actualizadas regularmente, en base a la aprobación de nuevos fármacos por la Agencia Europea del Medicamento.

Las **recomendaciones AASLD/IDSA para el diagnóstico, manejo y tratamiento de la hepatitis C**, aborda cuestiones de gestión que van desde el diagnóstico y la atención al paciente hasta el régimen óptimo de tratamiento en situaciones particulares de los pacientes. El objetivo de la Guía es proporcionar recomendaciones actualizadas a los profesionales en los Estados Unidos, teniendo en cuenta la mejor evidencia disponible.

Para cada opción de tratamiento, las recomendaciones reflejan la mejor opción posible para un paciente dado y un punto determinado de progresión de la enfermedad. Las recomendaciones se clasifican con respecto al nivel de la evidencia y la fuerza de la recomendación.

Las recomendaciones se clasifican según la fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia de apoyo, utilizando una modificación de la escala adaptada de la American College of Cardiology y la American Heart Association Practice (88). Los regímenes terapéuticos son clasificados como recomendado, alternativo o no recomendado para cada subgrupo particular de pacientes. Un resumen de la evidencia de apoyo (o contradictoria) acompaña a cada una de las pautas.

La guía ha sido elaborada por un panel de expertos en el área de la hepatología y las enfermedades infecciosas, coordinado por un comité de supervisión de 5 copresidentes.

Esta Guía debe ser considerada un "documento vivo", la Guía se actualiza con frecuencia a medida que se dispone de nueva información y tratamientos. Esta Guía proporciona una orientación sobre los regímenes aprobados por la FDA. En ocasiones y así lo especifica en su introducción, también puede recomendar el uso fuera de la ficha técnica de ciertos medicamentos o proporcionar orientación para regímenes aún no aprobados por la FDA. Cabe destacar que en el prólogo de esta Guía encontramos una reflexión en relación a la posibilidad de que la elección del tratamiento puede orientarse, en el futuro, por los datos de los estudios de coste-efectividad.

1.2.3 Necesidad de datos de vida real

A diferencia de los ensayos clínicos, los datos de vida real reflejan el uso de los medicamentos en práctica clínica, así se obtiene información de la atención real que reciben los pacientes y así

es posible evaluar, de forma más precisa, los beneficios que en la población puede aportar un nuevo fármaco.

Los ensayos clínicos proporcionan información de la eficacia y seguridad de una intervención médica (principalmente medicamentos), y los estudios en práctica clínica persiguen suplementar esta evidencia. El objetivo de estos últimos es poder evaluar las intervenciones médicas, sean o no fármacos, fuera de las condiciones controladas que se aplican en los Ensayos Clínicos

Los pacientes que participan en los ensayos clínicos son seleccionados de acuerdo a unos criterios de inclusión y exclusión muy específicos, lo que permite asegurar que los resultados obtenidos no se deben a ninguna otra condición o tratamiento que el enfermo pudiera estar recibiendo, sino al fármaco objeto de estudio. Esto tiene la ventaja de aportar evidencia e información muy valiosa respecto a la seguridad y eficacia del medicamento, sin embargo no aporta información sobre el modo en que los pacientes responderán al fármaco en la vida real, cuando estén en otras condiciones no tan controladas, cuando estén tomando múltiples medicamentos, diferentes a los que tomaban en el contexto del ensayo clínico, o cuando presenten comorbilidades asociadas.

Además del tipo de población incluido en el estudio, otras características en relación con la duración del seguimiento, el número de pacientes incluidos, la forma de uso del medicamento, y el seguimiento de los pacientes difiere notablemente si comparamos el ensayo clínico con los estudios de práctica clínica (tabla 6) (89)

Tabla 6. Diferencia entre el uso de fármacos en el ensayo clínico controlado y la práctica clínica habitual.

	Ensayo clínico controlado (eficacia)	Práctica clínica habitual (efectividad)
Número de pacientes	10 ² - 10 ³	10 ⁴ - 10 ⁷
Problema estudiado	Bien definido	Mal definido; a menudo con enfermedades asociadas
Duración	Días-semanas	Días a años
Población	Se excluye a los pacientes con contraindicaciones potenciales, mujeres gestantes, niños, personas de edad avanzada, etc.	Potencialmente toda la población; mayor heterogeneidad
Patologías	Más evolucionadas, más definidas	Menos evolucionadas, más prodrómicas o iniciales
Otros tratamientos	A menudo se evitan	Es probable que se tome más de un fármaco a la vez
Dosis	Generalmente fijas	Más variables
Forma de uso	Generalmente continua	A menudo intermitente
Seguimiento	Riguroso, mayor información	Menos riguroso, paciente generalmente menos informado

Fuente: Principios Básicos de Investigación Clínica. J. Laporte (89).

Obtener datos sobre la eficacia y la seguridad de un medicamento en el paciente real, sin los límites que marcan los criterios de inclusión o exclusión de un ensayo clínico, para conocer cuál es su efectividad resulta a día de hoy muy relevante.

Otro aspecto destacable de los estudios en práctica clínica es su papel en la financiación de fármacos innovadores, cada vez más frecuentemente se utilizan datos de la vida real para tomar las decisiones sobre financiación y precio de los medicamentos.



JUSTIFICACIÓN



Actualmente la hepatitis C supone un problema de salud mundial dado el número de pacientes infectados y su morbi-mortalidad asociada que conlleva un importante consumo de recursos. Se calcula que alrededor de 110 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis C, de estas 80 millones tienen una infección crónica. En España, se calcula una prevalencia de 1,7% (0,4-2,6%) lo que permite estimar que alrededor de 688.000 personas están infectadas, a pesar de que esta prevalencia se está reduciendo, se estima que la carga futura de la enfermedad se incrementará en el plazo de unos años.

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

La autorización de estos fármacos se ha basado como no podría ser de otra manera, en la demostración de un perfil beneficio/riesgo favorable determinado por la generación de datos sobre eficacia y seguridad en los ensayos clínicos llevados a cabo durante el desarrollo clínico.

No obstante existe una necesidad de información derivada del entorno asistencial real. Son necesarios estudios que nos permitan conocer la efectividad y la seguridad de las intervenciones, en nuestros pacientes concretos y en nuestro entorno de práctica clínica habitual. Resultan necesarios enfoques más pragmáticos, que permitan recopilar y utilizar datos sobre el consumo de los medicamentos en la práctica clínica habitual o bien datos obtenidos en entornos que reflejen mejor la realidad de la prestación de la asistencia sanitaria.

Esta necesidad de incorporar los datos de la práctica clínica a las decisiones en salud converge en el tiempo con la irrupción en los últimos años del “Big Data” en salud (grandes volúmenes de datos), obtenidos de los pacientes, las clínicas, hospitales u otros centros sanitarios. Estos datos ya están siendo utilizados en el sector salud para la investigación genómica, la medicina personalizada, soporte al autocuidado de las personas, ayuda a los proveedores de cuidados médicos, así como en entre otros fines, contribuyendo a que la investigación médica se vea complementada.

En esta línea el Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C del SNS (4) contempla como una de sus líneas estratégicas el fomentar el avance en el conocimiento de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud a través de actuaciones específicas en el área de I+D+I. Entre las acciones prioritarias, se establece la

realización de estudios en el escenario de uso de nuevos fármacos en la práctica clínica (fuera de ensayos clínicos) ya que en la vida real los pacientes tienen con frecuencia una edad más avanzada y mayor gravedad debido a la asociación de otras patologías, enfermedad hepática más avanzada y a otras características diferentes a las de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos llevados a cabo durante el desarrollo clínico de los AAD. En este escenario se plantean estudios a corto plazo (CP < 12 meses) y a medio-largo plazo (LP 1-5 años) dirigidos a:

- Evaluar el impacto del aclaramiento viral en el desarrollo de complicaciones de la cirrosis (ascitis, encefalopatía, hemorragia por varices, hepatocarcinoma).
- Caracterizar los factores predictivos de ausencia de respuesta a los nuevos antivirales de acción directa y en función de las conductas de riesgo.
- Beneficio del tratamiento sobre comorbilidades asociadas a la infección por VHC:
- Riesgo de reinfección en pacientes con respuesta viral sostenida.

En nuestro país al depender los datos de fuentes de información muy variopintas (desde cada práctica clínica, pasando por cada centro, hospital y nivel asistencial hasta cada CCAA) existe un problema de heterogeneidad de la información disponible. En la actualidad ya existen multitud de datos pero están dispersos en distintas fuentes y sistemas de información lo que dificulta tener unos registros fiables y consolidados. Este estudio plantea la oportunidad de recoger los datos de forma unificada y estructurada a través de un registro, Hepa-C que integra a la mayoría de hospitales españoles que en la actualidad manejan pacientes con hepatitis C.

Sin duda, estos sistemas de información deben ser el instrumento no solo para atender y tratar de forma correcta a los pacientes sino también para investigar, monitorizar los resultados en salud y divulgar con transparencia los logros del Plan estratégico, además de poder ajustar la estrategia conforme avance la implementación del propio Plan. De este modo, tendremos la oportunidad de generar conocimiento y de aprender en el proceso (4).

Hacer uso de metodologías basadas en la evidencia como el Real World Evidence (RWE) para obtener datos en la vida real, fuera de un entorno de ensayos clínicos, permite al sistema sanitario conocer el impacto en su población de un tratamiento determinado en tiempo real, la idoneidad de los protocolos de tratamiento existentes, los modelos de decisión que siguen los clínicos ante grupos concretos de pacientes o el coste de la asistencia. De este modo, se amplían las evaluaciones de seguridad y eficacia a la hora de prescribir tratamientos (figura 8).

Figura 8. Esquema de las claves de éxito en la importancia de desarrollar sistemas de información e indicadores para asegurar resultados en salud



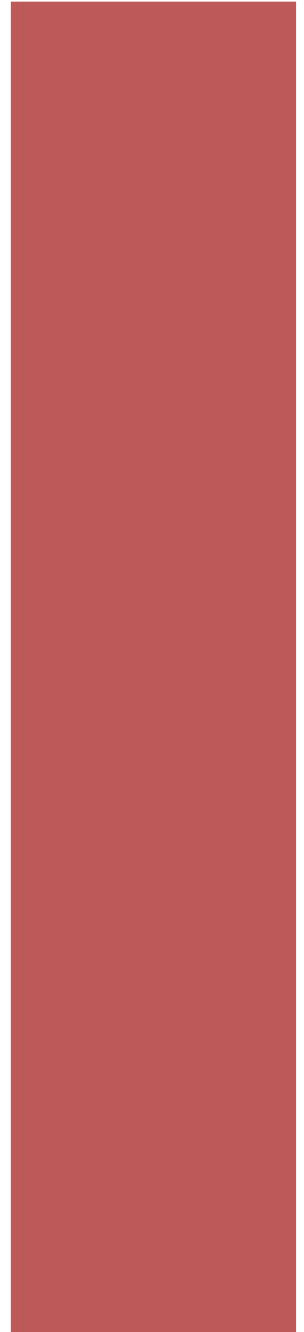
Fuente: Informe “Cómo implementar un Plan Integral para la Hepatitis C en España. Identificando las claves de éxito (9)

Este estudio plantea como objetivo principal la evaluación del grado de adherencia de la práctica clínica real a las condiciones de uso establecidas en las fichas técnicas de dos regímenes de tratamiento antiviral (OBV/PTV, OBV/PTV/rtv/DSV y LDV/SOF), a las recomendaciones de tratamiento de la Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C y a las recomendaciones de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL. Existen publicados numerosos estudios en diferentes áreas clínicas que cuantifican el uso fuera de ficha técnica, entorno al 20% (en población adulta). La evaluación del uso de los nuevos antivirales directos de acuerdo a las recomendaciones de FT no ha sido establecida de forma directa, probablemente porque son fármacos de reciente comercialización. Nuestro estudio es el primer estudio que plantea este objetivo de forma primaria, sus resultados podrían poner de manifiesto ciertas discrepancias en relación al uso fuera de indicación, ya que como es bien conocido la FT ofrece ciertas limitaciones relacionadas con la actualización de las mismas. Es un hecho que tras la comercialización de los fármacos a estudio se han generado muy rápidamente nuevas evidencia post-comercialización que sin duda

ha contribuido a ampliar el conocimiento del manejo de los antivirales directos más allá del contenido de las FT. Verificar este hecho, resulta relevante desde el punto de vista clínico en orden a conocer como se están utilizando estos fármacos en el contexto de la práctica clínica.

Existe un amplio consenso acerca de los beneficios de la aplicación de Guías de Práctica Clínica (GPC) en la atención de pacientes. Las GPC hacen más homogéneos los procedimientos y disminuyen la variabilidad en el manejo de los pacientes. En este sentido, parece importante documentar el nivel de adherencia a las GPC, ya que con su aplicación se brinda una mejor atención y permitiría ahorrar recursos. En paralelo una baja adherencia a las Guías o recomendaciones de manejo de la hepatitis permitiría implementar sistemas enfocados a mejorar el cumplimiento con el objetivo de aumentar la calidad de la atención al paciente.

Actualmente dada su reciente comercialización no existen datos de adherencia a las guías de manejo de hepatitis C.



OBJETIVOS

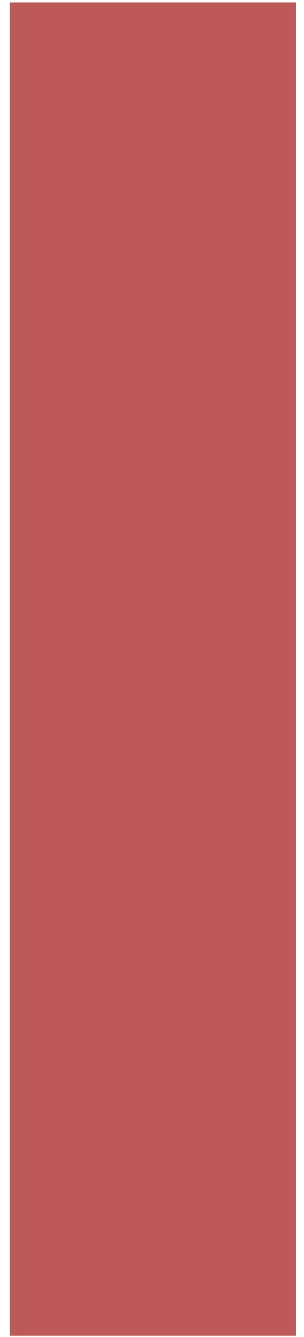


Objetivo principal

Evaluar el grado de adherencia de la práctica clínica real a las pautas de uso establecidas en las fichas técnicas de los AAD (OBV/PTV, OBV/PTV/rtv/DSV; LDV/SOF) y a las recomendaciones de tratamiento de la Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C y a las recomendaciones de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL.

Objetivos secundarios

- Evaluar la efectividad y la seguridad en práctica clínica real del régimen ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina en pacientes con infección crónica del genotipo 1/4 del VHC.
- Evaluar la efectividad y la seguridad en práctica clínica real del régimen; ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin Dasabuvir (régimen 3D/2D) con o sin ribavirina en pacientes con infección crónica del genotipo 1/4 del VHC.
- Describir las características demográficas y clínicas relacionadas con la prescripción de OMV/PTV/r + DSV y LDV/SOF en las dos cohortes independientes de pacientes con genotipos 1/4 del VHC.
- Evaluar el impacto sobre la efectividad de la falta de adherencia en práctica clínica a las condiciones de uso establecidas en las FT y a las guías de recomendación de tratamiento.
- Evaluar el impacto sobre la seguridad de la falta de adherencia en práctica clínica a las condiciones de uso establecidas en las FT y a las guías de recomendación de tratamiento.
- Evaluar el impacto económico de la falta de adherencia en práctica clínica a las condiciones de uso establecidas en las FT y a las guías de recomendación de tratamiento.



MATERIAL Y MÉTODOS



4.1 DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo, de pacientes tratados en práctica clínica.

Se trata de un estudio multicéntrico en el que participaron 41 centros hospitalarios españoles. El estudio se realizó en las condiciones asistenciales reales, en el ámbito de los Servicios de Digestivo implicados.

El estudio fue coordinado por el Dr. Calleja (Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid) y por la Dra. Ruiz Antorán (Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid).

Los pacientes incluidos en el estudio se seleccionaron de forma retrospectiva a partir del registro de pacientes con infección crónica por VHC de la AEEH, Hepa-C. Posteriormente se contactó con cada uno de los hospitales participantes para completar la información y variables necesarias de este estudio.

Hepa-C es una base de datos en línea, a la vez que un programa de manejo clínico, para pacientes con hepatitis C crónica. Se trata de un registro de pacientes infectados por VHC, con las características propias de los mismos: pacientes con hepatitis C crónica, mayores de 18 años, con o sin tratamiento antiviral actual o previo. Este registro se establece sin fecha límite de observación, para de esta forma poder evaluar la historia natural de la enfermedad y la respuesta a los posibles tratamientos antivirales.

Hepa-C está diseñado como una aplicación a la cual se puede acceder desde Internet (<https://www.e-clinical.org/hepac/index.aspx>). Este hecho le permite constituir un registro centralizado de datos al que se puede acceder desde cualquier equipo con acceso a la Red. Hepa-C se aloja en un servidor seguro https, encontrándose este servidor físicamente en el Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona), bajo la gestión del personal especializado de los Servicios Informáticos del mismo. Se realizan de copias de seguridad periódicas encriptadas en el disco duro del servidor físico, en DVD, y en un servidor remoto seguro (SFTP).

Este proyecto cumple con la normativa desarrollada en la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD 15/1999), almacenándose toda la información desprovista de datos personales y anonimizada, en un registro automático al que sólo tendrá acceso el personal autorizado.

Los datos son monitorizados y pueden volcarse a una base de datos relacional que permite obtener consultas para el análisis.

Hepa-C está promovido por la Asociación para el Estudio del Hígado (AEEH) y la Red Biomédica Centro de Investigación para el Estudio del Hígado y las Enfermedades Digestivas en España (CIBERehd).

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (Madrid, España).

En orden con la actual legislación vigente en relación con las directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, Orden SAS/3470/2009, el estudio fue clasificado por la AEMPS como Estudio post-autorización observacional OD (otros diseños).

4.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN: CRITERIOS DE SELECCIÓN

En el estudio se incluyeron pacientes monoinfectados con hepatitis crónica C diagnosticados dentro de la práctica clínica real, el consentimiento informado se obtuvo por escrito antes de la inclusión de sus datos en el registro Hepa-C.

El estudio analizó todos los datos registrados de pacientes monoinfectados con hepatitis crónica C naive o con experiencia en tratamiento crónicamente infectados con el genotipo 1 y 4, y tratados con OBV/PTV, OBV/PTV/rtv/DSV o LDV/SOF en 41 centros españoles entre abril y octubre de 2016.

El listado de hospitales participantes se recoge en el Anexo 1.

Se excluyeron los pacientes con antecedentes de trasplante hepático y aquellos que habían sido trasplantados durante el tratamiento antiviral o en el periodo de seguimiento.

4.3 PERIODO DE OBSERVACIÓN

Los pacientes eran seguidos por sus respectivos médicos según la práctica clínica. Habitualmente los pacientes eran vistos en las consultas cada 4 semanas hasta la finalización del tratamiento. Tras la finalización del tratamiento se recogieron datos de la semana 4 y 12 post tratamiento.

El seguimiento de los pacientes varió de 20 a 36 semanas, dependiendo de la duración del tratamiento.

4.4 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO Y DEFINICIÓN DE LA EXPOSICIÓN

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento antiviral de acuerdo con la práctica clínica. La decisión de tratar y la elección del tratamiento, incluida la duración del tratamiento y el uso o no de la RBV concomitante, quedó totalmente a discreción del médico. La duración del tratamiento recomendada y el uso de RBV se decidió también por cada médico, en base a las

características clínicas de cada paciente individualmente y siempre de acuerdo con su práctica clínica establecida.

Se incluyeron pacientes que habían sido tratados con

- Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir con o sin Dasabuvir (régimen 2D o 3D) con o sin ribavirina, o
- Sofosvubir/ledipasvir con o sin ribavirina

Los pacientes podían haber recibido, 8, 12 o 24 semanas de tratamiento. La posología establecida en sus fichas técnicas se muestra en la siguiente tabla (Tabla 7).

Tabla 7. Principios activos (Nombre comercial y posología).

Principio activo	Nombre comercial	Posología
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Viekirax®	12,5/75/50 mg /12 h
Dasabuvir	Exviera®	250 mg/12 h
Sofosvubir/ledipasvir	Harvoni®	400/90 mg /24 h
	Copegus®	
Ribavirina	Rebetol®	1.000-1.200 mg /24 h
	EFG	

4.5 VARIABLES DEL ESTUDIO E INSTRUMENTOS DE MEDIDA. DESCRIPCIÓN DE LAS MEDICIONES

Se recogieron los datos basales de los pacientes y del seguimiento hasta 12 semanas después del fin de tratamiento, momento del análisis de la respuesta al mismo.

4.5.1 Características demográficas y basales

Se recogieron datos basales de todos los pacientes, en relación a su año de nacimiento y sexo.

En relación con la infección por virus de la hepatitis C, se recogieron datos en relación con:

- Genotipo y subtipo del virus C: 1a, 1b, 1 indeterminado y 4.
- Grado de fibrosis hepática. Se categorizó en 4 estadios en base a los valores Kpa del Fibroscan o a los resultados de la biopsia hepática: F0-1; F2, F3 y F4. La cirrosis (F4) se definió por elastografía transitoria > 14 kPa, o biopsia hepática o evidencia clínica de descompensación hepática.

- Presencia de complicaciones derivadas de la enfermedad hepática: presencia de varices esofágicas.
- Tratamientos previos y su respuesta al mismo: naive, no respondedores o recidivantes.

Adicionalmente se recogieron datos analíticos previos al inicio del tratamiento. Las determinaciones analíticas fueron realizadas por los Servicios de Análisis clínicos de cada uno de los hospitales participantes. Los parámetros recogidos fueron:

- Carga viral: expresada en UI/L. Los niveles de ARN del VHC se determinaron utilizando el COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan VHC Test (Roche). (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, EE.UU) o el m2000SP / m2000RT (Abbott Molecular, Des Moines, IL, EE.UU., LLOD 12 UI / ml). Estas son pruebas de amplificación in vitro de ácidos nucleicos para la determinación cuantitativa del ARN-VHC. Se basan en tres procesos principales: 1. Preparación de la muestra para extraer el ARN del VHC, 2. Transcripción reversa del ARN objetivo para generar ADN complementario (ADNc) y, 3. Amplificación mediante PCR del ADNc objetivo y detección simultánea (PCR en tiempo real) de una sonda de detección oligonucleótida doblemente marcada y escindida específica del objetivo. Determina concentraciones superiores a 15 UI/mL e inferiores a 69 millones UI/mL. De copias.
- Hemoglobina: expresada en g/dL
- Leucocitos: expresada en células/mm³
- Neutrófilos: expresada en células/mm³
- Plaquetas: expresada en células/mm³
- AST: expresada en UI/L
- ALT: expresada en UI/L
- Bilirrubina: expresada en mg/dL
- Glucosa: expresada en mg/dL
- Creatinina: expresada en mg/dL
- Albumina: expresada en g/L
- INR (International Normalized Ratio)

4.5.2 Variables relacionadas con el tratamiento

Se establecieron las siguientes variables:

- Tratamiento previsto:

- Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir (régimen 2D)
- Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir con Dasabuvir (régimen 3D)
- Sofosvubir/ledipasvir
- Asociación con ribavirina.
- Duración prevista del tratamiento. Para cada uno de los tratamientos previstos se establecieron tres categorías independientemente de la duración real final del tratamiento: 8 semanas, 12 semanas y 24 semanas.
- Duración real del tratamiento. Adicionalmente, en los casos en los que los pacientes abandonaron de forma prematura el tratamiento antiviral se recogió el motivo de abandono, estableciéndose en este caso las siguientes categorías:
 - Falta de eficacia: fallo virológico durante el tratamiento
 - Efecto adverso
 - Abandono voluntario por parte del paciente.

4.5.3 Variables relacionadas con la efectividad

La respuesta virológica, definida como ARN del VHC indetectable, se evaluó en la semana 4 de tratamiento (respuesta viral rápida [RVR]), al final del tratamiento (RFT) y en la semana 4 (RVS4) y 12 (RVS12) posttratamiento. El fracaso virológico se definió como ARN del VHC detectable en cualquier momento durante el tratamiento o el seguimiento posterior al tratamiento (hasta la semana 12 posttratamiento).

4.5.4 Variables relacionadas con la seguridad

Se recogieron todas las reacciones adversas graves (SAEs) relacionados con los fármacos del estudio que fueron registrados por los médicos responsables de los pacientes. EL registro se realizó a partir la historia clínica de las consultas médicas programadas en práctica clínica, desde el inicio del tratamiento hasta las 12 semanas posteriores al final del mismo.

Se definió como SAE, como:

- Todo acontecimiento adverso que cause la muerte;
- Todo acontecimiento adverso que amenace la vida del enfermo;
- Todo acontecimiento adverso que provoque una discapacidad permanente;
- Todo acontecimiento adverso que requiera o prolongue la hospitalización;

- Todo acontecimiento adverso que suponga cáncer, anomalías congénitas;
- Todo acontecimiento adverso sea consecuencia de una sobredosis (administración de una dosis mayor de la estipulada),
- Todo acontecimiento que, no cumpliendo ninguno de los criterios anteriores, se considere clínicamente relevante en relación con la seguridad de los productos objeto de la investigación.

Adicionalmente se recogieron parámetros analíticos específicos relacionados con posibles efectos adversos durante el tratamiento (semana 4), en el momento de finalizar el tratamiento (semana 8, 12 o 24) y durante el seguimiento (semana 4 y 12 posttratamiento). Se recogieron las siguientes variables analíticas: hemoglobina (g/dl), ALT (UI), AST (UI), bilirrubina total (mg/dl), creatinina (mg/dl), albumina (g/L) e INR.

La descompensación hepática se definió como la presencia de hemorragia secundaria a varices, ascitis y / o encefalopatía portosistémica (hepática).

La anemia se definió como un nivel de hemoglobina <10g / dL.

En relación con el cambio en la función renal se evaluó en la semana 12 después del tratamiento en base a los niveles de creatinina sérica y a la estimación del filtrado glomerular a través de la ecuación CKD-EPI (90) (figura 9).

Figura 9. Ecuación CKD-EPI.

Etnia blanca y otras	
Mujeres	
- Si creatinina ≤ 62 :	FG estimado = $144 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-0,329}) \times 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina > 62 :	FG estimado = $144 \times (\text{creatinina}/88,4/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{edad}}$
Hombres	
- Si creatinina ≤ 80 :	FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina > 80 :	FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$
FG: filtrado glomerular, expresado en ml/min/1,73 m ² ; creatinina expresada en $\mu\text{mol/l}$; edad expresada en años.	

Fuente: Pagina web de la Sociedad Española de Nefrología (91).

A raíz de la Nota Informativa emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) del 5 de diciembre de 2016 (92) que recogía la evaluación de la posible relación entre el uso de antivirales de acción directa y el aumento de la incidencia de recurrencias tempranas de hepatocarcinoma (HCC) se decidió llevar a cabo un análisis específico en relación a este hecho. Para este análisis se recogieron variables en un segundo tiempo, estableciendo un contacto directo con cada uno de los médicos prescriptores. Se exploró tanto la incidencia de recurrencia de hepatocarcinoma, como la incidencia de aparición de hepatocarcinoma de novo. Las variables seleccionadas fueron:

- Fecha diagnóstico
- Estadio BCLC
- Número de lesiones
- Niveles de alfafetoproteína (en el inicio del tratamiento)
- Tratamiento recibido y tipo tratamiento (ablación/ TACE/ cirugía/ trasplante/ sorafenib)
- Situación actual :muerto si/no
- Situación actual : respuesta completa/recidiva tratable/recidiva no tratable

4.5.5 Variables relacionadas con la eficiencia (coste)

El cálculo de los costes de los tratamientos farmacológicos se realizó a partir de las prescripciones registradas y el precio unitario de compra del medicamento por envase. Se ha utilizado el PVL notificado (precio oficial), aplicando el descuento obligado establecido del 7,5% y el IVA del 4% (tabla 7).

Se calculó el coste de todas las combinaciones de medicamentos utilizadas durante el periodo de estudio, de acuerdo al coste PVL, a partir del recuento de comprimidos necesarios para administrar las dosis recomendadas para cada tratamiento antiviral y teniendo en cuenta la duración de los tratamientos antivirales (Tabla 8) y el tipo de principio activo.



No se tuvieron en cuenta las condiciones y descuentos adicionales aplicados para la adquisición por el SNS, ya que esta información no es pública. No obstante conviene señalar que a todos los nuevos fármacos indicados para el tratamiento de la hepatitis C se les ha impuesto un 'cap' o límite de coste por paciente que corresponde a 12 semanas de

tratamiento por cada paciente. Además, cabe señalar que en los últimos meses de año se han modificado los precios y condiciones de financiación de algunos de los fármacos. En lo que se refiere a Harvoni®, cabe señalar que se factura a precio variable, de acuerdo a los tramos pactados con el Ministerio de Sanidad según volumen de pacientes tratados y que, como dato reseñable, se contabilizan las unidades de ambos medicamentos para el cálculo de ese precio.

Viekirax® y Exviera® junto a Harvoni® tienen asignados precios por tramos de pacientes tratados y, además, un capping de 12 semanas (figura 10), por lo que el cálculo del coste real del tratamiento en nuestro estudio resultaba inviable. Estos hechos motivaron la elección del PVL como variable para el cálculo estimado del coste.

Figura 10. Condiciones de financiación de los Antivirales de Acción Directa.

Medicamento	Compañía	Cambio de precio y de condiciones de financiación
Harvoni (sofosbuvir/ledipasvir)	Gilead	Capping por paciente a 12 semanas y facturación de precio variable por tramos conjunto con Sovaldi
Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir)	Abbvie	Capping por paciente a 12 semanas y facturación de precio variable por tramos
Exviera (dasabuvir)	Abbvie	Capping por paciente a 12 semanas y facturación de precio variable por tramos

ACUERDO PRECIO-VOLUMEN HARVONI		ACUERDO PRECIO-VOLUMEN VIEKIRAX-EXVIERA	
TRAMOS DE PACIENTES	COSTE POR PACIENTE Harvoni	TRAMOS DE PACIENTES	COSTE POR PACIENTE Viekirax/Exviera
1 a 8.000		1 a 4.000	
8.001 a 16.000		4.001 a 8.000	
16.001 a 25.000		8.001 a 16.000	
25.001 a 35.000		16.001 a 25.000	
35.001 a 45.000		25.001 a 35.000	
45.001 a 50.000		-	

Fuente: Plan estratégico Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el SNS (4).

Tabla 8. Coste de los fármacos de los tratamientos antivirales.

Principio activo	Nombre comercial	PVL (-7,5% +4%IVA)/envase
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Viekirax 12,5 mg/ 75 mg/ 50 mg 56 comprimidos	3.833,30 €
Dasabuvir	Exviera 250 mg 56 comprimidos	333,30 €
Sofosvubir/ledipasvir	Harvoni® 28 comprimidos	10.907,00 €
Ribavirina	Copegus 200 mg comprimidos, 168 comprimidos	284,12 €
	Rebetol 200 mg capsulas duras, 168 capsulas	284,12 €
	EFG 200 mg comprimidos, 168 comprimidos	284,12 €

Tabla 9. Coste total tratamiento (según duración establecida).

	COSTE DIA PVL (-7,5% +4%IVA)	DURACIÓN	COSTE TOTAL TRATAMIENTO
LEDIPASVIR+SOFOBUVIR	374,73 €		
HARVONI: 1 comprimido al día	374,73 €	8 semanas	20.984,88 €
		12 semanas	31.477,32 €
		24 semanas	62.954,64 €
LEDIPASVIR+SOFOBUVIR +RBV	384,49 €		
HARVONI: 1 comprimido al día	374,73 €	8 semanas	21.531,44 €
RBV: 6 comprimidos (dosis 1200)	9,76 €	12 semanas	32.297,16 €
		24 semanas	64.594,32 €
3D	143,15 €		
VIEKIRAX: 2 comprimidos al día	131,70 €	8 semanas	8.016,40 €
EXVIERA: 2 comprimidos al día	11,45 €	12 semanas	12.024,60 €
		24 semanas	24.049,20 €
3D+RIBAVIRINA	152,91 €		
VIEKIRAX: 2 comprimidos al día	131,70 €	8 semanas	8.562,96 €
EXVIERA: 2 comprimidos al día	11,45 €	12 semanas	12.844,44 €
RBV: 6 comprimidos (dosis 1200)	9,76 €	24 semanas	25.688,88 €
2D	131,70 €		
VIEKIRAX: 2 comprimidos al día	131,70 €	8 semanas	7.319,20 €
		12 semanas	10.978,80 €
		24 semanas	21.957,60 €
2D+ RIBAVIRINA	141,46 €		
VIEKIRAX: 2 comprimidos al día	131,70 €	8 semanas	7.921,76 €
RBV: 6 comprimidos (dosis 1200)	9,76 €	12 semanas	11.882,64 €
		24 semanas	23.765,28 €

4.6 EVALUACIÓN DE LA CONCORDANCIA CON LA FICHA TÉCNICA Y GUÍAS AEEH/EASL

4.6.1 Evaluación de la concordancia con la Ficha técnica

Los criterios de concordancia se establecieron en base a las recomendaciones establecidas en cada una de las fichas técnicas de los fármacos a estudio (93) (94) (95).

Para cada paciente se identificaron los factores relacionados con la prescripción en relación a la duración prescrita y uso recomendado de ribavirina administrada de forma concomitante. Los dos factores identificados como más relevantes para todos los fármacos fueron: genotipo y subtipo y presencia o ausencia de cirrosis.

Los factores relacionados con la indicación y las posibles contraindicaciones no se valoraron ya que en el estudio no se permitió la inclusión de pacientes que no cumplieran con estas características. Todos los pacientes incluidos eran pacientes monoinfectados por el virus de la hepatitis C, no descompensados y candidatos a recibir tratamiento con antivirales directos, es decir en todos los pacientes estaba indicado el uso de estos fármacos y no presentaban ninguna contraindicación para el tratamiento.

Para la combinación LEDIPASVIR+SOFOSBUVIR (Harvoni®), se determinó la concordancia con la ficha técnica en base a las recomendaciones especificadas en la figura 11.

Figura 11. Posología y forma de administración Harvoni®.

<i>Pacientes con HCC de genotipo 1, 4, 5 o 6</i>	
Pacientes sin cirrosis	<p>Harvoni durante 12 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se puede contemplar la administración de Harvoni durante 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1 sin tratamiento previo (ver sección 5.1, estudio ION-3). - Se debe contemplar la administración de Harvoni + ribavirina durante 12 semanas o de Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas en los pacientes previamente tratados con opciones inciertas de repetición posterior del tratamiento (ver sección 4.4).
Pacientes con cirrosis compensada	<p>Harvoni + ribavirina durante 12 semanas o Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 12 semanas en los pacientes considerados de bajo riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que tienen opciones de repetición posterior del tratamiento (ver sección 4.4).

Fuente: Centro de Información online de Medicamentos AEMP-CIMA (96)

Para la combinación OMBITASVIR/ PARITAPREVI/ RITONAVIR (Viekirax®) se determinó la concordancia con la ficha técnica en base a las recomendaciones especificadas en la figura 12.

Figura 12. Posología y forma de administración Viekirax®.

Población de pacientes	Tratamiento*	Duración
Pacientes con genotipo 1b, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Viekirax + dasabuvir	12 semanas
Pacientes con genotipo 1a, sin cirrosis	Viekirax + dasabuvir + ribavirina*	12 semanas
Pacientes con genotipo 1a, con cirrosis compensada	Viekirax + dasabuvir + ribavirina*	24 semanas (ver sección 5.1)
Pacientes con genotipo 4, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Viekirax + ribavirina	12 semanas
* Nota: Para aquellos pacientes con genotipo 1 de subtipo desconocido o genotipo 1 mixto, seguir las recomendaciones para pacientes con genotipo 1a.		

Fuente: Centro de Información online de Medicamentos AEMP-CIMA (96)

Para la DASABUVIR (Exviera®) se determinó la concordancia con la ficha técnica en base a las recomendaciones especificadas en la figura 13.

Figura 13. Posología y forma de administración Exviera®.

Población de pacientes	Tratamiento*	Duración
Pacientes con genotipo 1b, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 semanas
Pacientes con genotipo 1a, sin cirrosis	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ ribavirina*	12 semanas
Pacientes con genotipo 1a, con cirrosis compensada	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ ribavirina*	24 semanas (ver sección 5.1)
* NOTA: Para aquellos pacientes con genotipo 1 de subtipo desconocido o genotipo 1 mixto, seguir las recomendaciones para pacientes con genotipo 1a.		

Fuente: Centro de Información online de Medicamentos AEMP-CIMA (96)

En base a estas recomendaciones se establecieron diferentes categorías de no concordancia con la ficha técnica en relación con la duración del tratamiento prescrita inicialmente por el médico responsable del paciente y la administración de ribavirina de forma concomitante con los fármacos antivirales. Las categorías establecidas para la no concordancia fueron:

- Tiempo de tratamiento prescrito superior al recomendado en ficha técnica
- Tiempo de tratamiento prescrito inferior al recomendado en ficha técnica
- Prescripción concomitante con ribavirina cuando no esta no estaba recomendada
- Ausencia de ribavirina cuando el tratamiento concomitante con ribavirina era el recomendado.

4.6.2 Evaluación de la adherencia a la Guías de manejo de la Hepatitis C

Los criterios de concordancia se establecieron en base a las recomendaciones establecidas en el Documento del III Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C, versión 21 de Abril del 2016 (14) (tabla 10) y las EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 (tabla 11).

Tabla 10. Documento del III Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C.

GENOTIPO 1A		
PACIENTES SIN CIRROSIS		PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA
PREFERENTE	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas, 8 semanas en pacientes naïve, con carga viral menor de 6 millones UI/ml.	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas en pacientes naïve Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina
ALTERNATIVA	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 12 semanas*	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 12 semanas en pacientes naïve o recaedores, 24 semanas en no respondedores*
GENOTIPO 1B		
PACIENTES SIN CIRROSIS		PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA
PREFERENTE	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas, 8 semanas en pacientes naïve, con carga viral menor de 6 millones UI/ml Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir 12 semanas*	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas en pacientes naïve Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir 12 semanas. No se puede administrar en pacientes con antecedentes de descompensación*
ALTERNATIVA		Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina
GENOTIPO 4		
PACIENTES SIN CIRROSIS		PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA
PREFERENTE	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas*	Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas

*No se puede administrar en pacientes CPT B o C.

Fuente: Elaboración propia a partir del III Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C (14)

Tabla 11. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016.

GENOTIPO 1A		
PACIENTES SIN CIRROSIS		PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA
NAIVE	Ledipasvir/Sofosbuvir 8-12 semanas	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semana
	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 12 semanas	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 24 semanas
EXPERIENCE	Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas, o 24 semanas sin RBV	Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas, o 24 semanas sin RBV
	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 12 semanas	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 24 semanas
GENOTIPO 1B		
PACIENTES SIN CIRROSIS		PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA
NAIVE	Ledipasvir/Sofosbuvir 8-12 semanas	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas
	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir 8-12 semanas	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir 12 semanas
EXPERIENCE	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas
	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir 12 semanas	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 24 semanas
GENOTIPO 4		
PACIENTES SIN CIRROSIS		PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA
NAIVE	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas	Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas
	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas
EXPERIENCE	Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas, o 24 semanas sin RBV	Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas, o 24 semanas sin RBV
	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas

Fuente: Elaboración propia a partir de EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 (54)

Para cada paciente se identificaron los factores relacionados con la prescripción en relación a la duración de tratamiento prescrita y uso recomendado de ribavirina administrada de forma concomitante. Los factores identificados como más relevantes para todos los fármacos fueron: genotipo y subtipo, presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo, y carga viral basal.

En base a estas recomendaciones se establecieron diferentes categorías de no concordancia con las Guías en relación con la duración del tratamiento y la administración de ribavirina de forma concomitante con los fármacos antivirales. Las categorías establecidas para la no concordancia fueron:

- Tiempo de tratamiento prescrito superior al recomendado en ficha técnica
- Tiempo de tratamiento prescrito inferior al recomendado en ficha técnica
- Prescripción concomitante con ribavirina cuando no esta no estaba recomendada
- Ausencia de ribavirina cuando el tratamiento concomitante con ribavirina era el recomendado.

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos han sido recogidos en una base de datos ACCESS, Microsoft Office 2000, diseñada para tal fin según el protocolo estandarizado.

El análisis estadístico se realizó con el software IBM® SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), versión 21 (IBM® Corporation, Somers, NY, EE.UU.). Todos los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de significación del 0,05.

4.7.1 Análisis descriptivo

Se realizó un análisis descriptivo para todas las variables del estudio, con los análisis apropiados dependiendo de la naturaleza de cada una de las variables:

- Las variables continuas: se presentan como media, rango y desviación estándar (DE).
- Las variables categóricas se presentan en % respecto total columna, N de cada categoría. Por grupo y globalmente.
- En variables ordinales con pocas categorías (menos de 10), se describirán con dos tablas: una con los parámetros descriptivos de las variables continuas (siempre que su interpretación tenga sentido) y otra con los de las variables categóricas. Para variables

ordinales con >10 categorías se utilizará la misma aproximación que las variables continuas.

4.7.2 Análisis inferencial

Se ha aplicado diferentes pruebas de hipótesis según la naturaleza de la variable. Estas pruebas son: prueba exacta de Fisher para variables categóricas, la T de Student para variables continuas y la prueba U de Mann-Whitney para variables ordinales.

Los análisis de efectividad y seguridad se realizaron mediante la χ^2 , la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney para las comparaciones entre grupos independientes. La prueba exacta de Fisher se utilizó cuando las frecuencias eran inferiores al 5%. El test de Wilcoxon o el test χ^2 se utilizaron en las comparaciones de grupo.

Se utilizaron modelos de regresión logística para identificar factores predictivos de ausencia de respuesta y eventos adversos graves. Se utilizó un análisis multivariado de regresión logística por etapas para identificar cualquier factor basal independiente que predijera la ausencia de respuesta o el desarrollo de eventos adversos. En el modelo se probó la siguiente serie de variables continuas y categóricas:

- Variables continuas
 - Edad
 - VHC RNA basal (\log_{10} IU/mL)
 - Elastografía hepática (Kpa)
 - Índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease)
 - Hemoglobina
 - Alanina aminotransferasa (ALT)
 - Aspartato aminotransferasa (AST)
 - Creatinina
 - Filtrado Glomerular estimado (eGFR)
 - Bilirrubina
 - Plaquetas
 - Albúmina sérica
 - INR ratio
- Variables categóricas

- Edad (>65 años)
- Duración de tratamiento (12 semanas vs. 24 semanas)
- Ribavirina (si/no)
- Genotipo (subtipo solo para genotipo 1: 1b vs.1a)
- Tratamiento previo (naïve/experience)
- Sexo (mujer/hombre)
- Grado de fibrosis (cirrosis/no cirrosis)
- Child–Pugh score (A, B or C)
- Varices esofágicas si/no) solo para pacientes cirróticos
- MELD Score (>18)
- eGFR (<30 mL/min/1.73 m²)
- Bilirrubina (>2 mg/dL)
- Albúmina sérica (<3.5 g/dL)
- Plaquetas ($\leq 70,000/\text{mm}^3$)
- Respuesta virológica en semana 4 (si/no)

Para cada covariable analizada, se estimó un modelo univariante, las covariables con $p < 0,05$ en pruebas de razón de verosimilitud del análisis univariante se incluyeron en el modelo multivariado. El modelo de regresión se basó en un procedimiento de eliminación hacia atrás, manteniendo en el modelo generado las covariables con $p < 0,05$.

4.7.3 Análisis de las variables

4.7.3.1 Datos demográficos y características basales

Se realizó un análisis descriptivo. Adicionalmente se llevó a cabo un análisis comparativo de las características basales para ambos genotipos (1 y 4), a través de este análisis se determinó la existencia o no de diferencias basales en relación a las dos cohortes de tratamiento.

4.7.3.2 Análisis de la concordancia y su impacto sobre la efectividad, seguridad y eficiencia

Se realizó un análisis descriptivo de la concordancia con ficha técnica y la adherencia a las Guías nacionales e internacionales. En el análisis se incluyeron todos los pacientes registrados.

En relación con la evaluación sobre el impacto de la no concordancia en la respuesta virológica y la seguridad de los fármacos, se llevó a cabo una comparación entre las variables de RVS12 y SAEs entre los grupos concordantes y no concordantes. En el caso en el que se objetivó alguna diferencia se evaluó la posible existencia de factores confusores entre ambos grupos (concordante vs concordantes). Se consideró como posibles factores confusores las variables halladas con significación estadística en el análisis de factores predictores tanto para la no respuesta (fracaso terapéutico) como para la aparición de SAEs (ver sección 5.7.3.3.).

Finalmente, se analizó el impacto económico, este se estimó sobre el cálculo teórico de tratamiento de todos los pacientes de forma concordante tanto para ficha técnica como para Guías, se estableció el porcentaje de aumento o detrimento sobre el importe real total.

4.7.3.3 Análisis de la efectividad y seguridad

Puesto que, entre los objetivos del estudio no está el de comparar la efectividad ni la seguridad de los tratamientos a estudio, el análisis de estas variables se realizó por separado para cada una de las cohortes generadas en base al genotipo y al tratamiento recibido.

Cohorte 1. Pacientes mono infectados por el VHC genotipo 1 que recibieron tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir.

Cohorte 2. Pacientes mono infectados por el VHC genotipo 1 que recibieron tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir.

Cohorte 3. Pacientes mono infectados por el VHC genotipo 4 que recibieron tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir.

Cohorte 4. Pacientes mono infectados por el VHC genotipo 4 que recibieron tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

La variable de efectividad del tratamiento fue la aparición de RVS12 en la semana 12 posttratamiento. La variable de seguridad analizada fueron reacciones adversas graves (SAEs) relacionados con los fármacos del estudio.

Para evaluar los factores basales predictivos de la efectividad del tratamiento se utilizaron los test de la t de Student y la U de Mann-Whitney para comparar las variables cuantitativas entre las dos muestras, y los test χ^2 o de Fisher para analizar las diferencias entre las variables cualitativas.

Se ajustaron modelos de regresión logística con el fin de encontrar un modelo jerárquico que predijera la probabilidad de fracaso.

Los modelos se evaluaron según la sensibilidad y la especificidad de la clasificación de los predichos. Se obtuvieron las fórmulas de regresión y las odds ratios ajustadas y sus intervalos de confianza del 95%. En todos los casos, se rechazó la hipótesis nula en los contrastes de hipótesis con un valor de alfa menor de 0,05.

4.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

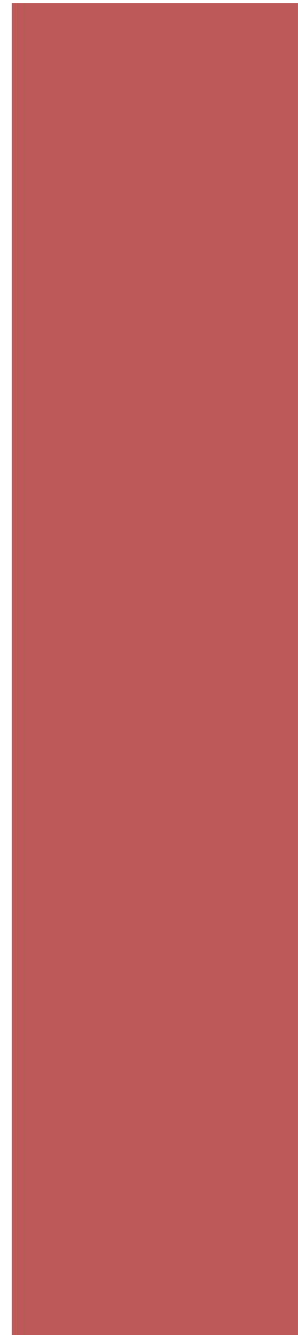
El estudio se realizó según las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo). El estudio fue autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Los pacientes fueron identificados mediante un código numérico con la finalidad de respetar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes, según establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.

El estudio se realizó de acuerdo a la actual legislación vigente en relación con los estudios post-autorización con medicamentos, fue clasificado por el organismo competente con EPA-OD.

Se garantizó que todas las personas implicadas en el estudio respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los pacientes incluidos en el mismo.

Los fármacos a estudio fueron prescritos en las condiciones de uso autorizadas y de acuerdo con la práctica habitual. En el momento de la realización del estudio, diferentes consensos publicados, establecían que el tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica. En este estudio se incluyeron sólo este perfil de pacientes que, con los criterios habituales, son los que en el momento de la realización del estudio estaban siendo tratados.



RESULTADOS



Un total de 3.577 pacientes infectados por VHC, fueron incluidos en el estudio. Un 56,5% varones. La media de edad de la población estudiada fue de $59 \pm 11,10$ años y el rango de 18 a 90 años. Las características basales de dicha población se presentan en la tabla 12.

La mayoría de los pacientes presentaban infección por VHC subtipo 1b (69,3%), seguidos del subtipo 1a (22,5%); y el genotipo 4 (7%). La distribución del grado de fibrosis fue: F4 (52%), F3 (18%), F2 (19%) y F0-1 (9%). El 49% de los pacientes era naive.

En relación al tratamiento prescrito, la distribución de los pacientes entre los dos grupos de tratamiento fue: 1.888 pacientes (52,8%) en el régimen de ledipasvir/sofosbuvir y 1.689 (47,2%) en el régimen 2D o 3D. El 49,8% recibió RBV. En relación con la duración del tratamiento el 82,6% de los pacientes recibieron tratamiento 12 semanas, un 14,7% 24 semanas y un 2,7% 8 semanas.

Tabla 12. Características basales.

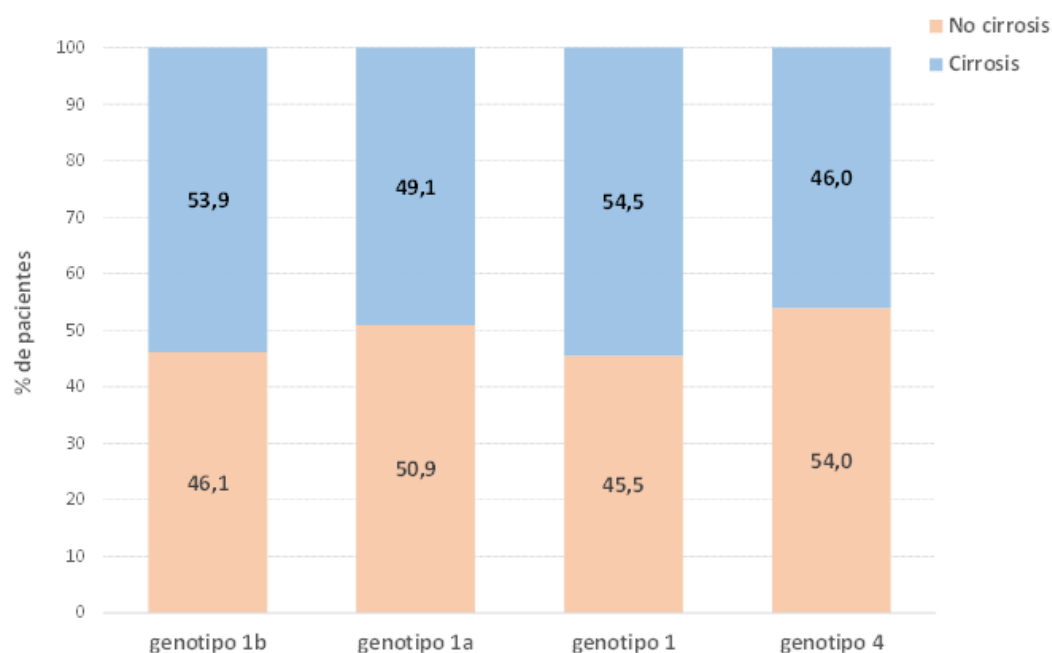
Características pacientes (n=3.577)	N (%)
Sexo (hombre), n (%)	2.021 (56,5)
Edad, media (rango), años	59 (18-90)
< 65 años, n (%)	1.098 (30,7)
VHC Genotipo, n (%)	
1a	768 (22,5)
1b	2.479 (69,3)
1 indeterminado	78 (2,2)
4	252 (7,0)
Grado de fibrosis n (%)	
F0-1	328 (9,2)
F2	693 (19,4)
F3	656 (18,4)
F4	1.860 (51,9)
Elastografía hepática (FibroScan), kPa, media (DE)	16,3 (11,8)
> 20 kPa, n (%)	723 (20,2)
> 25 kPa, n (%)	494 (13,8)
Naïve, n (%)	1.747 (48,8)
No- respondedores, n (%)	1.150 (32,1)
Relapsers, n (%)	478 (13,4)
No datos disponibles	202 (5,6)
Tratamiento prescrito	
3D	683 (19,1)
3D+ Ribavirina	884 (24,7)
2D	7 (0,2)

RESULTADOS

2D+ Ribavirina	115 (3,2)
Ledipasvir/Sofosbuvir	943 (26,4)
Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina	945 (26,4)
<hr/>	
Duración del tratamiento	
8 semanas	96 (2,7)
12 semanas	2.956 (82,6)
24 semanas	525 (14,7)
<hr/>	
Varices esofágicas, n (%) (solo en pacientes cirróticos)	565 (30,5)
<hr/>	
Child-Pugh Score, n (%)	
A	2.545 (71,1)
B	153 (4,2)
<hr/>	
MELD, media (rango)	8 (6 – 34)
> 18, n (%)	59 (1,6)
<hr/>	
RNA VHC Basal log10 UI/m, media (DE)	6,1 (0,70)
CV basal <6 mill UI/ml, n (%)	2.896 (81,0)
<hr/>	
Hemoglobina g/dl (g/dl), media (DE)	14,5 (1,7)
<hr/>	
AST (UI/L), media (DE)	76 (56)
<hr/>	
ALT (UI/L), media (DE)	75 (55)
<hr/>	
Creatinina (mg/dl), media (DE)	0,90 (0,67)
<hr/>	
Filtrado Glomerular (Estimado ecuación CKD-EPI), media (DE)	88,14 (21,3)
< 30 mL/min/1.73m ² , n (%)	49 (1,4)
<hr/>	
Bilirrubina (mg/dl), media (DE)	0,94 (0,57)
> 2 mg/dl, n (%)	149 (4,2)
<hr/>	
Albumina (g/dL), media (DE)	4,1 (0,49)
< 3.5 g/dl, n (%)	330 (9,2)
<hr/>	
Plaquetas (/mm ³), media (DE)	156.671 (71.753)
< 70,000 /mm ³ , n (%)	203 (5,7)
<hr/>	
INR ratio, media (rango)	1,09 (0,5-5,3)

La figura 14, muestra la distribución por genotipo y grado de fibrosis. Los pacientes cirróticos se distribuyeron de forma similar entre todos los genotipos, oscilando entre el 46 % del genotipo 4 al 54,5% del grupo de pacientes con genotipo 1 indeterminado.

Figura 14. Genotipo y grado de fibrosis



La distribución de la población en relación con el genotipo y subtipo, presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo (naive vs experience), y carga viral basal (mayor o menor 6 mill UI/ml) se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Distribución de la población según genotipo y subtipo, presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo y carga viral basal.

Genotipo 1a (N=768*)			
Cirrosis	Respuesta tratamiento previo	CV basal	N
NO cirrosis (N=391)	Naive (N=187)	<6 mill UI/ml	150
		≥6 mill UI/ml	37
	Experience (N=199)	<6 mill UI/ml	163
		≥6 mill UI/ml	36
Cirrosis (N=377)	Naive (N=181)	<6 mill UI/ml	161
		≥6 mill UI/ml	20
	Experience (N=184)	<6 mill UI/ml	165
		≥6 mill UI/ml	20
Genotipo 1b (N=2.479*)			
Cirrosis	Respuesta tratamiento previo	CV basal	N
NO cirrosis (N=1.135)	Naive (N=570)	<6 mill UI/ml	508
		≥6 mill UI/ml	62
	Experience (N=539)	<6 mill UI/ml	455
		≥6 mill UI/ml	84
Cirrosis (N=1.325)	Naive (N=639)	<6 mill UI/ml	568
		≥6 mill UI/ml	71
	Experience (N=664)	<6 mill UI/ml	605

		≥6 mill UI/ml	59
Genotipo 1 indeterminado (N=78*)			
Cirrosis	Respuesta tratamiento previo	CV basal	N
NO cirrosis (N=35)	Naive (N=12)	<6 mill UI/ml	12
		≥6 mill UI/ml	0
	Experience (N=22)	<6 mill UI/ml	18
		≥6 mill UI/ml	4
Cirrosis (N=42)	Naive (N=23)	<6 mill UI/ml	20
		≥6 mill UI/ml	3
	Experience (N=19)	<6 mill UI/ml	13
		≥6 mill UI/ml	6
Genotipo 4 (N=252*)			
Cirrosis	Respuesta tratamiento previo	CV basal	N
NO cirrosis (N=136)	Naive (N=61)	<6 mill UI/ml	53
		≥6 mill UI/ml	8
	Experience (N=74)	<6 mill UI/ml	58
		≥6 mill UI/ml	16
Cirrosis (N=116)	Naive (N=54)	<6 mill UI/ml	48
		≥6 mill UI/ml	6
	Experience (N=61)	<6 mill UI/ml	51
		≥6 mill UI/ml	10

*En algunos de los pacientes incluidos no estaban disponibles todas las variables definidas en la tabla.

Del total de pacientes genotipo 1 (N=1.561), 769 (49,3%) eran pacientes naive, de estos 670 (87,1%) presentaban carga viral basal inferior a 6 mill UI/ml.

5.1 EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y LA SEGURIDAD

La decisión de tratar y la elección del tratamiento quedo supeditada a la decisión médica de acuerdo con la práctica clínica. El estudio no contemplo la aleatorización de acuerdo con las características basales de los pacientes, lo que significa que la efectividad y la seguridad de los dos regímenes de tratamiento no pueden compararse directamente. Por lo tanto, los resultados para cada cohorte de tratamiento se presentan por separado.

El análisis de la efectividad y seguridad se presenta por separado para los dos genotipos incluidos en el análisis (genotipo 1 y 4).y para las cohortes de tratamiento (cohorte Harvoni® y cohorte 3D/2D).

5.1.1 Evaluación de la efectividad y seguridad de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes mono infectados por VHC genotipo 1

Un total de 1.758 pacientes infectados por VHC genotipo 1, fueron incluidos en esta cohorte. El 55,7% varones. La media de edad de la población estudiada fue de 59 (18-90 años). Las características basales de dicha cohorte se presentan en la tabla 14.

La mayoría de los pacientes presentaban infección por VHC subtipo 1b (66,4%), seguidos del subtipo 1a (29,6%); en un 4% el genotipo 1 era indeterminado. El 57,4% con un grado de fibrosis F4, de estos el 34% presentaba varices esofágicas al inicio del estudio. El 44,5% de los pacientes era naïve. 1.097 pacientes (90,3%) fueron Child-Pugh A y 118 (9,7%) fueron Child-Pugh B. La puntuación media MELD fue de 8 (6 - 27).

En relación al tratamiento prescrito, el 50,6% recibió RBV. En relación con la duración del tratamiento el 75,6% de los pacientes recibieron tratamiento 12 semanas, un 19,0% 24 semanas y un 5,4% 8 semanas.

Tabla 14. Características basales: Cohorte Genotipo 1 ledipasvir/sofosbuvir.

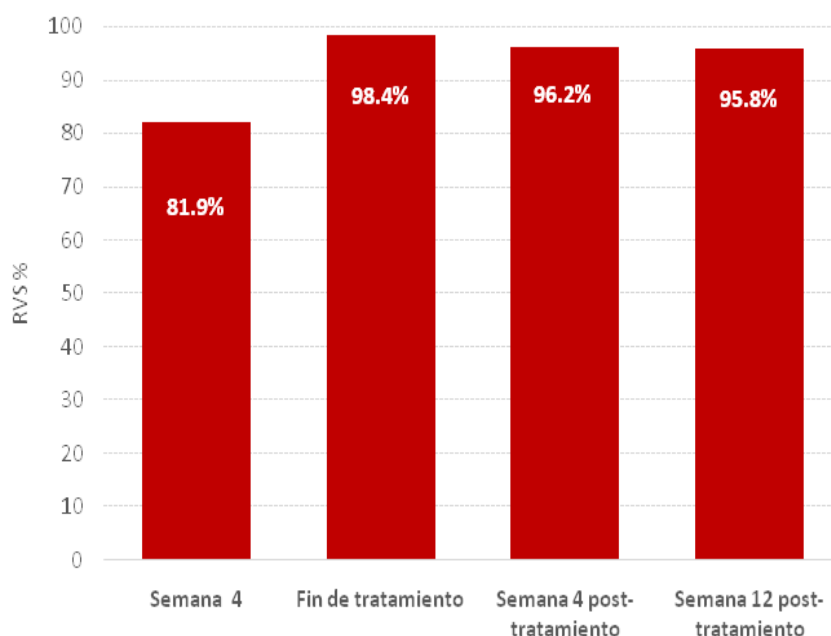
Características pacientes (n=1.758)	N (%)
Sexo (hombre), n (%)	979 (55,7)
Edad, media (rango), años	59,5 (18 – 90)
< 65 años, n (%)	556 (31,6)
VHC Genotipo, 1a, 1b, 1 n (%)	521/1.167/70 (29,6/66,4/4,0)
Grado de fibrosis n (%)	
F0-1	110 (6,3)
F2	297 (16,9)
F3	308 (17,5)
F4	1.009 (57,4)
Elastografía hepática (FibroScan), kPa, media (DE)	16.9 (12,1)
> 20 kPa, n (%)	348 (19,8)
> 25 kPa, n (%)	235 (13,4)
Naïve, n (%)	835 (47,5)
No- respondedores, n (%)	522 (29,7)
Relapsers, n (%)	253 (14,4)
Tratamiento prescrito	
Ledipasvir/Sofosbuvir	869 (49,4)
Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina	889 (50,6)
Duración del tratamiento	
8 semanas	95 (5,4)
12 semanas	1329 (75,6)
24 semanas	334 (19,0)
Varices esofágicas, n (%) (solo en pacientes cirróticos)	345 (34,2)
Child-Pugh Score, n (%)	
A	1097 (62,4)
B	118 (6,7)
MELD, media (rango)	8 (6 – 27)
> 18, n (%)	21 (1,2)
RNA VHC Basal log ₁₀ UI/m, media (DE)	6.1 log (0,7)
Hemoglobina g/dl (g/dl), media (DE)	14.4 (1,8)
ALT (UI/L), media (DE)	78 (58)
AST (UI/L), media (DE)	73 (53)
Creatinina (mg/dl), media (DE)	0,84 (0,23)
Filtrado Glomerular (Estimado ecuación CKD-EPI), media (DE)	88.5 (19,9)
< 30 mL/min/1.73m ² , n (%)	3 (0,2)
Bilirrubina (mg/dl), media (DE)	0,99 (0,66)

> 2 mg/dl, n (%)	110 (6,3)
Albumina (g/dL), media (DE)	4.0 (0,53)
< 3.5 g/dl, n (%)	219 (12,5)
Plaquetas (/mm ³), media (DE)	151.664 (10.100 –740.000)
≤ 70,000 /mm ³ , n (%)	124 (7,1)
INR ratio, media (rango)	1,12 (0,6 – 5,3)
Tratamiento previo con IBP, n (%)	247 (14,1)

EFFECTIVIDAD DE LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR EN PACIENTES GENOTIPO 1

Los datos de respuesta viral sostenida en semana 12 (RVS12) estuvieron disponibles en 1.745 pacientes (99,3%). De ellos, 1.672 (95,8%) alcanzaron RVS12 (Figura 15).

Figura 15. Eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en diferentes puntos temporales durante y después del tratamiento. Cohorte Genotipo 1



Respuesta virológica	N respuesta virológica/ N total (%)
Semana 4	1356*/1656 (81.9)
Fin de tratamiento	1730/1758 (98.4)
Semana 4 posttratamiento	1692/1758 (96.2)
Semana 12 posttratamiento	1672/1745 (95.8)

* 922 pacientes con carga viral indetectable y 434 pacientes con carga viral detectable pero no cuantificable.

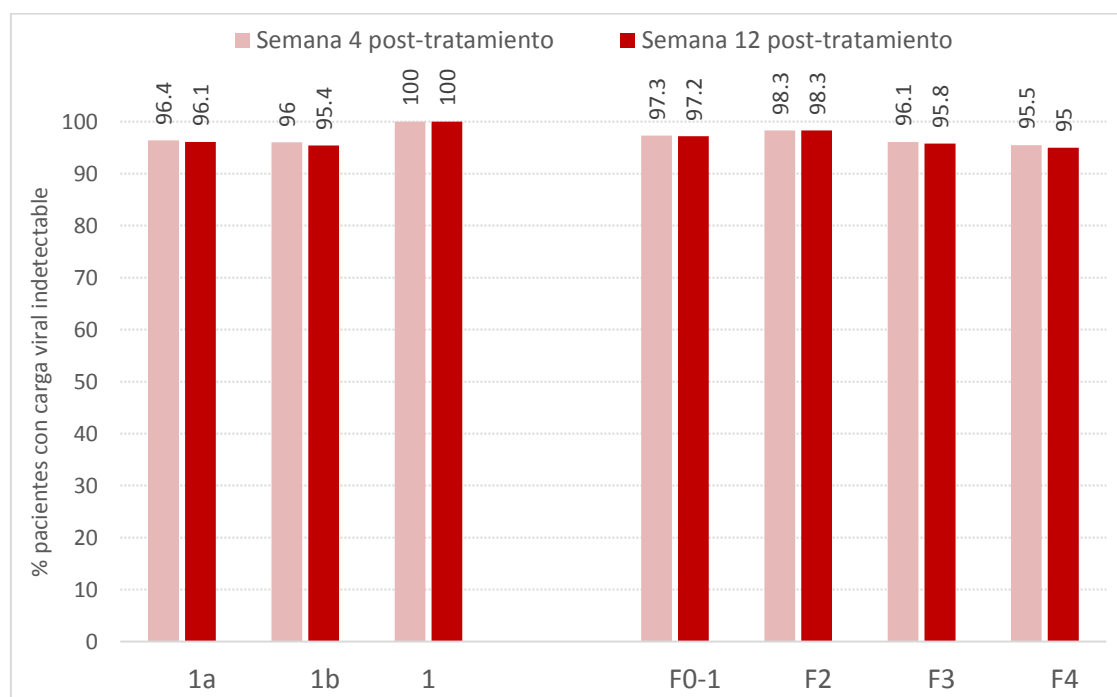
El 81,9% de los pacientes tenía una carga viral indetectable en la semana 4, un 98,4% y un 96,2% tuvieron una respuesta virológica al final del tratamiento (RFT) y en la semana 4 post-tratamiento, respectivamente [Figura 10]. La tasa de respuesta virológica en la semana 4 del

tratamiento (respuesta viral rápida: RVR) fue significativamente menor en los pacientes cirróticos en comparación con los no cirróticos (78,4% vs 86,4%, respectivamente, $p < 0,001$, odds ratio [OR]: 1,74, 95% IC 1,335 - 2,277). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la respuesta RFT, o en RVS4 o RVS12 ($p > 0,05$).

En los pacientes cirróticos, la RVR no tuvo ningún impacto significativo en RVS12. De los 739 pacientes con RVR, 710 (96,1%) alcanzaron RVS12 en comparación con 192/204 pacientes (94,1%) sin RVR. En los 300 pacientes sin RVR, ni la duración del tratamiento ni la exposición a RBV se asociaron con una diferencia significativa en RVS12 en comparación con aquellos en los que una RVR fue observada.

En el análisis por subgrupos en relación con el subtipo (genotipo) y el grado de fibrosis no se observaron diferencias estadísticamente significativas en RVS12 para los subtipos del VHC ($p = 0,174$) ni para el estadio de fibrosis ($p = 0,085$) (Figura 16).

Figura 16. Eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en relación con el genotipo y presencia o no de fibrosis.

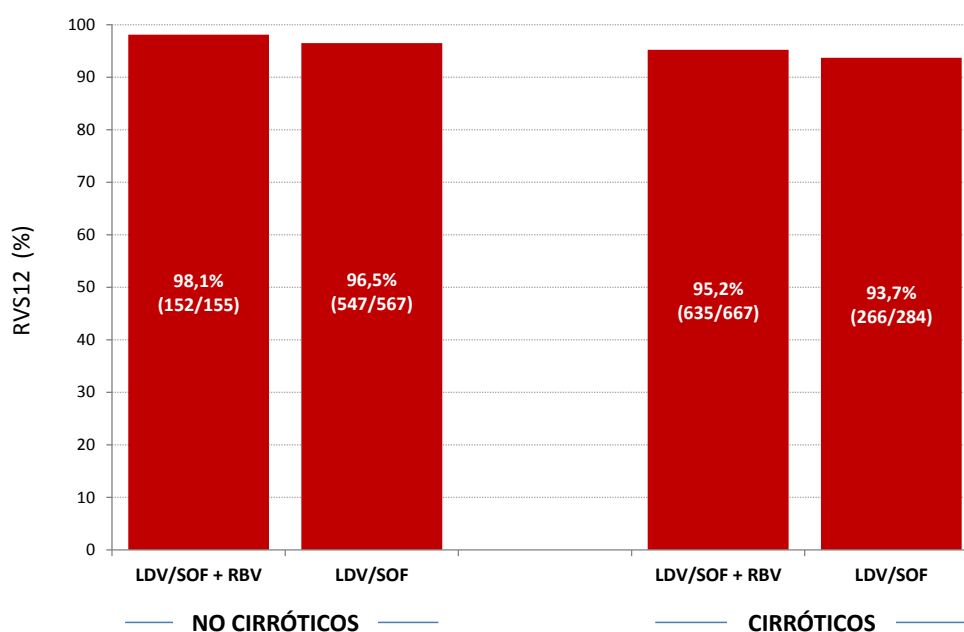


N respuesta virológica/ N total (%)	Semana 4 posttratamiento	Semana 12 posttratamiento
Genotipo		
1a	502/521 (96.4)	495/515 (96.1)
1b	1120/1167 (96.0)	1109/1162 (95.4)

1	70/70 (100)	68/68 (100)
Grado de Fibrosis		
F0-1	107/110 (97.3)	104/107 (97.2)
F2	292/297 (98.3)	288/293 (98.3)
F3	296/308 (96.1)	293/306 (95.8)
F4	964/1009 (95.5)	955/1005 (95.0)

En el análisis por subgrupos en relación con la presencia de cirrosis y el uso concomitante de ribavirina, el subgrupo de pacientes no cirróticos con ribavirina obtuvo una tasa de RVS12 del 98,1% vs el 96,5% de los pacientes no cirróticos que no habían recibido tratamiento concomitante con ribavirina. El subgrupo de pacientes cirróticos con ribavirina obtuvo una tasa de RVS12 en del 95,2% vs el 93,7% de los pacientes cirróticos que no habían recibido tratamiento concomitante con ribavirina. En ningún caso estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Figura 17).

Figura 17. Eficacia de ledipasvir/sofosbuvir (RVS12) en relación con el uso de ribavirina y presencia o no de fibrosis.



Adicionalmente, se relacionó la RVS12 con la presencia de cirrosis, el uso de ribavirina y la duración del tratamiento. La mayoría de los pacientes no cirróticos con datos disponibles (n = 720), recibió 12 semanas de tratamiento con LDV / SOF solo (65,6%) o con RBV (18,1%). Todos los regímenes de tratamiento resultaron con altas tasas de RVS12 (93,3-100%). En los pacientes

cirróticos con datos disponibles (n = 951), la mayoría (56,9%) recibieron tratamiento con LDV / SOF + RBV durante 12 semanas. En este subgrupo se observaron tasas de SVR12 altas (91,7-96,3%). Solo se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de pacientes cirróticos tratados durante 8 semanas con LDV / SOF (78,6%, p <0,05) (Tabla 15).

Tabla 15. RVS12 y uso de RBV en relación con el grado de fibrosis y la duración del tratamiento.

Grado de Fibrosis	Tratamiento	Duración del tratamiento	RVS12 (%)
NO Cirróticos	Tratamiento con RBV	8 semanas	100 (1/1)
		12 semanas	97,7 (127/130)
		24 semanas	100 (24/24)
	Tratamiento sin RBV	8 semanas	94,9 (74/78)
		12 semanas	97,2 (459/472)
		24 weeks	93,3 (14/15)
Cirróticos	Tratamiento con RBV	8 semanas	-
		12 semanas	95,2 (515/541)
		24 semanas	95,2 (120/126)
	Tratamiento sin RBV	8 semanas	78,6 (11/14)*
		12 semanas	91,7 (99/108)
		24 weeks	96,3 (156/162)

*p<0.05

Setenta y tres pacientes (4,2%) no alcanzaron la RVS12. De éstos, en 22 (30,1%) se suspendió prematuramente el tratamiento debido a un evento adverso, 36 (49,3%) experimentaron fracaso virológico, cinco (6,8%) abandonaron voluntariamente el tratamiento y 10 (13,6%) no completaron el seguimiento (tabla 16).

Tabla 16. Motivos de fallo del tratamiento.

N=73	Fracaso tratamiento N no RVS12/ N total (%)
Evento adverso	22 (1,3)
Exitus	8 (0,5)
Fallo virológico	36 (2,0)
Relapser (entre fin de tratamiento y semana 4 post)	25 (69,4% del fallo virológico)
Relapser (entre semana 4 post-y semana 12 posttratamiento)	5 (13,9% del fallo virológico)
Breakthrough	5 (13,9% del fallo virológico)
Sin respuesta durante el tratamiento	1 (2,8% del fallo virológico))
Discontinuación voluntaria	5 (0,3)
Pérdida de seguimiento	10 (0,6)

En el análisis univariante de los posibles factores basales predictores de la NO respuesta (NO RVS12), el valor de la elastografía basal (> 25 kPa), la presencia de cirrosis (F4), y los niveles basales de bilirrubina y albúmina (<3,5 g / dL), se asociaron significativamente con el fracaso del

tratamiento. Sin embargo, sólo los niveles basales de albúmina permanecieron significativos en el análisis multivariado ($p < 0,001$).

SEGURIDAD DE LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR EN GENOTIPO 1

Un total de 37 pacientes (2,1%) interrumpieron el tratamiento de forma prematura, en 26 de estos esta interrupción fue motivada por un evento adverso grave. Se registraron ocho muertes (0,5%) durante el tratamiento o el seguimiento, tres de ellas estaban directamente relacionadas con la insuficiencia hepática.

En general, se notificaron SAEs en 97 pacientes (5,5%). El más frecuente fue la anemia, que se desarrolló predominantemente en pacientes que recibieron RBV (91% de los casos) (tabla 17). La mayoría de los SAE fueron reportados en la semana 4 (47%) y en la semana 12 (35%) del tratamiento.

Tabla 17. Frecuencia de Eventos Adversos Graves ledipasvir/sofosbuvir Genotipo 1.

Pacientes. n	
(% pacientes con al menos un SAE)/Total pacientes	
Evento adverso grave (SAEs)*	97 (5,5%)
Discontinuación prematura por SAE**	26 (1,5%)
Exitus	8 (0,5)
No específico	3
Arritmia cardíaca	1
Infección	1
Relacionadas con fallo hepático	
HDA por varices	1
Fallo hepático agudo	1
Hepatocarcinoma	1
Anemia	23 (1,31)
Infección	15 (0,85)
Astenia	9 (0,51)
Enfermedad Cardiovascular	6 (0,34)
Alteraciones psiquiátricas	7 (0,40)
Alteraciones metabólicas	2 (0,11)
Enfermedad neurológica	3 (0,17)
Alteración cutánea	1 (0,06)
Enfermedad gastrointestinal	3 (0,17)
Alteración renal	3 (0,17)
Neoplasia no relacionada con el fallo hepática	5 (0,28)
Descompensación hepática	16 (0,91)
HDA por varices	7 (0,40)
Encefalopatía hepática	5 (0,28)
Ascitis	4 (0,23)
Fallo hepático agudo	3 (0,17)
Hepatocarcinoma	7

En el análisis univariante, la edad del paciente, la presencia de cirrosis (F4), el valor de la elastografía basal, el MELD, el tratamiento con RBV, la mayor duración del tratamiento, la carga viral basal, AST, hemoglobina, bilirrubina, albúmina, plaquetas y la presencia de varices esofágicas en pacientes cirróticos se relacionaron significativamente con la aparición de SAEs (todos $p < 0,05$). De estos, sólo la puntuación MELD basal ($p = 0,008$) y los niveles basales de albúmina nivel ($p < 0,001$) se mantuvieron significativos en el análisis multivariante.

Se evaluaron específicamente dos aspectos concretos de la seguridad de este régimen terapéutico: el cambio de la función renal y las descompensaciones hepáticas.

Función renal

Se obtuvieron datos de filtrado glomerular basal y al final de seguimiento (12 semanas posttratamiento) de 713 pacientes. 36 (5,0%) de ellos presentaba una función renal basal alterada.

En los pacientes con la función renal basal normal, la media de cambio (DE) del eGFR fue de -1,3 (11,3) $\text{mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$.

De los 36 pacientes con función renal basal anormal, 22/36 (61,1%) mostraron una mejoría en el eGFR en la semana 12 post-tratamiento (media [SD] +10,1 [19,6] $\text{mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$), incluyendo 13 (36,1%) que mostraron una mejoría de más de $> 10 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$.

Descompensación

16 (0,9%) pacientes incluidos en esta cohorte presentaron algún episodio de descompensación durante el tratamiento. Todos los pacientes que se descompensaron eran cirróticos, en 10 de ellos se conocía la evidencia de varices esofágicas.

Los pacientes descompensados presentaban al inicio, elastografía basal significativamente mayor (37,2 vs. 16,8; $p < 0,001$), un MELD mayor (11 vs. 8; $p < 0,001$), unos niveles de bilirrubina basales más altos (1,7 vs. 0,98, $p < 0,001$) y un nivel de albúmina significativamente más bajo al inicio (3,0 frente a 4,1; $p < 0,001$) que los pacientes no descompensados.

5.1.2 Evaluación de la efectividad y seguridad de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir en pacientes mono infectados por VHC genotipo 1

Un total de 1.567 pacientes infectados por VHC genotipo 1, fueron incluidos en esta cohorte. El 53,7% varones. La media de edad de la población estudiada fue de 59 (21-87 años). Las características basales de dicha cohorte se presentan en la tabla 18.

La mayoría de los pacientes presentaban infección por VHC subtipo 1b (83,7%), seguidos del subtipo 1a (15,8%). El 46,7% con un grado de fibrosis F4, de estos el 25% presentaba varices esofágicas al inicio del estudio. El 50,9% de los pacientes era naïve. 1.265 pacientes (80,7%) fueron Child-Pugh A. La puntuación media MELD fue de 8 (6 - 34).

En relación al tratamiento prescrito, el 56,4% recibió RBV. En relación con la duración del tratamiento el 91,7% de los pacientes recibieron tratamiento 12 semanas, el resto (8,3%) recibió 24 semanas.

Tabla 18. Características basales: Cohorte Genotipo 1 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir

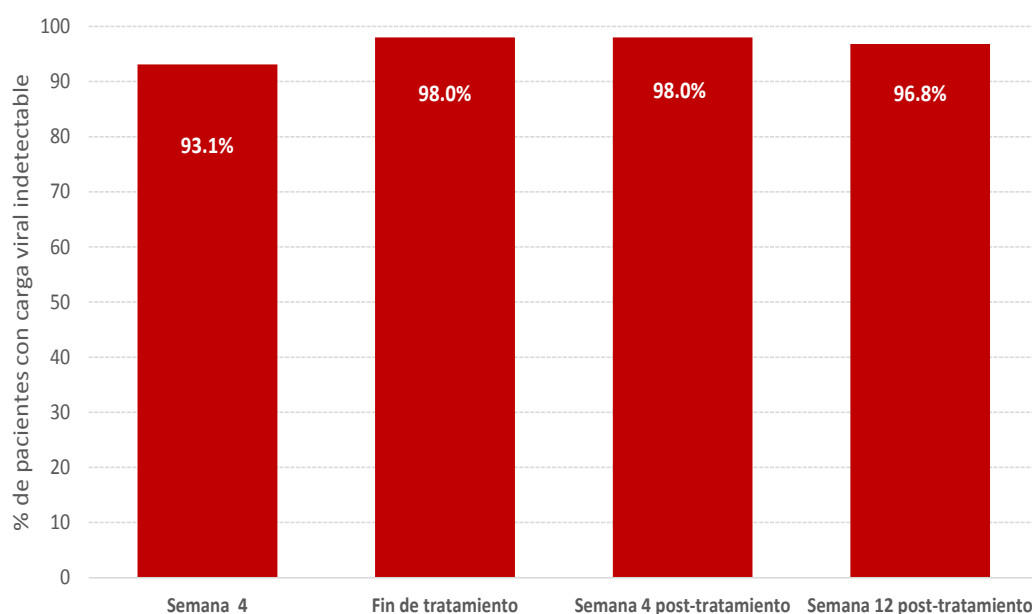
Características pacientes (n=1567)	N (%)
Sexo (hombre), n (%)	842 (53,7)
Edad, media (rango), años	59,5 (21 – 87)
< 65 años, n (%)	525 (33,5)
VHC Genotipo, 1a, 1b, 1 n (%)	247/1.312/8 (15,8/83,7/0,5)
Grado de fibrosis n (%)	
F0-1	185 (11,8)
F2	343 (21,9)
F3	303 (19,4)
F4	732 (46,7)
Elastografía hepática (FibroScan), kPa, media (DE)	15,6 (11,2)
> 20 kPa, n (%)	322 (20,5)
> 25 kPa, n (%)	224 (14,3)
Naïve, n (%)	797 (50,9)
No- respondedores, n (%)	534 (34,1)
Relapsers, n (%)	182 (11,6)
Tratamiento prescrito	
·3D	683 (43,6)
3D + Ribavirina	884 (56,4)
Duración del tratamiento	
12 semanas	1.437 (91,7)
24 semanas	130 (8,3)
Varices esofágicas, n (%) (solo en pacientes cirróticos)	187 (25,5)
Child-Pugh Score, n (%)	
A	1.265 (80,7)
B	18 (1,1)
MELD, media (rango)	8 (6 – 34)
> 18, n (%)	32 (2,0)
RNA VHC Basal log10 UI/m, media (DE)	6,1 log (0,7)
Hemoglobina g/dl (g/dl), media (DE)	14,6 (1,6)
ALT (UI/L), media (DE)	75 (53)

AST (UI/L), media (DE)	83 (61)
Creatinina (mg/dl), media (DE)	0,96 (0,90)
Filtrado Glomerular (Estimado ecuación CKD-EPI), media (DE)	86,4 (22,4)
< 30 mL/min/1.73m ² , n (%)	44 (2,8)
Bilirrubina (mg/dl), media (DE)	0,89 (0,42)
> 2 mg/dl, n (%)	26 (1,7)
Albumina (g/dL), media (DE)	4,2 (0,44)
< 3.5 g/dl, n (%)	83 (5,3)
Plaquetas (/mm ³), media (DE)	160.338 (17.000 –704.000)
≤ 70,000 /mm ³ , n (%)	71 (4,5)
INR ratio, media (rango)	1,06 (0,8 – 3,7)
Tratamiento previo con IBP, n (%) (solo en pacientes con datos disponibles N=249)	49 (3,1)

EFFECTIVIDAD DE OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR +/- DASABUVIR EN GENOTIPO 1

Los datos de respuesta viral sostenida en semana 12 (RVS2) estuvieron disponibles en 1.422 pacientes (90,7%). De ellos, 1.376 (96,8%) lograron RVS12 (Figura 18).

Figura 18. Eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir en diferentes puntos temporales durante y después del tratamiento.



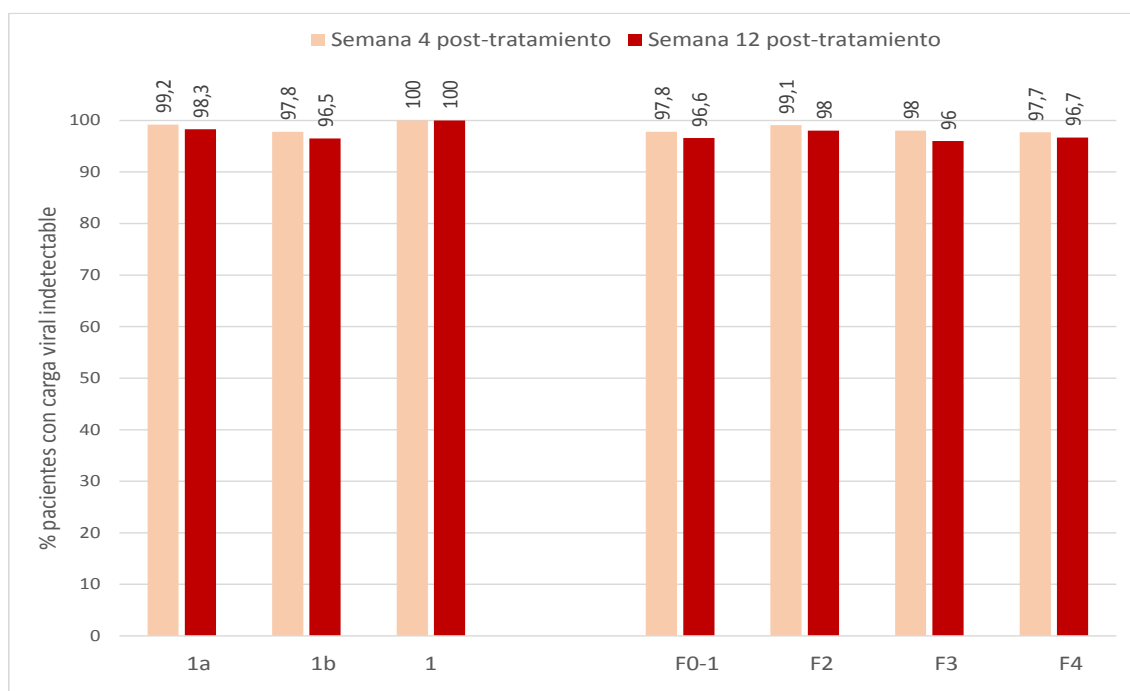
Respuesta virológica	N respuesta virológica/ N total (%)
Semana 4	1176*/1263 (93,1)
Fin de tratamiento	1536/1567 (98,0)
Semana 4 posttratamiento	1536/1567 (98,0)
Semana 12 posttratamiento	1376/1422 (96,8)

* 813 pacientes con carga viral indetectable y 363 pacientes con carga viral detectable pero no cuantifica

El 93,1% de los pacientes tenía una carga viral indetectable en la semana 4, un 98,0% y un 98,0% tuvieron una respuesta virológica al final del tratamiento (RFT) y en la semana 4 post-tratamiento, respectivamente (Figura 21).

En el análisis por subgrupos en relación con el subtipo (genotipo) y el grado de fibrosis no se observaron diferencias estadísticamente significativas en RVS12 para los subtipos del VHC ($p = 0,321$) ni para el estadio de fibrosis ($p = 0,548$) (Figura 19).

Figura 19. Eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir en relación con el genotipo y presencia o no de fibrosis.



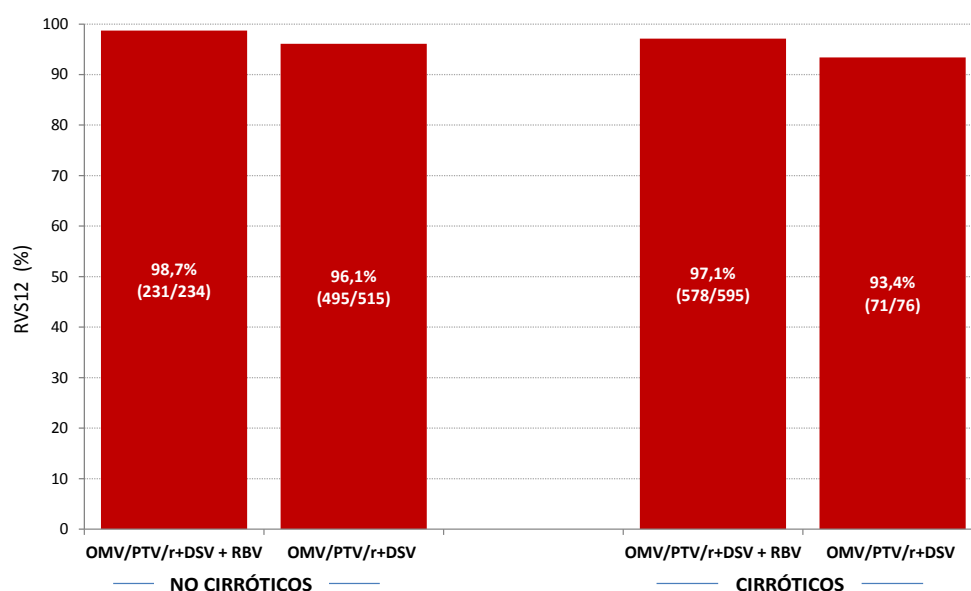
N respuesta virológica/ N total (%)	Semana 4 posttratamiento	Semana 12 posttratamiento
Genotipo		
1a	245/247 (99,2)	227/231 (98,3)
1b	1283/1312 (97,8)	1142/1184 (96,5)
1	8/8 (100)	7/7 (100)
Grado de Fibrosis		
F0-1	181/185 (97,8)	169/175 (96,6)
F2	340/343 (99,1)	296/302 (98,0)
F3	297/303 (98,0)	261/272 (96,0)
F4	715/732	649/671

(97,7)

(96,7)

En el análisis por subgrupos en relación con la presencia de cirrosis y el uso concomitante de ribavirina, el subgrupo de pacientes no cirróticos con ribavirina obtuvo una tasa de RVS12 del 98,7% vs el 96,1% de los pacientes no cirróticos que no habían recibido tratamiento concomitante con ribavirina. El subgrupo de pacientes cirróticos con ribavirina obtuvo una tasa de RVS12 en del 97,1% vs el 93,4% de los pacientes cirróticos que no habían recibido tratamiento concomitante con ribavirina. En ningún caso estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Figura 20).

Figura 20. Eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir (RVS12) en relación con el uso de ribavirina y presencia o no de fibrosis.



Adicionalmente, se relacionó la RVS12 con la presencia de cirrosis, el uso de ribavirina y la duración del tratamiento. La mayoría de los pacientes no cirróticos con datos disponibles (n = 749), recibió 12 semanas de tratamiento (737, 95%), de estos no se asoció ribavirina en 510 pacientes (69%). Todos los regímenes de tratamiento resultaron con altas tasas de RVS12 (96,1-100%). En los pacientes cirróticos con datos disponibles (n = 671), la mayoría (75,7%) recibieron tratamiento con OMV / PTV / r + DSV + RBV durante 12 semanas. En este subgrupo se observaron tasas de RVS12 de entre el 92,9 y el 100%. (Tabla 19).

Tabla 19. RVS12 y uso de RBV en relación con el grado de fibrosis y la duración del tratamiento.

Grado de Fibrosis	Tratamiento	Duración del tratamiento	RVS12 (%)
No cirróticos	Tratamiento con RBV	12 weeks	98,7(224/227)
		24 weeks	100 (7/7)
	Tratamiento sin RBV	12 weeks	96,1 (490/510)
		24 weeks	100 (5/5)
Cirróticos	Tratamiento con RBV	12 weeks	97,0 (493/508)
		24 weeks	97,7 (85/87)
	Tratamiento sin RBV	12 weeks	92,9 (65/70)
		24 weeks	100 (6/6)

No hubo diferencias significativas en la RVS12 entre los pacientes de Child-Pugh A y B (96,6% vs 94,1% respectivamente $p > 0,05$). De los 18 pacientes con cirrosis Child-Pugh B, 16/17 (93,8%) que recibieron OMV / PTV / r + DSV + RBV durante 12 semanas lograron RVS12. El resto de pacientes recibió OMV / PTV / r + DSV + RBV durante 24 semanas y también alcanzó RVS12.

En pacientes cirróticos con infección por genotipo 1b (n = 631), 553 pacientes (87,0%) recibieron 12 semanas de tratamiento con OMV / PTV / r + DSV + RBV y 98 pacientes OMV / PTV / r + DSV sin RBV. No hubo diferencias significativas en SVR12 (97,0% vs 93,0%, respectivamente, $p > 0,05$). Cinco pacientes que no recibieron RBV no lograron SVR12; los cinco abandonaron prematuramente el tratamiento debido a un evento adverso. No se observó fracaso virológico en este subgrupo específico.

Cuarenta y seis pacientes (2,9%) no alcanzaron la RVS12. De éstos, en 24 (52,2%) se suspendió prematuramente el tratamiento debido a un evento adverso, 18 (39,1%) experimentaron fracaso virológico, y cuatro (8,7%) abandonaron voluntariamente el tratamiento (tabla 20).

Tabla 20. Motivo de fallo del tratamiento.

N=46	Fracaso tratamiento N no RVS12/ N total (%)
Evento adverso	24 (1,5)
Fallo virológico	18 (1,1)
Relapser (entre fin de tratamiento y semana 4 post)	0
Relapser (entre semana 4 post-y semana 12 posttratamiento)	13 (72,3% del fallo virológico)
Breakthrough	4 (22,3% del fallo virológico)
Sin respuesta durante el tratamiento	1(5,6% del fallo virológico)
Discontinuación voluntaria	4 (0,3)

En el análisis univariante en relación con el análisis de los posibles factores basales predictores de la NO respuesta (NO RVS12, la experiencia previa de tratamiento, la respuesta virología rápida, MELD basal, la hemoglobina basal, y los niveles basales de bilirrubina y albúmina (<3,5 g/dL), se asociaron significativamente con el fracaso del tratamiento ($p < 0,05$). Sin embargo, sólo

los niveles basales de albúmina permanecieron significativos en el análisis multivariado ($p=0,04$).

SEGURIDAD DE OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR/DASABUVIR EN GENOTIPO 1

Un total de 33 pacientes (2,1%) interrumpieron el tratamiento de forma prematura, en 27 de estos esta interrupción fue motivada por un evento adverso grave. Cinco de los 33 pacientes con interrupción temprana del tratamiento alcanzaron RVS12

En total, se registraron 113 SAE en 84 pacientes (5,4%). El más frecuente fue la anemia (1,5%), que se desarrolló exclusivamente en pacientes que recibieron RBV (100% de los casos). Se registraron ocho muertes (0,5%) durante el tratamiento o el seguimiento, tres de ellas estaban directamente relacionadas con la insuficiencia hepática (tabla 21).

La mayoría de los SAE fueron reportados en la semana 4 (43%) y en la semana 12 (41%) del tratamiento.

Tabla 21. Frecuencia de Eventos Adversos Graves ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir Genotipo 1.

Pacientes. n (% pacientes con al menos un SAE)/Total pacientes	
Evento adverso grave (SAEs)	84 (5,4%)
Discontinuación prematura por SAE	27 (1,7%)
Exitus	8 (0,5)
Traumatismo craneoencefálico grave	1 (0,06)
Complicaciones de fractura de cadera	1 (0,06)
Neoplasia pulmonar	1 (0,06)
Leucemia aguda	1 (0,06)
Edema agudo de pulmón	1 (0,06)
Relacionadas con fallo hepático	
Descompensación hidrópica	1 (0,06)
Fallo hepático agudo	1 (0,06)
Acidosis láctica	1 (0,06)
Anemia	24 (1,53)
Infección	8 (0,51)
Astenia	3 (0,19)
Enfermedad Cardiovascular	6 (0,38)
Alteraciones psiquiátricas	3 (0,19)
Alteraciones metabólicas	5 (0,32)
Enfermedad neurológica	0
Alteración cutánea	11 (0,70)
Enfermedad gastrointestinal	3 (0,19)
Alteración renal	4 (0,26)
Neoplasia no relacionada con el fallo hepática	3 (0,19)
Descompensación hepática	8 (0,51)
HDA por varices	3 (0,19)

Encefalopatía hepática	2 (0,13)
Ascitis	3 (0,19)
Fallo hepático agudo	1 (0,06)
Hepatocarcinoma	0

En el análisis univariante, la edad del paciente, la presencia de cirrosis (F4), el valor de la elastografía basal, la puntuación Child-Pugh, el MELD, la exposición a tratamiento previo, la hemoglobina, creatinina y eGRF, bilirrubina, albúmina, plaquetas y el INR se relacionaron significativamente con la aparición de SAEs (todos $p < 0,05$). De estos, sólo la edad del paciente ($p = 0,01$), la elastografía ($p = 0,002$) y la puntuación MELD ($P = 0,001$) se mantuvieron significativos en el análisis multivariante.

Se evaluaron específicamente dos aspectos concretos de la seguridad de este régimen terapéutico: el cambio de la función renal y las descompensaciones hepáticas.

Función renal

Se obtuvieron datos de filtrado glomerular basal y al final de seguimiento (12 semanas posttratamiento) de 659 pacientes. 38 (5,8%) de ellos presentaba una función renal basal alterada (definida como $eGFR < 60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$).

En los pacientes con la función renal basal normal, la media de cambio (DE) del eGFR fue de 1,6 (12,4) $\text{mL / min / } 1,73 \text{ m}^2$.

De los 38 pacientes con función renal basal anormal, 19 (50%) mostraron una mejoría en el eGFR en la semana 12 post-tratamiento (media [SD] +3,19 [13,1] $\text{ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$), Incluyendo siete (18.4%) que mostraron una mejoría de $> 10 \text{ mL / min / } 1.73 \text{ m}^2$.

Entre pacientes con función renal basal anormal, 19 (50%) mostraron una mejoría EGFR a la semana 12 después del tratamiento (cambio medio [SD] +3,19 [13,1] $\text{ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$), Incluyendo siete (18.4%) que mostraron una mejoría de $> 10 \text{ mL / min / } 1.73 \text{ m}^2$.

Descompensación

Ocho (0,5%) pacientes incluidos en esta cohorte presentaron algún episodio de descompensación durante el tratamiento. Todos los pacientes que se descompensaron eran cirróticos, en 5 de ellos se conocía la evidencia de varices esofágicas. Tres de estos Child-Pugh B.

Los pacientes descompensados presentaban al inicio, elastografía basal significativamente mayor (46,2 vs. 15,6; $p < 0,001$), un MELD mayor (11 vs. 8; $p < 0,05$), unos niveles de bilirrubina basales más altos (1,6 vs. 0,89, $p < 0,001$) y un nivel de albúmina significativamente más bajo al inicio (3,3 frente a 4,2; $p < 0,001$) que los pacientes no descompensados.

Hepatocarcinoma

Aunque la evaluación de la aparición de HCC no fue un objetivo específico de este estudio, los resultados de diferentes publicaciones en torno a la asociación potencial de HCC con el uso de antivirales directos nos condujeron a explorar este hecho en nuestra cohorte.

Como a priori no era un objetivo del estudio la detección de la recurrencia / incidencia del hepatocarcinoma, no ha existido un protocolo específico de seguimiento de los pacientes de nuestras cohortes.

Los resultados se detallan de forma conjunta para ambas cohortes de tratamiento.

En nuestra cohorte se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico previo de hepatocarcinoma. Todos presentaron respuesta completa antes del inicio de tratamiento con antivirales directos. El 42% de estos pacientes habían recibido tratamiento ablativo, un 41% tratamiento quirúrgico y un 17% TACE.

La tasa de recurrencia global en estos 70 pacientes fue del 30% (21/70), con un seguimiento medio (DE) de la cohorte de 12 meses (5 meses).

La recurrencia acumulada a los 6 meses fue de 12,9% (9/70) y a los 12 meses del 30% (21/70).

El tiempo medio entre el inicio de tratamiento con antivirales directos y el tratamiento del hepatocarcinoma fue de 20 meses (1 mes-5 años).

La recurrencia en aquellos pacientes con un intervalo menor de 6 meses entre el tratamiento del hepatocarcinoma y el inicio del tratamiento con antivirales directos fue del 26,7% vs el 30,9% en pacientes que iniciaron tratamiento con un intervalo >6 meses ($p=0,751$).

De los 21 pacientes con recurrencia, 7 pacientes (33,3%) recibieron tratamiento con ablación, 5 pacientes (23,8%) TACE, 2 (9,5%) sorafenib y 2 pacientes (9,5%) fueron trasplantados. En 5 pacientes solo se propuso tratamiento sintomático.

A los 12 meses de seguimiento, 2 de los 21 pacientes recurrentes (9,5%) habían fallecido debido a progresión de la enfermedad tumoral.

En relación con la aparición de hepatocarcinoma de novo, la incidencia global en nuestra corte fue de 0,93 (30/3.233).

La incidencia en pacientes cirróticos fue del 1,6% (27/1.685) vs el 0,2% (3/1.548) en no cirróticos ($p<0,001$). El seguimiento medio fue de 14 meses.

La incidencia en pacientes con SVR12 fue del 0,9% (28/3.049) vs el 1,7% (2/119) en no SVR12 (p=0,400).

La incidencia acumulada los 6 meses fue de 0,44% (14/3.233) y a los 12 meses del 0,77% (25/3.233), 5 pacientes desarrollaron HCC entre los 12 y los 18 meses de inicio de tratamiento antivirales directos.

El tipo de lesión fue única en el 80% de los casos (24/30). El estadio BCLC: 0 (5; 1,6%), A (15; 50%), B (7; 23.3%) y C (3; 10%). De los 30 pacientes, 11 pacientes (36,6%) recibieron tratamiento con ablación, 4 pacientes (13,3%) TACE, 3 pacientes (10%) TARE, 3 pacientes (10%) sorafenib, 3 tratamiento quirúrgico (10%) y 1 paciente (3,3%) fue trasplantado. En 5 pacientes solo se propuso tratamiento sintomático.

A los 14 meses de seguimiento, 4 de los 30 pacientes incidentes (13,3%) habían fallecido debido a progresión de la enfermedad tumoral, 3 fallecieron por insuficiencia hepática y un paciente por otras causas.

5.1.3 Evaluación de la efectividad y seguridad de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes monoinfectados por VHC genotipo 4

Un total de 130 pacientes infectados por VHC genotipo 4, fueron incluidos en esta cohorte. El 83,8% varones. La media de edad de la población estudiada fue de 53 (21-79 años). Las características basales de dicha cohorte se presentan en la tabla 22.

Setenta y tres (57,0%) pacientes con un grado de fibrosis F4, de estos el 27,4% presentaba varices esofágicas al inicio del estudio. El 53,8% de los pacientes era naive. 61 pacientes (83,6%) fueron Child-Pugh A. La puntuación media (DE) MELD fue de 9 (2,9).

En relación al tratamiento prescrito, el 43,1% recibió RBV. En relación con la duración del tratamiento el 76,2% de los pacientes recibieron tratamiento 12 semanas, un 23,1% 24 semanas y un 0,8% 8 semanas

Tabla 22. Características basales: Cohorte Genotipo 4 ledipasvir/sofosbuvir.

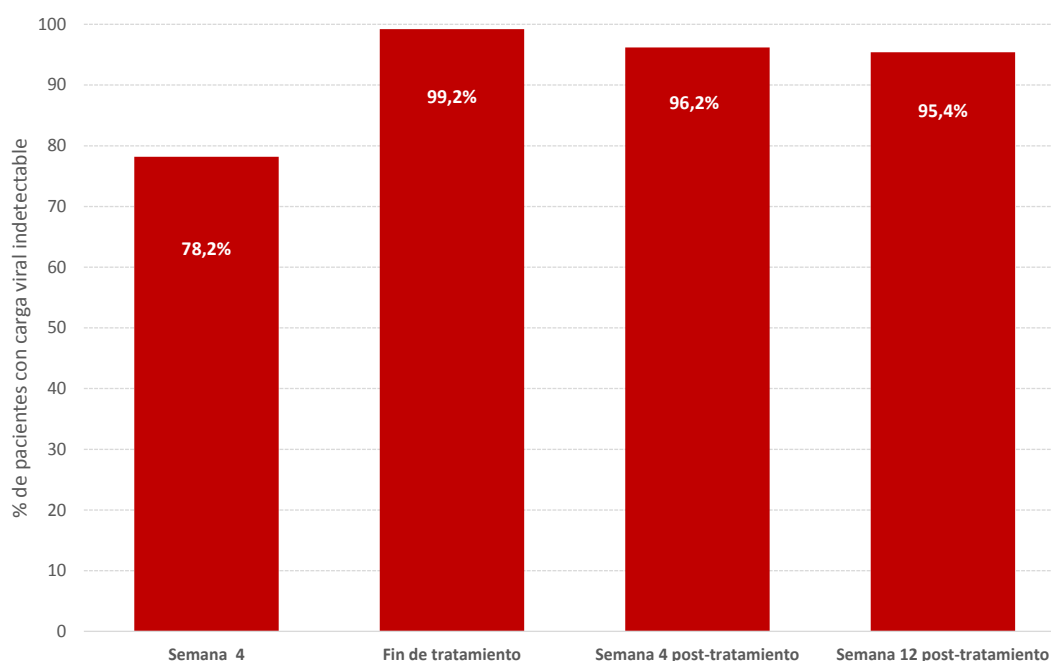
Características pacientes (n=130)	N (%)
Sexo (hombre), n (%)	109 (83,8)
Edad, media (rango), años	53,4 (21 –79)
< 65 años, n (%)	11 (8,5)
Grado de fibrosis n (%)	
F0-1	8 (6,3)
F2	24 (18,8)
F3	23 (18,0)
F4	73 (57,0)
Elastografía hepática (FibroScan), kPa, media (DE)	20,3 (16,5)

> 20 kPa, n (%)	32 (32,3)
> 25 kPa, n (%)	25 (25,3)
Naïve, n (%)	70 (53,8)
No- respondedores, n (%)	44 (33,8)
Relapsers, n (%)	16 (12,3)
Tratamiento prescrito	
Ledipasvir/Sofosbuvir	74 (56,9)
Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina	56 (43,1)
Duración del tratamiento	
8 semanas	1 (0,8)
12 semanas	99 (76,2)
24 semanas	30 (23,1)
Varices esofágicas, n (%) (solo en pacientes cirróticos)	20 (27,4)
Child-Pugh Score, n (%)	
A	61 (83,6)
B	12 (16,4)
MELD, media (rango)	9 (2,9)
> 18, n (%)	3 (4,1)
RNA VHC Basal log ₁₀ UI/m, media (DE)	6,1 log (0,7)
Hemoglobina g/dl (g/dl), media (DE)	15,1 (1,7)
ALT (UI/L), media (DE)	67 (43)
AST (UI/L), media (DE)	63 (41)
Creatinina (mg/dl), media (DE)	0,84 (0,20)
Filtrado Glomerular (Estimado ecuación CKD-EPI), media (DE)	98,4 (20,1)
< 30 mL/min/1.73m ² , n (%)	0
Bilirrubina (mg/dl), media (DE)	1,01 (0,84)
> 2 mg/dl, n (%)	10 (7,7)
Albumina (g/dL), media (DE)	4,1 (0,60)
< 3.5 g/dl, n (%)	21 (16,2)
Plaquetas (/mm ³), media (DE)	164.333 (38.000 –355.000)
≤ 70.000 /mm ³ , n (%)	5 (3,8)
INR ratio, media (rango)	1,14 (0,9 – 3,1)
Tratamiento previo con IBP, n (%)	22 (16,9)

EFFECTIVIDAD DE LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR EN PACIENTES MONOINFECTADOS POR VHC GENOTIPO 4

Del total de pacientes incluidos, 124 (95,4%) alcanzaron RVS12. El 78,2% de los pacientes tenía una carga viral indetectable en la semana 4, un 99,2% y un 96,2% tuvieron una respuesta virológica al final del tratamiento (RFT) y en la semana 4 post-tratamiento, respectivamente (Figura 21).

Figura 21. Eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en diferentes puntos temporales durante y después del tratamiento. Genotipo 4.

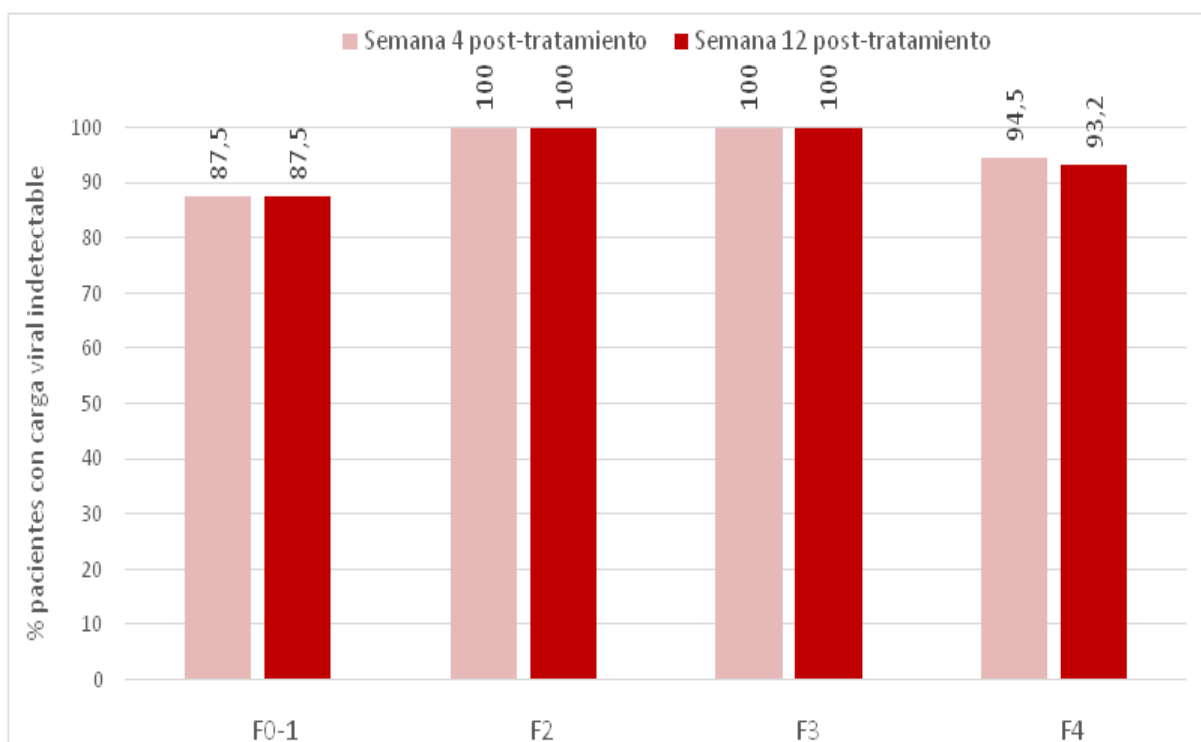


Respuesta virológica	N respuesta virológica/ N total (%)
Semana 4	96*/122 (78,2)
Fin de tratamiento	129/130 (99,2)
Semana 4 posttratamiento	125/130 (96,2)
Semana 12 posttratamiento	124/130 (95,4)

* 67 pacientes con carga viral indetectable y 29 pacientes con carga viral detectable pero no cuantificable.

Del subgrupo de pacientes no cirróticos, 54/55 (98,2%) alcanzaron una RVS12. En el subgrupo de pacientes cirróticos, la tasa de RVS12 fue del 93,2%, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en RVS12 en relación con el estadio de fibrosis ($p = 0,244$) (Figura 22).

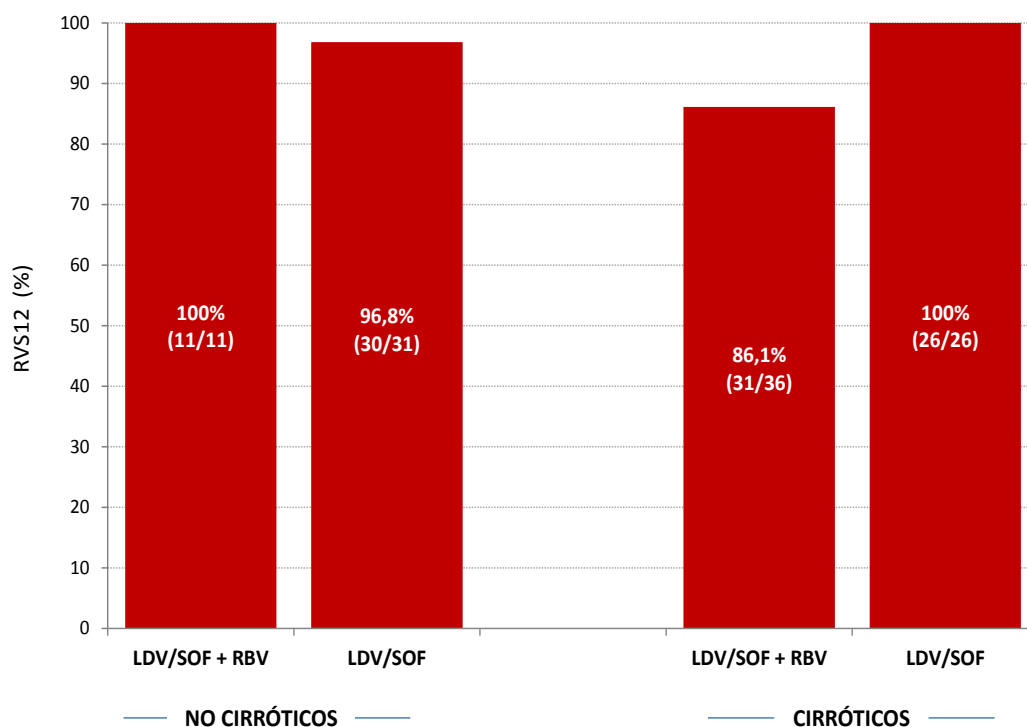
Figura 22. Eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en relación con la presencia o no de fibrosis. Genotipo 4.



N respuesta virológica/ N total (%)	Semana 4 posttratamiento	Semana 12 posttratamiento
Grado de Fibrosis		
F0-1	7/8 (87,5)	7/8 (87,5)
F2	24/24 (100)	24/24 (100)
F3	23/23 (100)	23/23 (100)
F4	69/73 (94,5)	68/73 (93,2)

En el análisis por subgrupos en relación con la presencia de cirrosis y el uso concomitante de ribavirina, el subgrupo de pacientes no cirróticos con ribavirina obtuvo una tasa de RVS12 del 100% vs el 96,8% de los pacientes no cirróticos que no habían recibido tratamiento concomitante con ribavirina. El subgrupo de pacientes cirróticos con ribavirina obtuvo una tasa de RVS12 en del 86,1% vs el 100% de los pacientes cirróticos que no habían recibido tratamiento concomitante con ribavirina. En ningún caso estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Figura 23).

Figura 23. Eficacia de ledipasvir/sofosbuvir (RVS12) en relación con el uso de ribavirina y presencia o no de fibrosis.



Adicionalmente, se relacionó la RVS12 con la presencia de cirrosis, el uso de ribavirina y la duración del tratamiento. La mayoría de los pacientes no cirróticos recibió 12 semanas de tratamiento sin ribavirina (68,3%), dos pacientes no cirróticos recibieron tratamiento 24 semanas. En pacientes con cirrosis, la mayoría (83,9%) fueron tratados con LDV / SOF + RBV durante 12 semanas (53,2%, SVR12 87,9%) o con LDV / SOF durante 24 semanas (30,6%, SVR12 100%); 11,3% de los pacientes fueron tratados con LDV / SOF durante 12 semanas y 4,8% LDV / SOF + RBV durante 24 semanas. No hubo diferencias significativas en la RVS12 entre los diferentes grupos de tratamiento (tabla 23).

Tabla 23. RVS12 y uso de RBV en relación con el grado de fibrosis y la duración del tratamiento.

Grado de Fibrosis	Tratamiento	Duración del tratamiento	RVS12 (%)
No cirróticos	Tratamiento con RBV	12 weeks	100 (10/10)
		24 weeks	100 (1/1)
	Tratamiento sin RBV	12 weeks	100 (28/28)
		24 weeks	50 (1/2)
Cirróticos	Tratamiento con RBV	12 weeks	87,9 (29/33)
		24 weeks	66,7 (2/3)
	Tratamiento sin RBV	12 weeks	100 (7/7)
		24 weeks	100 (19/19)

Seis pacientes (4,6%) no alcanzaron la RVS12. De éstos, en 4 experimentaron fracaso virológico (3 entre el final de tratamiento y la semana 4 posttratamiento y 1 entre la semana 4 y 12 posttratamiento), en un paciente se suspendió prematuramente el tratamiento debido a un evento adverso, y otro abandonó voluntariamente el tratamiento.

En relación con el análisis de los posibles factores basales predictores de la NO respuesta (NO RVS12, el Child-Pugh ($p=0,002$), y los niveles basales de bilirrubina (<2 mg/dL), se asociaron significativamente con el fracaso del tratamiento ($p=0,017$). Sin embargo, sólo los niveles basales de bilirrubina por encima de 2 mg/dL permanecieron significativos en el análisis multivariado ($p < 0,05$).

SEGURIDAD DE LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR EN PACIENTES MONOINFECTADOS POR VHC GENOTIPO 4

En total, se registraron SAEs en 6 pacientes (4,6%), solo en un caso fue necesaria la suspensión prematura del tratamiento. Dos pacientes desarrollaron carcinoma hepatocelular; un paciente desarrolló una sepsis secundaria a una peritonitis bacteriana espontánea en la semana 24; un paciente experimentó descompensación hepática (ascitis) en la semana 12; un paciente desarrolló diarrea en la semana 4; y otro paciente experimentó un ataque de gota en el seguimiento de la semana 4. No se observaron disminuciones significativas en los niveles de hemoglobina. Ningún paciente falleció durante el tratamiento o el seguimiento.

En el análisis univariante y multivariante ninguno de los factores de referencia investigados se asoció significativamente con SAEs.

5.1.4 Evaluación de la efectividad y seguridad de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en pacientes mono infectados por VHC genotipo 4

Un total de 122 pacientes infectados por VHC genotipo 4, fueron incluidos en esta cohorte. El 74,6% varones. La media de edad de la población estudiada fue de 57 (35-77 años). Las características basales de dicha cohorte se presentan en la tabla 24.

Cuarenta y tres (35,2%) pacientes con un grado de fibrosis F4, de estos el 30,2% presentaba varices esofágicas al inicio del estudio. El 36,1% de los pacientes era naive. La puntuación media (DE) MELD fue de 9 (3,1).

En relación al tratamiento prescrito, el 94,3% recibió RBV. En relación con la duración del tratamiento el 74,6% de los pacientes recibieron tratamiento 12 semanas y un 25,4% 24 semanas.

Tabla 24. Características basales: Cohorte Genotipo 4 Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

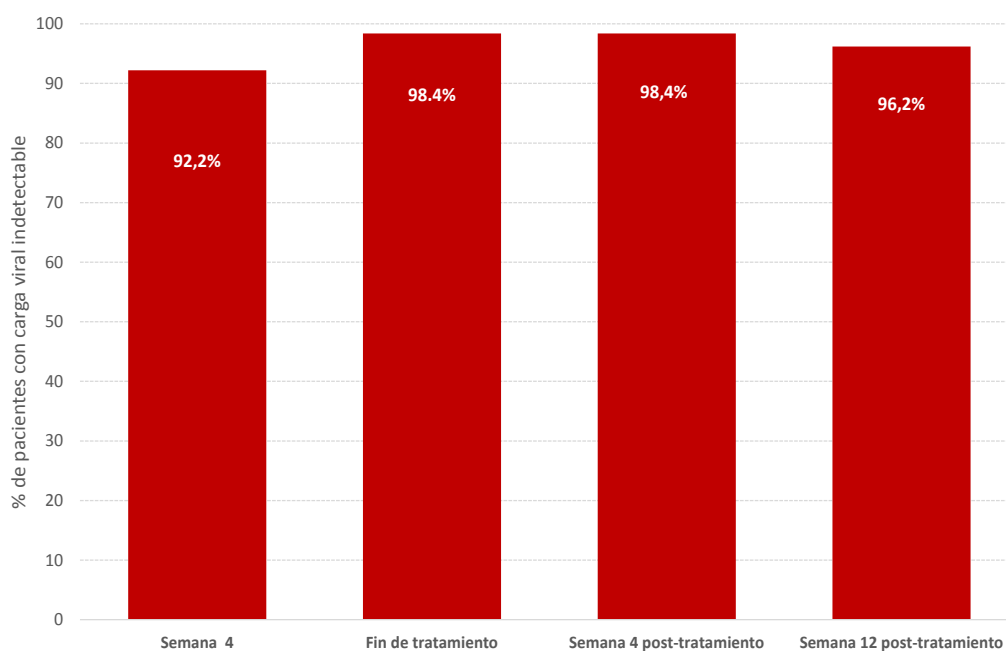
Características pacientes (n=122)	N (%)
Sexo (hombre), n (%)	91 (74,6)
Edad, media (rango), años	52,7 (35-77)
< 65 años, n (%)	6 (4,9)
Grado de fibrosis n (%)	
F0-1	25 (20,5)
F2	29 (23,8)
F3	25 (20,5)
F4	43 (35,2)
Elastografía hepática (FibroScan), kPa, media (DE)	13,2 (9,1)
> 20 kPa, n (%)	21 (17,2)
> 25 kPa, n (%)	10 (8,2)
Naïve, n (%)	44 (36,1)
No- respondedores, n (%)	48 (39,3)
Relapsers, n (%)	27 (22,1)
Tratamiento prescrito	
OMV/PTVr+RBV	115 (94,3)
OMV/PTVr	7 (5,7)
Duración del tratamiento	
12 semanas	91 (74,6)
24 semanas	31 (25,4)
Varices esofágicas, n (%) (solo en pacientes cirróticos)	13 (30,2)
Child-Pugh Score, n (%)	
A	38 (88,4)
B	5 (11,6)
MELD, media (rango)	9 (3,1)
> 18, n (%)	3 (6,9)
RNA VHC Basal log ₁₀ UI/m, media (DE)	6,1 (0,6)
Hemoglobina g/dl (g/dl), media (DE)	15,3 (1,6)
ALT (UI/L), media (DE)	58 (39)
AST (UI/L), media (DE)	74 (60)
Creatinina (mg/dl), media (DE)	0,86 (0,46)
Filtrado Glomerular (Estimado ecuación CKD-EPI), media (DE)	97,9 (18,4)
< 30 mL/min/1.73m ² , n (%)	2 (1,7)
Bilirrubina (mg/dl), media (DE)	0,78 (0,47)
> 2 mg/dl, n (%)	3 (2,5)
Albumina (g/dL), media (DE)	4,3 (0,45)
< 3.5 g/dl, n (%)	7 (5,7)
Plaquetas (/mm ³), media (DE)	175.750 (55.000-338.000)
≤ 70,000 /mm ³ , n (%)	3 (2,5)
INR ratio, media (rango)	1,09 (0,9-3,7)
Tratamiento previo con IBP, n (%)	2 (dato solo disponible en 22 pacientes)

EFFECTIVIDAD DE OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR EN PACIENTES MONOINFECTADOS POR VHC GENOTIPO 4

Los datos de seguimiento en semana 12 posttratamiento estuvieron disponibles en 104/122 pacientes (85,2%).

De estos, 100 (96,2%) alcanzaron RVS12. El 92,2% de los pacientes tenía una carga viral indetectable en la semana 4, un 98,4% y un 98,4% tuvieron una respuesta virológica al final del tratamiento (RFT) y en la semana 4 post-tratamiento, respectivamente (Figura 24).

Figura 24. Eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en diferentes puntos temporales durante y después del tratamiento. Genotipo 4.

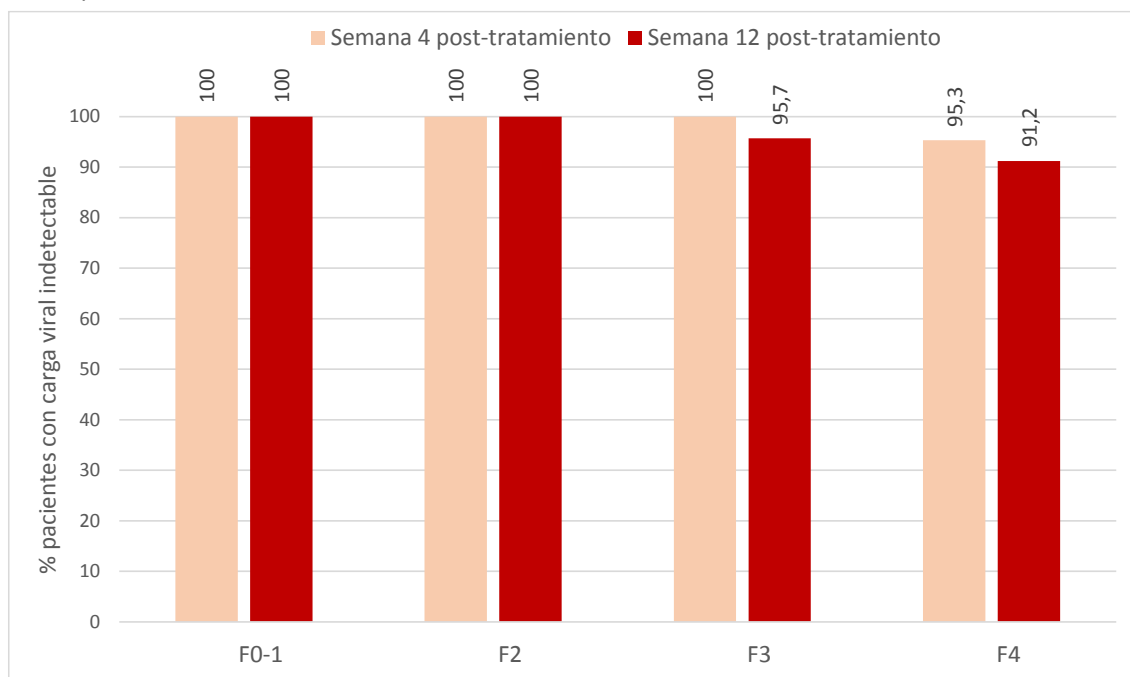


Respuesta virológica	N respuesta virológica/ N total (%)
Semana 4	107*/116 (92,2)
Fin de tratamiento	120/122 (98,4)
Semana 4 posttratamiento	120/122 (98,4)
Semana 12 posttratamiento	100/104 (96,2)

* 85pacientes con carga viral indetectable y 22 pacientes con carga viral detectable pero no cuantificable.

Del subgrupo de pacientes no cirróticos, 69/70 (98,6%) alcanzaron una RVS12. En el subgrupo de pacientes cirróticos, la tasa de RVS12 fue del 91,2%, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en RVS12 en relación con el estadio de fibrosis ($p = 0,243$) (Figura 25).

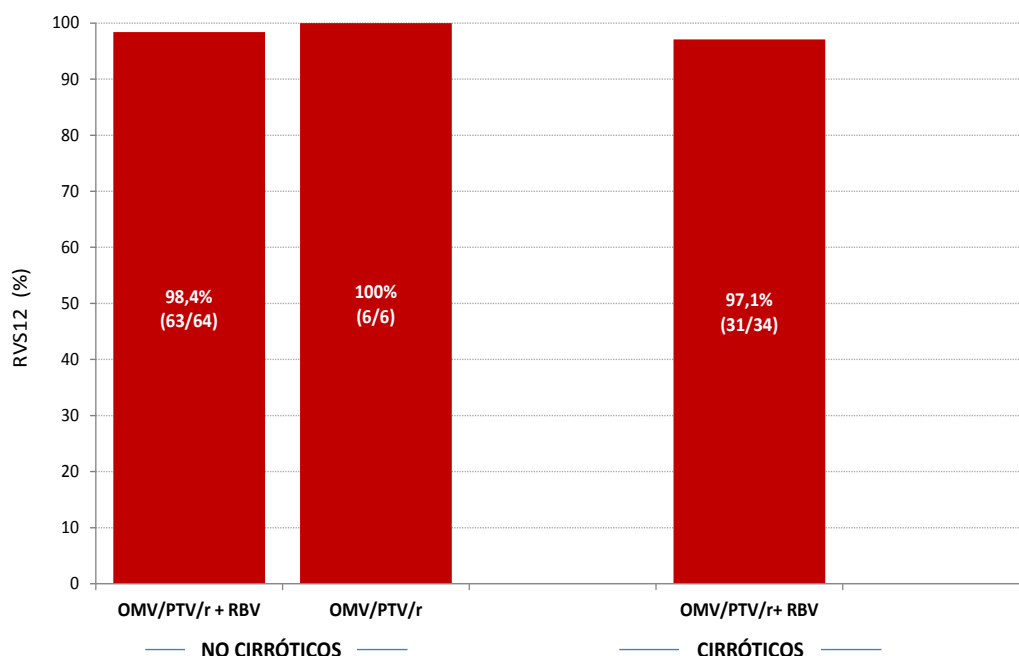
Figura 25. Eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en relación con la presencia o no de fibrosis. Genotipo 4.



N respuesta virológica/ N total (%)	Semana 4 posttratamiento	Semana 12 posttratamiento
Grado de Fibrosis		
F0-1	25/25 (100)	23/23 (100)
F2	29/29 (100)	24/24 (100)
F3	25/25 (100)	22/23 (95,7)
F4	41/43 (95,3)	31/34 (91,2)

En el análisis por subgrupos en relación con la presencia de cirrosis y el uso concomitante de ribavirina, el subgrupo de pacientes no cirróticos con ribavirina obtuvo una tasa de RVS12 del 98,4% vs el 100% de los pacientes no cirróticos que no habían recibido tratamiento concomitante con ribavirina, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Todos los pacientes cirróticos fueron tratados con ribavirina, este grupo obtuvo una tasa de RVS12 del 97,1%. (Figura 26).

Figura 26. Eficacia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (RVS12) en relación con el uso de ribavirina y presencia o no de fibrosis.



Adicionalmente, se relacionó la RVS12 con la presencia de cirrosis, el uso de ribavirina y la duración del tratamiento. La mayoría de los pacientes no cirróticos recibió 12 semanas de tratamiento sin ribavirina (87,1%), el 98,4% alcanzó una SVR12. En pacientes con cirrosis, todos fueron tratados con ribavirina, las tasas de RVS12 fueron 93,3% después de 12 semanas de tratamiento y 89,5% después de 24 semanas de tratamiento. No hubo diferencias significativas en la RVS12 entre los diferentes grupos de tratamiento (tabla 25).

Tabla 25. RVS12 y uso de RBV en relación con el grado de fibrosis y la duración del tratamiento.

Grado de Fibrosis	Tratamiento	Duración del tratamiento	RVS12 (%)
No cirróticos	Tratamiento con RBV	12 weeks	98,4 (61/62)
		24 weeks	100 (2/2)
	Tratamiento sin RBV	12 weeks	100 (6/6)
		24 weeks	-
Cirróticos	Tratamiento con RBV	12 weeks	93,3 (14/15)
		24 weeks	89,5 (17/19)
	Tratamiento sin RBV	12 weeks	-
		24 weeks	-

Cuatro pacientes (3,8%) no alcanzaron la RVS12. De éstos, 2 pacientes se suspendió prematuramente el tratamiento debido a un evento adverso, un paciente experimentó fracaso virológico (recaída); y un paciente interrumpió el tratamiento voluntariamente.

En relación con el análisis de los posibles factores basales predictores de la NO respuesta (NO RVS12), la bilirrubina > 2 mg / dl ($p < 0,001$), albúmina < 3,5 g / dL ($p < 0,001$) y plaquetas $\leq 70.000/mm^3$ ($p < 0,001$) se asociaron significativamente con el fracaso del tratamiento ($p=0,017$). Sin embargo, sólo los niveles basales de bilirrubina por encima de 2 mg/dL y la albúmina < 3,5 g / dL permanecieron significativos en el análisis multivariado ($p < 0,05$).

SEGURIDAD DE OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR EN PACIENTES MONOINFECTADOS POR VHC GENOTIPO 4

Cuatro pacientes (3,3%) interrumpieron el tratamiento prematuramente, tres debido a un evento adverso y uno a por voluntad propia. De los tres pacientes con interrupción temprana, uno logró SVR12.

En total, se registraron SAEs en 7 pacientes (5,7%). Dos pacientes desarrollaron infecciones (infección respiratoria en la semana 4 de tratamiento y neumonía en la semana 4 del seguimiento), un paciente presentó astenia intensa (semana 20), un paciente una vasculitis en miembros inferiores, otro paciente un trastorno psiquiátrico (Semana 4), un paciente hiperbilirrubinemia (Semana 12) y un paciente presentó descompensación hepática (encefalopatía hepática, Semana 4). No se observaron disminuciones significativas en los niveles de hemoglobina. No hubo muertes durante el tratamiento o el seguimiento.

En el análisis univariante y multivariante la albúmina basal < 3,5 g / dL ($p < 0,05$) y las plaquetas $\leq 70.000 / mm^3$ ($p < 0,05$) se asociaron significativamente con el desarrollo de SAEs.

5.2 EVALUACIÓN DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA PRESCRIPCIÓN: DIFERENCIAS ENTRE LAS POBLACIONES INCLUIDAS

5.2.1 Factores relacionados con la prescripción en la cohorte Genotipo 1

Se encontraron algunas diferencias significativas entre las características basales de las dos cohortes de tratamiento para los pacientes genotipo 1. La cohorte LDV/SOF incluyó significativamente más pacientes con infección por genotipo 1a (15,8% vs. 29,6%), enfermedad hepática grave (cirrosis [F4], 46,7% vs 57,4%, varices esofágicas, (25,5% frente a 34,2%), niveles de bilirrubina > 2 mg / dL (1,7% vs 0,3%, respectivamente), y niveles de albúmina < 3,5 g / dL (5,3% vs. 12,5%, respectivamente) en comparación con la cohorte de tratamiento con OMV / PTV / r ± DSV ($p < 0,001$ para todas las comparaciones) (tabla 26).

Tabla 26. Diferencias en las características basales de ambas cohortes (GENOTIPO 1)

Características de los pacientes	OMBITASVIR, PARITAPREVIR, RITONAVIR / DASABUVIR (N=1.,567)	SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR (N=1.758)	p
Sexo (hombres), n (%)	842 (53,7)	979 (55,7)	ns
Media edad (rango), años	59,5 (21 – 87)	59,5 (18 – 90)	
< 65 años, n (%)	525 (33,5)	556 (31,6)	
Genotipo 1a/1b/1, n (%)	247/1312/8 (15,8/83,7/0,5)	521/1167/70 (29,6/66,4/4,0)	<0,001
Grado de Fibrosis n (%)			
F0-1	185 (11,8)	110 (6,3)	
F2	343 (21,9)	297 (16,9)	
F3	303 (19,4)	308 (17,5)	
F4	732 (46,7)	1009 (57,4)	<0,001
FibroScan, kPa, media (DE)	15,6 (11,2)	16,9 (12,1)	
> 20 kPa, n (%)	322 (20,5)	348 (19,8)	
> 25 kPa, n (%)	224 (14,3)	235 (13,4)	
Naïve, n (%)	797 (50,9)	835 (47,5)	<0,001
Non- responders, n (%)	534 (34,1)	522 (29,7)	
Relapsers, n (%)	182 (11,6)	253 (14,4)	
Duración del tratamiento			
8 semanas		95 (5,4)	
12 semanas	1437 (91,7)	1329 (75,6)	
24 semanas	130 (8,3)	334 (19,0)	
Varices esofágicas, n (%) (solo en pacientes cirróticos)	187 (25,5)	345 (34,2)	<0,001
Child-Pugh Score, n (%)			
A	1265 (80,7)	1097 (62,4)	
B	18 (1,1)	118 (6,7)	<0,001
MELD, media (rango)	8 (6 – 34)	8 (6 – 27)	
> 18, n (%)	32 (2,0)	21 (1,2)	
RNA VHC Basal log ₁₀ UI/m, media (DE)	6,1 log (0,7)	6,1 log (0,7)	
Hemoglobina g/dl (g/dl), media (DE)	14,6 (1,6)	14,4 (1,8)	
ALT (UI/L), media (DE)	75 (53)	78 (58)	
AST (UI/L), media (DE)	83 (61)	73 (53)	
Creatinina (mg/dl), media (DE)	0,96 (0,90)	0,84 (0,23)	<0,001
Filtrado Glomerular (Estimado ecuación CKD-EPI), media (DE)	86,4 (22,4)	88,5 (19,9)	
< 30 mL/min/1.73m ² , n (%)	44 (2,8)	3 (0,2)	<0,001
Bilirrubina (mg/dl), media (DE)	0,89 (0,42)	0,99 (0,66)	
> 2 mg/dl, n (%)	26 (1,7)	110 (6,3)	<0,001
Albumina (g/dL), media (DE)	4,2 (0,44)	4,0 (0,53)	
< 3.5 g/dl, n (%)	83 (5,3)	219 (12,5)	<0,001
Plaquetas (/mm ³), media (DE)	160.338 (17.000 –704.000)	151.664 (10.100 –740.000)	
≤ 70,000 /mm ³ , n (%)	71 (4,5)	124 (7,1)	<0,001
INR ratio, media (rango)	1,06 (0,8 – 3,7)	1,12 (0,6 – 5,3)	
Tratamiento previo con IBP, n (%)	49 (3,1)	247 (14,1)	<0,001*

*Sin relevancia clínica, dado el escaso número de datos disponibles

5.2.2 Factores relacionados con la prescripción en la cohorte Genotipo 4

Se encontraron algunas diferencias significativas entre las características basales de las dos cohortes de tratamiento para los pacientes genotipo 4.

Comparado con el grupo de pacientes tratados con OMV/PTVr, la cohorte de pacientes que recibió tratamiento con LDV / SOF incluyó significativamente más pacientes con cirrosis (F4; 35,2% vs. 57,0%, respectivamente, $p < 0,001$). Los media de la elastografía fue más alta (13,2 vs 20,3, $p < 0,001$), al igual que el número de pacientes con elastografía > 20 kPa (17,2% vs 32,3%, $p = 0,023$) o > 25 kPa (8,2% vs 25,3 %, respectivamente, $p < 0,001$). Los niveles medios de bilirrubina basal fueron significativamente más altos en los pacientes tratados con LDV / SOF (1,01 frente a 0,78 mg / dl; $p = 0,01$) y los niveles medios de albúmina basal fueron significativamente más bajos en los pacientes con LDV / SOF (4,1 frente a 4,3 g / dL; $p = 0,004$), con una proporción más alta de pacientes con albúmina basal $< 3,5$ g / dL (16,2% vs 5,7%, $p = 0,014$). El grupo LDV / SOF incluyó una proporción significativamente mayor de pacientes sin tratamiento previo comparado con el grupo OMV / PTVr (53,8% frente a 36,1%, $p = 0,006$) (Tabla 27).

Tabla 27. Diferencias en las características basales de ambas cohortes (GENOTIPO 4)

Características de los pacientes	OMBITASVIR, PARITAPREVIR, RITONAVIR (N=122)	SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR (N=130)	p
Sexo (hombres), n (%)	91 (74,6)	109 (83,8)	
Media edad (rango), años	52,7 (35 –77)	53,4 (21 –79)	
< 65 años, n (%)	6 (4,9)	11 (8,5)	
Grado de Fibrosis n (%)			
F0-1	25 (20,5)	8 (6,3)	
F2	29 (23,8)	24 (18,8)	
F3	25 (20,5)	23 (18,0)	
F4	43 (35,2)	73 (57,0)	<0,001
FibroScan, kPa, media (DE)	13,2 (9,1)	20,3 (16,5)	<0,001
> 20 kPa, n (%)	21 (17,2)	32 (32,3)	0,023 (<0,05)
> 25 kPa, n (%)	10 (8,2)	25 (25,3)	<0,001
Naïve, n (%)	44 (36,1)	70 (53,8)	0,006 (<0,05)
Non- responders, n (%)	48 (39,3)	44 (33,8)	
Relapsers, n (%)	27 (22,1)	16 (12,3)	
Duración del tratamiento			
8 semanas	-	1 (0,8)	
12 semanas	91 (74,6)	99 (76,2)	
24 s semanas	31 (25,4)	30 (23,1)	
Varices esofágicas, n (%) (solo en pacientes cirróticos)	13 (30,2)	20 (27,4)	
Child-Pugh Score, n (%)			
A	89 (73,0)	94 (72,3)	
B	5 (4,1)	12 (9,2)	
MELD, media (rango)	8 (6 – 34)	8 (6 – 22)	
> 18, n (%)	3 (2,5)	3 (2,3)	

RNA VHC Basal log ₁₀ UI/m, media (DE)	6,1 log (0,6)	6,1 log (0,7)	
Hemoglobina g/dl (g/dl), media (DE)	15,3 (1,6)	15,1 (1,7)	
ALT (UI/L), media (DE)	58 (39)	67 (43)	
AST (UI/L), media (DE)	74 (60)	63 (41)	
Creatinina (mg/dl), media (DE)	0,86 (0,46)	0,84 (0,20)	
Filtrado Glomerular (Estimado ecuación CKD-EPI), media (DE)	97,9 (18,4)	98,4 (20,1)	
< 30 mL/min/1.73m ² , n (%)	2 (1,6)	1 (0,8)	
Bilirrubina (mg/dl), media (DE)	0,78 (0,47)	1,01 (0,84)	0,01 (<0,05)
> 2 mg/dl, n (%)	3 (2,5)	10 (7,7)	
Albumina (g/dL), media (DE)	4,3 (0,45)	4,1 (0,60)	0,004 (<0,05)
< 3.5 g/dl, n (%)	7 (5,7)	21 (16,2)	0,014 (<0,05)
Plaquetas (/mm ³), media (DE)	175.750 (55.000 –338.000)	164.333 (38.000 –355.000)	
≤ 70,000 /mm ³ , n (%)	3 (2,5)	5 (3,8)	
INR ratio, media (rango)	1,09 (0,9 – 3,7)	1,14 (0,9 – 3,1)	
Tratamiento previo con IBP, n (%)	2 (1,6)	22 (16,9)	0,028*

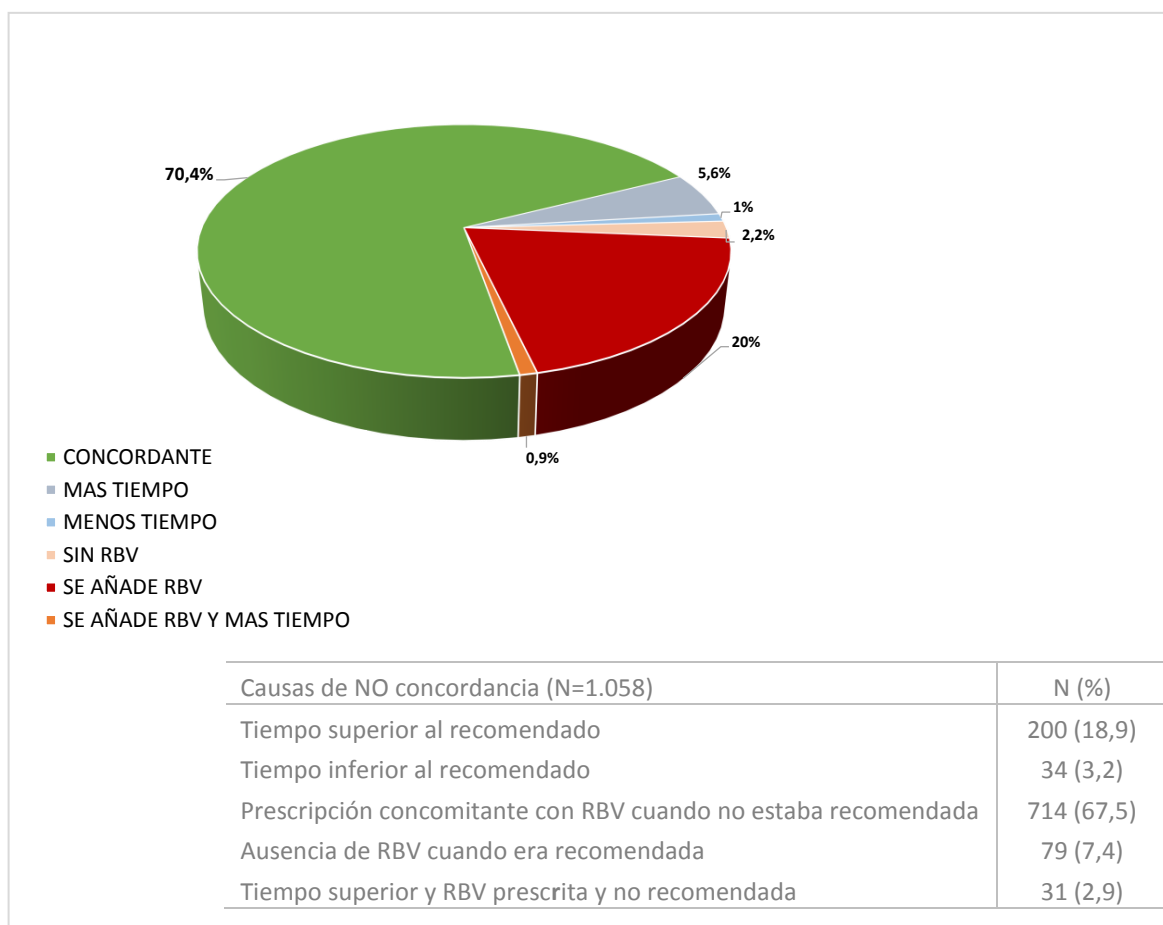
*Sin relevancia clínica, dado el escaso número de datos disponibles

5.3 EVALUACIÓN DE LA CONCORDANCIA DE LA PRÁCTICA CLÍNICA CON LA FICHA TÉCNICA Y LAS GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

5.3.1 La Ficha Técnica

Del total de pacientes analizados, 2.519 (70,4%) fueron tratados de forma concordante con las fichas técnicas de los fármacos a estudio. Entre los no concordantes (1.058 pacientes), la causa de falta de concordancia con la FT más frecuente fue la asociación de RBV en 714 pacientes (67,5% de las prescripciones no concordantes), seguido de la duración de tratamiento mayor a la recomendada (200 pacientes, 18,9%) y la ausencia de ribavirina en 79 pacientes (7,4%). En 31 pacientes se establecieron dos causas de no concordancia: duración más prolongada y asociación de RBV (figura 27)

Figura 27. Concordancia FT. Causas de NO concordancia.



En el análisis por subgrupos en relación con los factores identificados como más relevantes para los fármacos a estudio, genotipo y subtipo y presencia o ausencia de cirrosis, destaca el porcentaje de no concordantes en el grupo de pacientes infectados por el genotipo 1b (33,7%) y en pacientes cirróticos (42,4%) (Tabla 28).

Tabla 28. Concordancia FT en relación a genotipo (subtipo) y presencia o ausencia de cirrosis.

	CONCORDANTES (N=2.519)	NO CONCORDANTES (N=1.058)
Genotipo, n (%)		
1a	620 (80,7)	148 (19,3)
1b	1.644 (66,3)	835 (33,7)
1 indeterminado	66 (84,6)	12 (15,4)
4	189 (75,0)	63 (25,0)
Grado de fibrosis n (%)		
NO Cirróticos	1.431 (84,3)	266 (15,7)
Cirróticos	1.072 (57,6)	788 (42,4)

Entre las causas de no concordancia por subgrupos (tabla 29), en el genotipo 1a la causa más frecuente fue la prolongación del tiempo de tratamiento (29,7% de las prescripciones no concordantes), y la prescripción de RBV a pesar de no estar recomendada en FT (25,1%), el resto de causas determinadas se distribuyó de forma uniforme. Para el subgrupo de pacientes genotipo 1b, la causa más frecuente de no concordancia fue la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (79,5%) y la prolongación del tiempo de tratamiento (12,4%). En los pacientes genotipo 4, la prolongación del tiempo de tratamiento supuso un 61,9% de las prescripciones no concordantes.

La causa más frecuente de no concordancia en pacientes no cirróticos fue la Prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (70,7%), adicionalmente en 20 pacientes se establecieron dos causas de no concordancia: duración más prolongada y asociación de RBV. Para pacientes cirróticos la causa más frecuente de no concordancia fue la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (70,7%) y la prolongación del tiempo de tratamiento (22,1%).

Tabla 29. Causas de NO concordancia a FT en relación a genotipo (subtipo) y presencia o ausencia de cirrosis.

N=1.508	Tiempo superior al recomendado	Tiempo inferior al recomendado	Prescripción de RBV cuando no estaba recomendada	Ausencia de RBV cuando era recomendada	Tiempo superior y RBV prescrita y no recomendada
Genotipo, n (%)					
1a	44 (29,7)	21 (14,2)	37 (25,1)	31 (20,9)	15 (10,1)
1b	112 (13,4)	13 (1,6)	664 (79,5)	32 (3,8)	14 (1,7)
1 indeterminado	5 (41,7)	-	2 (16,7)	5 (41,7)	-
4	39 (61,9)	-	11 (17,5)	11 (17,5)	2 (3,2)
Grado de fibrosis n (%)					
NO Cirróticos	26 (9,8)	10 (3,8)	188 (70,7)	22 (8,3)	20 (7,5)
Cirróticos	174 (22,1)	24 (3,0)	522 (66,2)	57 (7,2)	11 (1,4)

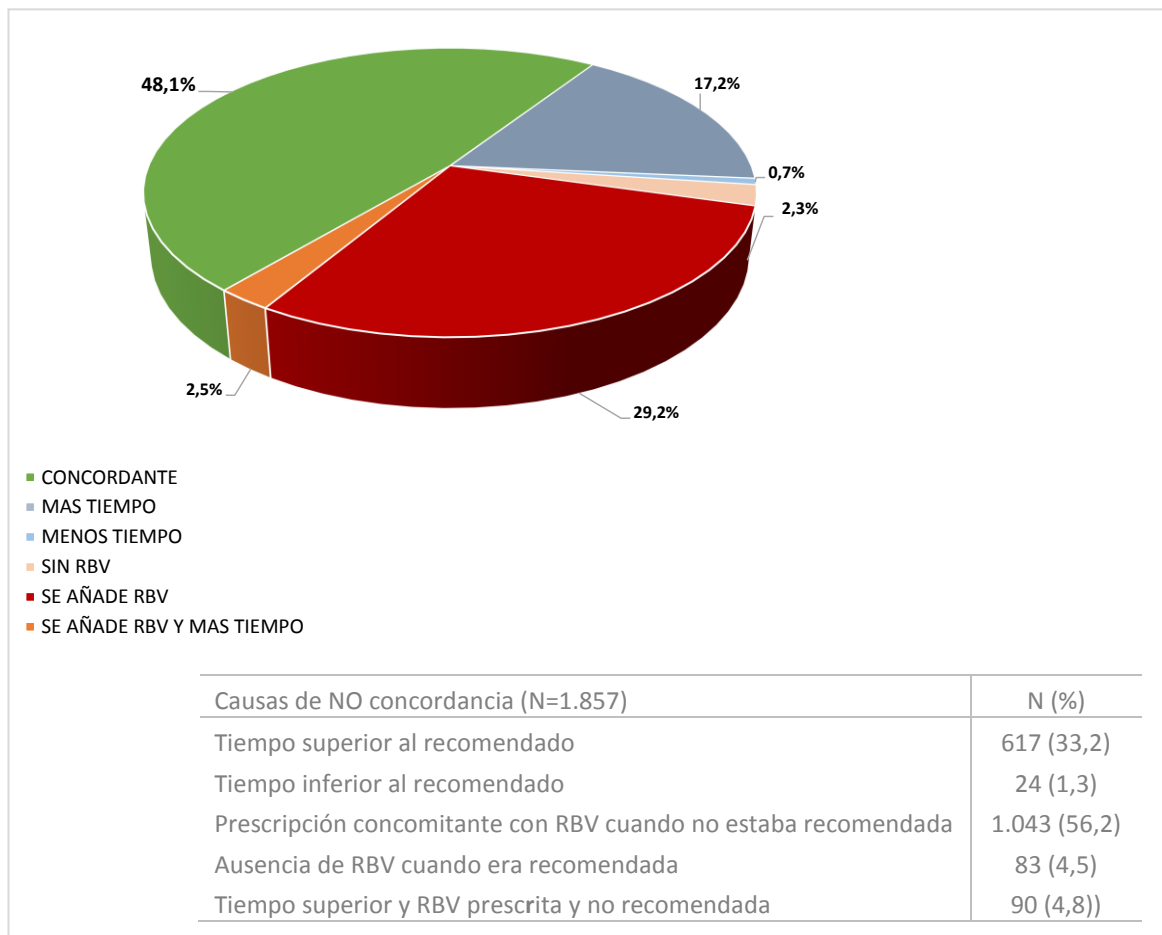
5.3.2 Recomendaciones y Guías de Práctica Clínica

5.3.2.1 Adherencia a la Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C

Del total de pacientes analizados, 1.720 (48,1%) recibieron tratamiento de acuerdo a las recomendaciones de la Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Entre los no adherentes a la Guía AEEH/SEIMC (1.857 pacientes), la causa de falta de adherencia más frecuente fue la asociación de RBV cuando no estaba recomendada en 1.043 pacientes (56,2% de las prescripciones no adherentes), seguido de la duración de tratamiento mayor a la recomendada (617 pacientes, 33,2%) y la ausencia de ribavirina en 83 pacientes (4,5%). En 90 pacientes (4,8%)

se establecieron dos causas de no concordancia: duración más prolongada y asociación de RBV (figura 28).

Figura 28. Adherencia a la Guía AEEH/SEIMC. Causas de NO adherencia



En el análisis por subgrupos en relación con los factores identificados como más relevantes para determinar la elección del tratamiento de acuerdo a las Guías nacionales, genotipo y subtipo, presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo, y carga viral basal, destaca el porcentaje de no adherentes en el grupo de pacientes infectados por el genotipo 1b (57,7%), en pacientes cirróticos (61,64%), en el grupo naive (71,1%) y en los pacientes con carga viral basal < 6 mill UI/ml(55,6%). (Tabla 30).

Tabla 30. Adherencia a la Guía AEEH/SEIMC en relación a genotipo (subtipo), presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo, y carga viral basal.

	CONCORDANTES (N=1.720)	NO CONCORDANTES (N=1.857)
Genotipo, n (%)		
1a	449 (58,5)	319 (41,5)
1b	1.048 (42,3)	1.431 (57,7)
1 indeterminado	41 (52,6)	37 (47,4)
4	182 (72,2)	70 (27,8)
Grado de fibrosis n (%)		
NO Cirróticos	992 (58,5)	705 (41,5)
Cirróticos	714 (38,4)	1.146 (61,6)
Tratamiento previo n (%)		
Naive	495 (28,9)	1.224 (71,1)
Experience	1.118 (64,8)	608 (35,2)
Carga viral basal n (%)		
< 6 mill UI/ml	1.287 (44,4)	1.609 (55,6)
≥ 6 mill UI/ml	244 (58,7)	172 (41,3)

Entre las causas de no adherencia por subgrupos (tabla 31), en el genotipo 1a la causa más frecuente fue la prolongación del tiempo de tratamiento (46,7% de las prescripciones no concordantes con la Guía), y la prescripción de RBV a pesar de no estar recomendada en la Guía (33,9%). Para el subgrupo de pacientes genotipo 1b, la causa más frecuente de no concordancia fue la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (63,4%) y la prolongación del tiempo de tratamiento (29,1%). En los pacientes genotipo 4, la prolongación del tiempo de tratamiento supuso un 55,7% de las prescripciones no concordantes.

La causa más frecuente de no adherencia en pacientes no cirróticos fue la prolongación del tiempo de tratamiento (55,2%). Para pacientes cirróticos la causa más frecuente de no adherencia fue la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (68,8%). Adicionalmente en 54 pacientes se establecieron dos causas de no concordancia: duración más prolongada y asociación de RBV.

En relación a la categoría tratamiento previo (naive vs experience), para el grupo de pacientes naive la causa de no adherencia a las Guías más frecuente fue la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (50,2%) y la prolongación del tiempo de tratamiento (41,7%). En el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento previo la causa más frecuente de no adherencia fue la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (67,0%).

La causa más frecuente de no adherencia en pacientes con CV basal <6 mill UI/ml la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (56,1%) y la prolongación del tiempo de tratamiento (34,4%), adicionalmente en 75 pacientes se establecieron dos causas de no concordancia:

duración más prolongada y asociación de RBV. Para pacientes con CV \geq 6 mill UI/ml a causa más frecuente de no adherencia fue la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (56,1%).

Tabla 31. Causas de NO adherencia a la Guía AEEH/SEIMC en relación a genotipo (subtipo), presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo, y carga viral basal.

N=1.857	Tiempo superior al recomendado	Tiempo inferior al recomendado	Prescripción de RBV cuando no estaba recomendada	Ausencia de RBV cuando era recomendada	Tiempo superior y RBV prescrita y no recomendada
Genotipo, n (%)					
1a	149 (46,7)	11 (3,4)	108 (33,9)	28 (8,8)	23 (7,2)
1b	417 (29,1)	13 (0,9)	907 (63,4)	32 (2,2)	62 (4,3)
1 indeterminado	12 (32,4)	-	17 (45,9)	5 (13,1)	3 (8,1)
4	39 (55,7)	-	11 (15,7)	18 (25,7)	2 (2,8)
Grado de fibrosis n (%)					
NO Cirróticos	389 (55,2)	10 (1,4)	248 (35,2)	22 (3,1)	36 (5,1)
Cirróticos	228 (19,9)	14 (1,2)	789 (68,8)	61 (5,3)	54 (4,7)
Tratamiento previo n (%)					
Naive	510 (41,7)	15 (1,2)	615 (50,2)	15 (1,2)	69 (5,64)
Experience	107 (17,3)	9 (1,5)	414 (67,0)	67 (10,8)	21 (3,4)
Carga viral basal n (%)					
< 6 mill UI/ml	554 (34,4)	20 (1,2)	902 (56,1)	58 (3,6)	75 (4,7)
\leq 6 mill UI/ml	22 (12,8)	4 (2,3)	126 (73,3)	7 (4,1)	13 (7,6)

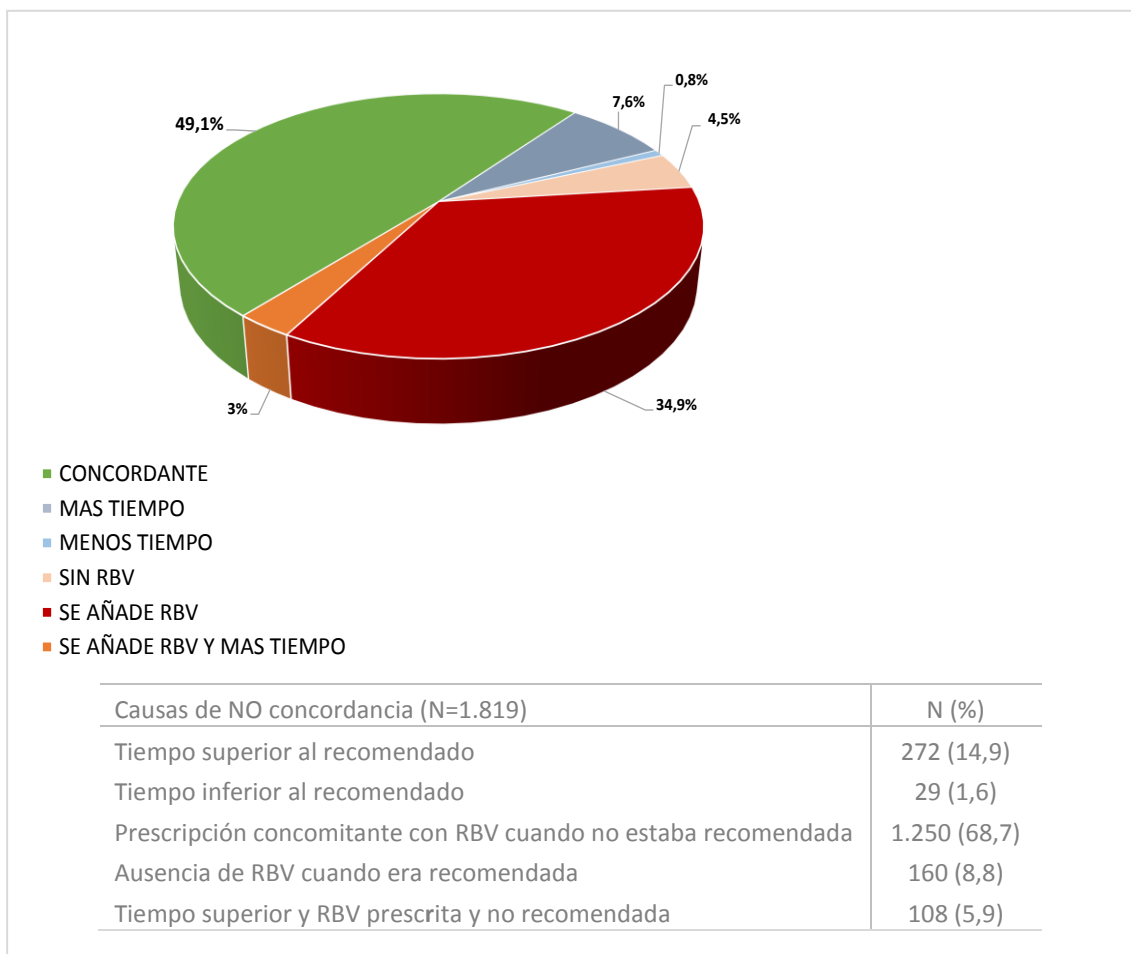
En la cohorte de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C genotipo 1, se exploró el grado de adherencia con la Guía AEEH/SEIMC en el subgrupo de pacientes que en base a estas recomendaciones podrían ser candidatos a pautas de tratamiento cortas (8 semanas). Estos son pacientes no cirróticos, naive y con carga viral basal < 6 mill UI/ml. Del total de pacientes genotipo 1, se identificaron 656 (19,7%) pacientes candidatos a tratamientos cortos. El grado de adherencia a las Guías en pacientes potencialmente candidatos a tratamientos cortos fue significativamente menor, 30,5% vs el 50,1% del resto de pacientes genotipo 1 (OR, 2,3; 95% IC, 1,9–2,7; $p < 0.001$). La causa más frecuente de no adherencia en este grupo de pacientes fue la prolongación del tiempo de tratamiento (79,9% de las prescripciones no concordantes con la Guía), y la prescripción de RBV a pesar de no estar recomendada en la Guía (15,3%).

5.3.2.2 Adherencia a las Recomendaciones de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL

Del total de pacientes analizados, 1.758 (49,1%) recibieron tratamiento de acuerdo a las Recomendaciones Europeas de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL. Entre los no adherentes a las Recomendaciones de la EASL (1.819 pacientes), la causa de falta de adherencia más frecuente fue la asociación de RBV cuando no estaba recomendada en 1.250 pacientes (68,7% de las prescripciones no adherentes), seguido de la duración de tratamiento mayor a la

recomendada (217 pacientes, 14,92%) y la ausencia de ribavirina en 160 pacientes (8,8%). En 108 pacientes (5,9%) se establecieron dos causas de no concordancia: duración más prolongada y asociación de RBV (figura 29).

Figura 29. Adherencia a la Recomendaciones de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL. Causas de NO adherencia.



En el análisis por subgrupos en relación con los factores identificados como más relevantes para determinar la elección del tratamiento de acuerdo a las Recomendaciones de la EASL, genotipo y subtipo, presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo, y carga viral basal. Destaca el porcentaje de no adherentes en el grupo de pacientes infectados por el genotipo 1b (57,0%), en pacientes cirróticos (74,5%), en el grupo experience (54,2%) y en los pacientes con carga viral basal < 6 mill UI/ml (53,8%). (Tabla 32).

Tabla 32. Adherencia a las Recomendaciones de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL en relación a genotipo (subtipo), presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo, y carga viral basal.

	CONCORDANTES (N=1.758)	NO CONCORDANTES (N=1.819)
Genotipo, n (%)		
1a	479 (62,4)	289 (37,6)
1b	1.065 (43,0)	1.414 (57,0)
1 indeterminado	35 (44,9)	43 (55,1)
4	179 (71,0)	73 (29,0)
Grado de fibrosis n (%)		
NO Cirróticos	1.273 (75,0%)	424 (25,0)
Cirróticos	475 (25,5)	1.385 (74,5)
Tratamiento previo n (%)		
Naive	907 (51,9)	840 (48,1)
Experience	813 (45,8)	962 (54,2)
Carga viral basal n (%)		
< 6 mill UI/ml	1.366 (47,2)	1.530 (53,8)
≥ 6 mill UI/ml	207 (49,8)	209 (50,2)

Entre las causas de no adherencia por subgrupos (tabla 33), en el genotipo 1a la causa más frecuente fue la prescripción de RBV a pesar de no estar recomendada en la Guía EASL (31,1% de las prescripciones no concordantes con la Guía) y la prolongación del tiempo de tratamiento (22,5%). Para el subgrupo de pacientes genotipo 1b, la causa más frecuente de no adherencia fue la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (80,5%) y la prolongación del tiempo de tratamiento (11,7%), adicionalmente en 98 pacientes se establecieron dos causas de no concordancia: duración más prolongada y asociación de RBV. En los pacientes genotipo 4, la prolongación del tiempo de tratamiento supuso un 52,1% de las prescripciones no concordantes, en este subgrupo cabe destacar que en el 38,8% de los pacientes no concordantes la causa de no adherencia fue la ausencia de ribavirina cuando esta era recomendada en las Guías.

La causa más frecuente de no adherencia en pacientes no cirróticos fue la prescripción de RBV a pesar de no estar recomendada en la Guía EASL (52,8%). Para pacientes cirróticos la causa más frecuente de no adherencia fue la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (73,6%). Adicionalmente en 90 pacientes se establecieron dos causas de no concordancia: duración más prolongada y asociación de RBV.

En relación a la categoría tratamiento previo (naive vs experience), para el grupo de pacientes naive la causa de no adherencia a las Guías EASL más frecuente fue la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (75,0%) y la prolongación del tiempo de tratamiento (14,8%). En el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento previo la causa más frecuente de no adherencia fue la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (63,0%).

La causa más frecuente de no adherencia en pacientes con CV basal < 6 mill UI/ml la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (71,6%) y la prolongación del tiempo de tratamiento (13,6%), adicionalmente en 93 pacientes se establecieron dos causas de no concordancia: duración más prolongada y asociación de RBV. Para pacientes con CV \geq 6 mill UI/ml la causa más frecuente de no adherencia fue la prescripción de RBV cuando no estaba recomendada (68,9%).

Tabla 33. Causas de NO adherencia a las Recomendaciones de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL en relación a genotipo (subtipo), presencia o ausencia de cirrosis, respuesta al tratamiento previo, y carga viral basal.

N=1.819	Tiempo superior al recomendado	Tiempo inferior al recomendado	Prescripción de RBV cuando no estaba recomendada	Ausencia de RBV cuando era recomendada	Tiempo superior y RBV prescrita y no recomendada
Genotipo, n (%)					
1a	65 (22,5)	16 (5,5)	90 (31,1)	112 (38,8)	6 (2,1)
1b	165 (11,7)	13 (0,9)	1.138 (80,5)	-	98 (6,9)
1 indeterminado	4 (9,3)	-	17 (39,5)	19 (44,2)	3 (7,0)
4	38 (52,1)	-	5 (6,8)	29 (39,7)	1 (1,4)
Grado de fibrosis n (%)					
NO Cirróticos	39 (9,2)	5 (1,2)	224 (52,8)	138 (32,5)	18 (4,2)
Cirróticos	229 (16,5)	24 (1,7)	1.020 (73,6)	22 (81,6)	90 (6,5)
Tratamiento previo n (%)					
Naive	124 (14,8)	22 (2,6)	630 (75,0)	8 (1,0)	56 (6,7)
Experience	148(15,4)	5 (0,5)	606 (63,0)	151 (15,7)	52 (5,4)
Carga viral basal n (%)					
< 6 mill UI/ml	208 (13,6)	24 (1,6)	1.096 (71,6)	109 (7,1)	93 (6,1)
\leq 6 mill UI/ml	25 (12,0)	5 (2,4)	144 (68,9)	22 (10,5)	13 (6,2)

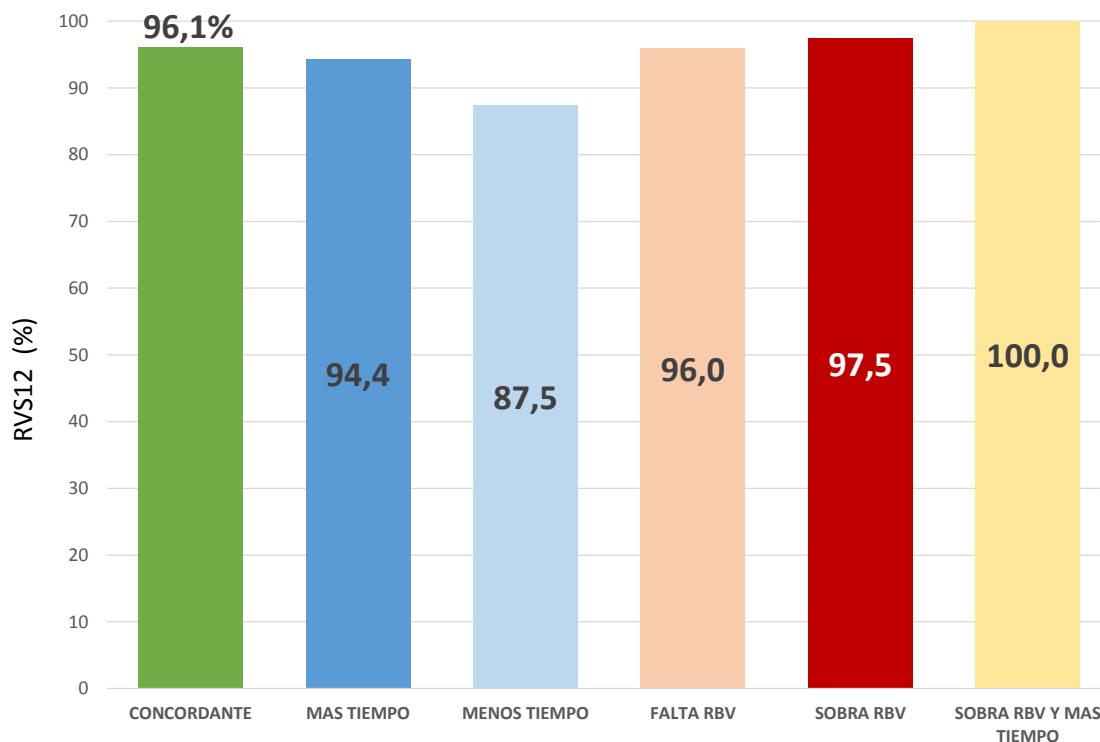
5.4 IMPACTO DE LA NO CONCORDANCIA SOBRE LA EFECTIVIDAD

5.4.1 Ficha Técnica

Del total de pacientes analizados, 2.519 (70,4%) fueron tratados de forma concordante con las fichas técnicas de los fármacos a estudio. La tasa de RVS12 en este grupo fue de 96,1% (2.317/2.412) Entre los no concordantes (1.058 pacientes), la tasa de RVS12 fue de 96,5% (955/989), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (OR, IC95%; p) (1,15, 0,77-1,71; 0,55).

La tasa de RVS12 en el grupo de los pacientes no concordantes agrupados por las diferentes categorías de no concordancia se muestra la figura 30. El subgrupo que recibió tratamiento durante menos tiempo del recomendado en ficha técnica mostró una RVS12 significativamente menos que el grupo que fue tratado de acuerdo con el tiempo recomendado en ficha técnica (87,5% vs 96,3%; (OR, IC95%; p) (3,7, 1,28-10,73; 0,03).

Figura 30. RVS12 en pacientes concordantes vs no concordantes agrupados por categoría específica de no concordancia (ficha técnica).



N respuesta virológica/ N total (%)

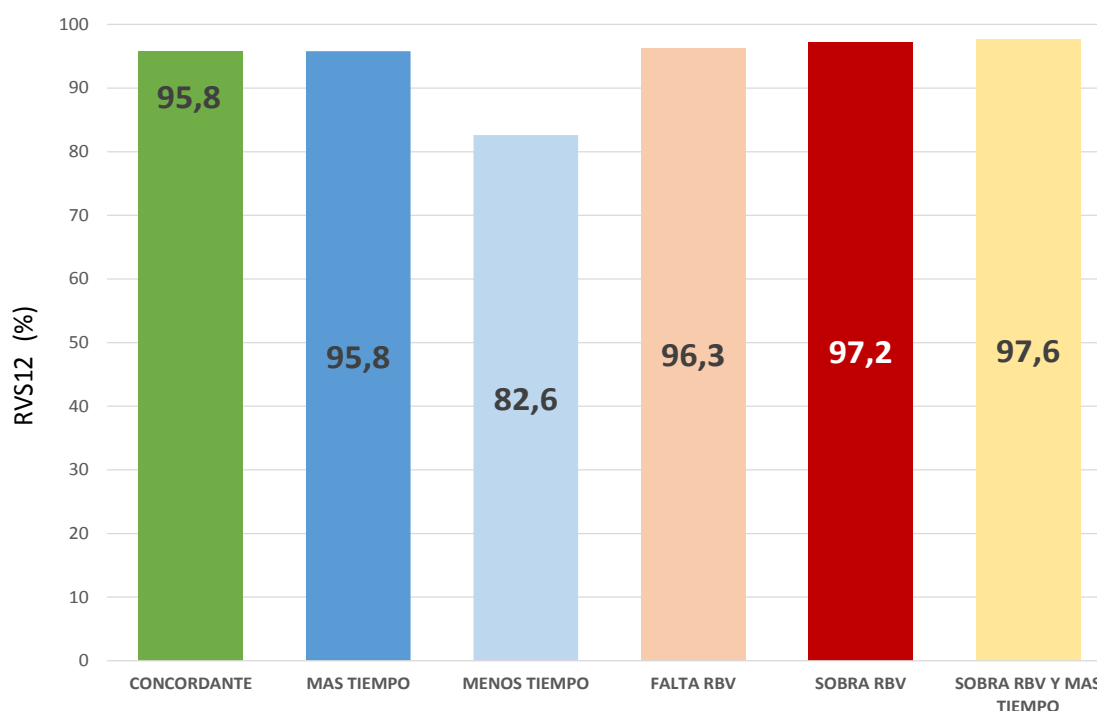
Concordantes	2.317/2412 (96,1)
Tiempo prescrito superior al recomendado	167/177 (94,4)
Tiempo prescrito inferior al recomendado	28/32 (87,5)
Prescripción de RBV cuando no estaba recomendada	661/678 (97,5)
Ausencia de RBV cuando era recomendada	73/76 (96,0)
Tiempo superior y RBV prescrita y no recomendada	26/26 (100)

5.4.2 Recomendaciones y Guías de Práctica Clínica

Del total de pacientes analizados, 1.730 (48,1%) fueron tratados de forma concordante con las recomendaciones de la Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. La tasa de RVS12 en este grupo fue de 95,8% (1.567/1.635) Entre los no concordantes (1.857 pacientes), la tasa de RVS12 fue de 96,5% (1.705/1766), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (OR, IC95%; p) (1,21, 0,85-1,72; 0,28).

La tasa de RVS12 en el grupo de los pacientes no concordantes agrupados por las diferentes categorías de no concordancia se muestra la figura 31. El subgrupo que recibió tratamiento durante menos tiempo del recomendado en la Guía AEEH mostró una RVS12 significativamente menos que el grupo que fue tratado de acuerdo con el tiempo recomendado en la Guía AEEH (82,6% vs 96,3%; (OR, IC95%; p) (5,4, 1,83-16,34; <0,001).

Figura 31. RVS12 en pacientes concordantes vs no concordantes agrupados por categoría específica de no concordancia (Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C).



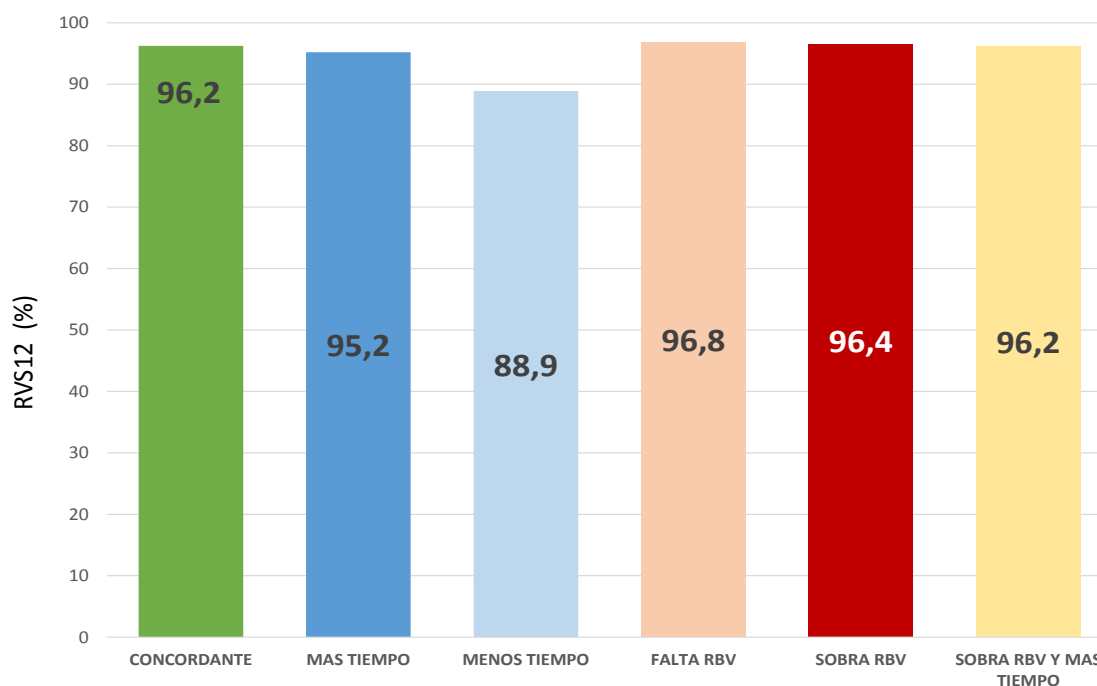
N respuesta virológica/ N total (%)

Concordantes	1.567/1.635 (95,8)
Tiempo prescrito superior al recomendado	549/573 (95,8)
Tiempo prescrito inferior al recomendado	19/23 (82,6)
Prescripción de RBV cuando no estaba recomendada	978/1.635 (97,2)
Ausencia de RBV cuando era recomendada	77/80 (96,3)
Tiempo superior y RBV prescrita y no recomendada	82/84 (97,6)

Del total de pacientes analizados, 1.758 (49,1%) recibieron tratamiento de acuerdo a las Recomendaciones Europeas de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL. La tasa de RVS12 en este grupo fue de 96,2% (1.589/1.651) Entre los no concordantes (1.819 pacientes), la tasa de RVS12 fue de 96,2% (1.683/1.750, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (OR, IC95%; p) (0,98, 0,68-1,39; 0,91).

La tasa de RVS12 en el grupo de los pacientes no concordantes agrupados por las diferentes categorías de no concordancia se muestra la figura 32. El subgrupo que recibió tratamiento durante menos tiempo del recomendado en la Guía EASL mostró una RVS12 significativamente menos que el grupo que fue tratado de acuerdo con el tiempo recomendado en la Guía EASL (88,9% vs 96,3%; (OR, IC95%; p) (3,2, 1,1-10,80; 0,04).

Figura 32. RVS12 en pacientes concordantes vs no concordantes agrupados por categoría específica de no concordancia (Recomendaciones Europeas de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL).



N respuesta virológica/ N total (%)

Concordantes	1.589/1.651 (96,2)
Tiempo prescrito superior al recomendado	238/250 (95,2)
Tiempo prescrito inferior al recomendado	24/27 (88,9)
Prescripción de RBV cuando no estaba recomendada	1.168/1.211 (96,4)
Ausencia de RBV cuando era recomendada	152/157 (96,8)
Tiempo superior y RBV prescrita y no recomendada	101/105 (96,2)

Recientemente la Guías clínicas de la EASL han recomendado la asociación de ribavirina al tratamiento con Ledipasvir/Sofosbuvir ó Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir en pacientes pretratados genotipo 1a y 4 no cirróticos. La Guía AEEH/SEIMC recomienda Ledipasvir/Sofosbuvir sin ribavirina en este subgrupo de pacientes (tabla 34). Evaluamos la repercusión sobre la RVS12 12 de este subgrupo de pacientes en base a las diferentes recomendaciones clínicas.

Tabla 34. Recomendaciones pacientes no cirróticos Genotipo 1a/4.

EASL RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF HEPATITIS C 2016		DOCUMENTO DEL III CONSENSO ESPAÑOL SOBRE TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C
GENOTIPO 1A		
PACIENTES SIN CIRROSIS		
NAIVE	Ledipasvir/Sofosbuvir 8-12 semanas	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas, 8 semanas en pacientes naïve, con carga viral menor de 6 millones UI/ml. Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 12 semanas
	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 12 semanas	
EXPERIENCE	Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas, o 24 semanas sin RBV	
	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 12 semanas	
GENOTIPO 4		
PACIENTES SIN CIRROSIS		
NAIVE	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas
	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas	
EXPERIENCE	Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas, o 24 semanas sin RBV	
	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas	

En la cohorte genotipo 1a, se incluyeron 377 pacientes. 240 pacientes (64%) habían recibido tratamiento con LDV/SOF. De éstos 240,116 naïve (48,8%) 15 de éstos recibieron ribavirina (13%).124 eran pacientes pretratados (51,6%) de estos 35 recibieron ribavirina (28%). No hubo diferencias significativas en los pacientes pretratados no cirróticos 1a con o sin RBV (tabla 35).

Tabla 35. RVS12 pacientes GENOTIPO 1a, no cirróticos con/sin RBV

GENOTIPO 1a (n=377)			RVS12	OR;IC95%; p	
LDV/SOF (n=240)	Naive (n=116)	LDV/SOF (n=101)	98 % (99/101)	1.03 (0.99-1.04); 0.272	
		LDV/SOF+RBV (n=15)	100% (15/15)		
	Pre-tratados (n=124)	LDV/SOF (n=89)	97.6% (86/89)		1.02 (0.99-1.07); 0.582
		LDV/SOF+RBV (n=35)	100% (35/35)		
OBV/PTV/rtv/DSV (n=137)	Naive (n=64) / Pre-tratados (n=73)	Con RBV (n=124)	98.4% (122/124)	0.98 (0.96-1.01); 0.645	
		Sin RBV (n=13)	100% (13/13)		

En la cohorte genotipo 4, se incluyeron 134 pacientes. 59 pacientes (45,5%) recibieron tratamiento con LDV/SOF, 13 de estos (22%) asociaron RBV. No hubo diferencias significativas entre los pacientes genotipo 4 no cirróticos en tratamiento con o sin RBV (tabla 36).

Tabla 36. RVS12 pacientes GENOTIPO 4, no cirróticos con/sin RBV.

GENOTIPO 4 (n=134)			RVS 12	OR;IC95%; p	
LDV/SOF (n=59)	Naive (n=31)	LDV/SOF (n=25)	100% (25/25)	1 (0.99-1.01); p=ns	
		LDV/SOF+RBV (n=6)	100% (6/6)		
	Pre-tratados (n=28)	LDV/SOF (n=21)	20/21 (95.2%)		1.05 (0.95-1.15); 0.557
		LDV/SOF+RBV (n=7)	100% (7/7)		
OBV/PTV/rtv/DSV (n=137)	Naive (n=30) / Pre-tratados (n=45)	Con RBV (n=66)	98.5% (65/66)	1.01 (0.98-1.04); 0.710	
		Sin RBV (n=9)	100% (9/9)		

5.5 IMPACTO DE LA NO CONCORDANCIA SOBRE LA SEGURIDAD

5.5.1 Ficha Técnica

Del total de pacientes con prescripciones concordantes con la FT, (2.519 pacientes) 115 presentaron algún SAEs (4,6%). La incidencia de SAEs en el grupo de pacientes no concordantes fue de 7,5% (79/1.058). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (OR, IC95%; p) (1,68 (1,25-2,26), <0,001).

Con el fin de determinar la posible existencia de factores de confusión, se evaluaron las diferentes características basales relacionadas con la aparición de SAEs, que previamente habían sido definidas en cada uno de los subgrupos (concordante vs no concordante) (tabla 37).

Tabla 37. Factores confusores relacionados con el Impacto de la no concordancia FT sobre la seguridad.

Características de los pacientes	CONCORDANTES (N=2.519)	NO CONCORDANTES (N=1.058)	p
Media edad (DE), años	58 (11,1)	61 (10,9)	<0,001
< 65 años, (%)	27%	39,4%	<0,001
FibroScan, kPa, media (DE)	14,9 (11,4)	19,9 (12,0)	<0,001
> 20 kPa (%)	20,2%	38%	<0,001
MELD, media (DE)	8 (3,1)	8 (2,7)	0,659
Albumina (g/dL), media (DE)	4,13 (0,48)	4,07 (0,51)	<0,05
Plaquetas (/mm ³), media (DE)	164.537 (73.014)	139.988 (66.014)	<0,001

La asociación de ribavirina al tratamiento cuando esta no estaba recomendada en ficha técnica no se asoció a un incremento en la incidencia de anemia, en el grupo de pacientes que recibió ribavirina de acuerdo con las recomendaciones la incidencia de anemia fue del 1,8% vs el 2,5% de los pacientes que recibieron ribavirina de forma no concordante con la FT (p=0,273).

5.5.2 Recomendaciones y Guías de Práctica Clínica

La incidencia de SAEs en el grupo adherente a la Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C fue del 4.8% (79/1.720) vs el 6,2% (115/1.857) en el grupo de no adherencia, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (OR, IC95%; p) (1,13 (1,02-1,84), <0,05).

Los resultados en relación con los posibles factores confusores, se muestran en la tabla 38.

Tabla 38. Factores confusores relacionados con el Impacto de la no adherencia a la Guía AEEH/SEIMC sobre la seguridad.

Características de los pacientes	ADHERENTES (N=1.720)	NO ADHERENTES (N=1.857)	p
Media edad (DE), años	57,6 (10,5)	60,4 (11,4)	<0,001
< 65 años, (%)	24,3	36,6	<0,001
FibroScan, kPa, media (DE)	14,7 (10,9)	14,9 (12,4)	<0,001
> 20 kPa, (%)	19,4	31,1	<0,001
MELD, media (DE)	7,8 (2,6)	8,3 (3,1)	<0,001
Albumina (g/dL), media (DE)	4,16 (0,46)	4,07 (0,52)	<0,001
Plaquetas (/mm ³), media (DE)	168.002 (72.186)	146.981 (69.971)	<0,001

La asociación de ribavirina al tratamiento cuando esta no estaba recomendada en la Guía AEEH/SEIMC no se asoció a un incremento en la incidencia de anemia, en el grupo de pacientes que recibió ribavirina de acuerdo con la Guía AEEH/SEIMC la incidencia de anemia fue del 1,3%

vs el 2,6% de los pacientes que recibieron ribavirina de forma no adherente con la Guía AEEH/SEIMC ($p=0,066$).

La incidencia de SAEs en el grupo adherente a las Recomendaciones de la EASL fue del 3,5% (62/1.758) vs el 7,3% (132/1.819) en el grupo de no adherencia, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (OR, IC95%; p) (2,14 (1,57-2,91), $<0,001$).

Los resultados en relación con los posibles factores confusores, se muestran en la tabla 39.

Tabla 39. Factores confusores relacionados con el Impacto de la no adherencia a la Guía EASL sobre la seguridad.

Características de los pacientes	ADHERENTES (N=1.758)	NO ADHERENTES (N=1.819)	P
Media edad (DE), años	56,8 (10,9)	61,1 (10,8)	<0,001
< 65 años, (%)	22,6	38,6	<0,001
FibroScan, kPa, media (DE)	12,6 (9,6)	20,3 (12,5)	<0,001
> 20 kPa, (%)	12,0	39,9	<0,001
MELD, media (DE)	7,8 (2,9)	8,5 (2,8)	<0,001
Albumina (g/dL), media (DE)	4,20 (0,43)	4,03 (0,53)	<0,001
Plaquetas (/mm ³), media (DE)	176.867 (72.808)	138.502 (65.715)	<0,001

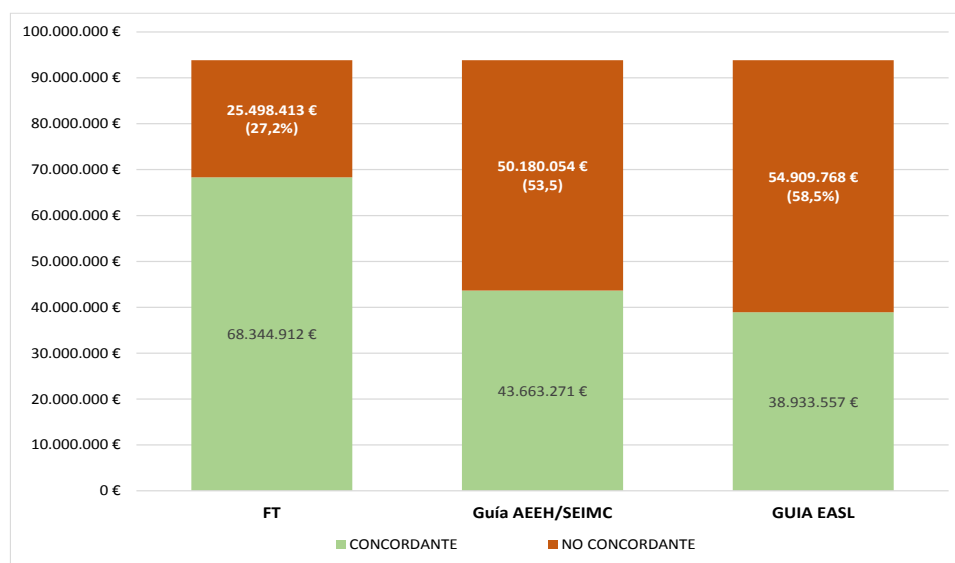
La asociación de ribavirina al tratamiento cuando esta no estaba recomendada en la Guía EASL no se asoció a un incremento en la incidencia de anemia, en el grupo de pacientes que recibió ribavirina de acuerdo con la Guía AEEH/SEIMC la incidencia de anemia fue del 1,8% vs el 2,4% de los pacientes que recibieron ribavirina de forma no adherente con la Guía AEEH/SEIMC ($p=0,072$).

5.6 IMPACTO ECONÓMICO DE LA NO CONCORDANCIA/NO ADHERENCIA

El tratamiento de los 3.577 pacientes incluidos supuso un coste global de 93.843.325 €.

En relación a la concordancia con ficha técnica, los no concordantes supusieron un 27,2% del coste global. En relación a la no adherencia a las Guías de práctica clínica, los pacientes no adherentes a la Guía AEEH/SEIMC supusieron un 53,5% del coste y los no adherentes a la Guía EASL un 58,5% del coste global (figura 33).

Figura 33. Coste global concordantes vs no concordantes (FT, Guía AEH/SEIMC y Recomendaciones Europeas de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL).



En el escenario teórico en el cual todos los pacientes incluidos se hubiesen tratado de forma concordante con la ficha técnica, el coste global hubiese sido de 87.563.656 € lo que supondría una reducción de 6.279.669 €, (6,7%) sobre el coste total (tabla 48).

Si todos los pacientes hubiesen sido tratados de acuerdo a las recomendaciones de la Guía AEH/SEIMC el coste global hubiese sido de 81.442.908 €, lo que supondría un reducción de 12.400.417 € (13,2%) sobre el coste total (tabla 48).

Si todos los pacientes hubiesen sido tratados de acuerdo a las Recomendaciones Europeas de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL el coste global hubiese sido de 82.092.447 € lo que supondría un reducción de 11.750.878 € (12,6%) sobre el coste total (tabla 40).

Tabla 40. Análisis del coste en pacientes concordantes vs no concordantes.

			Ahorro global	% de ahorro
FICHA TECNICA				
	COSTE REAL	COSTE TEÓRICO SI TODOS CONCORDANTE CON FT		
NO CONCORDANTE	25.498.413 €	19.218.741 €		
CONCORDANTE	68.344.912 €	68.344.912 €		
Total	93.843.325 €	87.563.656 €	6.279.669 €	6,7%
Guía AEEH/SEIMC				
	COSTE REAL	COSTE TEÓRICO SI TODOS ADHERENTES CON GUIA AEEH/SEIMC		
NO ADHERENTES	50.180.054 €	37.779.637 €		
ADHERENTES	43.663.271 €	43.663.271 €		
Total	93.843.325 €	81.442.908 €	12.400.417 €	13,2%
GUIA EASL				
	COSTE REAL	COSTE TEORICO SI TODOS ADHERENTES CON GUIA EASL		
NO ADHERENTES	54.909.768 €	43.158.890 €		
ADHERENTES	38.933.557 €	38.933.557 €		
Total	93.843.325 €	82.092.447 €	11.750.878 €	12,50%

En relación al coste categorizado por las causas de no adherencia, el mayor coste supone el grupo de pacientes que recibieron tratamiento durante un tiempo superior al recomendado. En relación a la FT, la adecuación a los tiempos recomendados supondría un ahorro de 5.360.313 €, en relación a las Guías de práctica clínica el ahorro en este grupo supondría una reducción del coste de 9.321.148 € en el caso de la Guía AEEH/SEIMC y de 7.560.273 € en las Guías EASL (Tabla 41).

Tabla 41. Análisis del coste categorizado por las causas de no adherencia.

	COSTE REAL	COSTE TEÓRICO SI TODOS CONCORDANTE CON FT	Ahorro global
FICHA TECNICA			
Concordante	68.344.912 €	68.344.912 €	0 €
Tiempo superior al recomendado	10.720.626 €	5.360.313 €	5.360.313 €
Tiempo inferior al recomendado	633.028 €	995.948 €	-362.920 €
Ausencia de RBV cuando era recomendada	2.014.273 €	2.096.586 €	-82.313 €
Prescripción de RBV cuando no estaba recomendada	10.672.738 €	10.062.439 €	610.299 €
Tiempo superior y RBV prescrita y no recomendada	1.457.748 €	703.459 €	754.289 €
Coste total	93.843.325 €	87.563.656 €	6.279.669 €
Guía AEEH/SEIMC			
Adherente	43.663.271 €	43.663.271 €	0 €
Tiempo superior al recomendado	21.226.749 €	11.905.600 €	9.321.148 €
Tiempo inferior al recomendado	504.184 €	755.456 €	-251.272 €
Ausencia de RBV cuando era recomendada	2.140.183 €	2.212.930 €	-72.748 €

Prescripción de RBV cuando no estaba recomendada	21.324.193 €	20.430.502 €	893.691 €
Tiempo superior y RBV prescrita y no recomendada	4.984.746 €	2.475.149 €	2.509.597 €
Coste total	93.843.325 €	81.442.908 €	12.400.417 €
Guía EASL			
Adherente	38.933.557 €	38.933.557 €	
Tiempo superior al recomendado	15.110.708 €	7.550.435 €	7.560.273 €
Tiempo inferior al recomendado	549.089 €	870.038 €	-320.950 €
Ausencia de RBV cuando era recomendada	4.511.474 €	4.712.656 €	-201.182 €
Prescripción de RBV cuando no estaba recomendada	27.937.014 €	26.648.388 €	1.288.626 €
Tiempo superior y RBV prescrita y no recomendada	6.801.484 €	3.377.373 €	3.424.111 €
Coste total	93.843.325 €	82.092.447 €	11.750.878 €



DISCUSIÓN



En el estudio se han incluido 3.577 pacientes con hepatitis C que han recibido tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin Dasabuvir en el contexto de la práctica clínica. La población incluida en el estudio es representativa de la población infectada en España, manteniendo un porcentaje similar en la representatividad de los genotipos más prevalentes, genotipo 1b (69%) y genotipo 1a un 22%, porcentajes similares a los descritos en el total de pacientes infectados en nuestro país.

El porcentaje de pacientes cirróticos incluidos es elevado (52%), este hecho es consonante con las líneas de priorización de tratamiento establecidas en el Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud, en las cuales se establecía que, para mantener una incorporación ordenada de los nuevos tratamientos dentro del Sistema Nacional de Salud, se priorizará su utilización en los pacientes con fibrosis hepática significativa. El momento de realización de este estudio coincide temporalmente con la incorporación de los fármacos antivirales directos al arsenal terapéutico disponible y la puesta en marcha de este Plan estratégico.

La estrategia de priorización, ha sido revisada periódicamente, de acuerdo con la nueva evidencia disponible, con los cambios de situación de comercialización y financiación de nuevos fármacos y con los resultados de efectividad en los pacientes que han sido tratados en el marco del SNS, por lo que progresivamente se han incorporado el resto de pacientes. En conjunto, la secuencia del priorización establecida se asemeja de forma notable a la que se planteó hace una década y media a propósito de los tratamientos contra el VIH/sida.

El estudio recoge los datos de la vida real. El término “Real World Data” ha sido definido por la International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) como: los datos usados para tomar decisiones sobre medicamentos o procedimientos médicos que se recogen fuera de los ensayos clínicos aleatorizados. Aunque los ensayos clínicos aleatorizados siguen siendo el método de referencia (“Gold standard”), factores tales como la heterogeneidad en la respuesta al fármaco en la vida real, la falta de adherencia a los tratamientos, o el uso de estos tratamientos en pacientes diferentes de los que participaron en el proceso de investigación previo a la autorización, limitan la generalización de resultados a partir ensayos clínicos aleatorizados.

Una importante oportunidad que ofrecen los estudios de vida real es la posibilidad de integrar la investigación clínica con la práctica médica, haciendo que cada acto médico sirva para generar nuevo conocimiento y que dicho conocimiento, no sólo sirva para generar resultados

generalizables, sino para ayudar a los médicos a tratar mejor a sus pacientes individuales, mediante herramientas de ayuda a la toma de decisiones.

A partir de los datos de la vida real podemos obtener resultados clínicos en una población diversa que refleja el rango y la distribución de los pacientes observados en la práctica clínica. Este hecho queda reflejado en nuestro estudio, ya que incluye una población que difiere en gran medida de la incluida en los ensayos clínicos llevados a cabo durante el desarrollo pre-autorización de los antivirales objeto del estudio.

En el estudio se han incluido 3.325 pacientes genotipo 1. Esta cohorte representa una de las mayores cohortes de práctica clínica analizadas hasta el momento.

En nuestro estudio los dos regímenes terapéuticos analizados, OMV/PTV/r + DSV y LDV/SOF alcanzaron tasas de RVS12 altas, 96,8% y 95,8% respectivamente (97). Estos resultados son similares a los observados en los ensayos clínicos publicados a pesar de que en nuestro estudio el porcentaje de pacientes cirróticos y de pacientes no respondedores a tratamientos previos es mayor que en los ensayos clínicos que se realizaron durante el desarrollo de los fármacos a estudio.

Las tasas de RVS12 objetivadas en nuestra cohorte de pacientes genotipo 1 también son muy similares a las observadas en otros estudios de práctica clínica. Estos muestran tasas de respuesta para ledipasvir/sofosbuvir entorno al 90-96% (98).

En relación con el estudio de Backus et al (99) el estudio de práctica clínica más representativo publicado hasta el momento, que incluyó 4.365 pacientes genotipo 1, nuestras tasas de RVS12 para la combinación ledipasvir/sofosbuvir±RBV fueron discretamente superiores 95,8 vs 91%, probablemente esto es debido a las diferencias basales de las cohortes incluidas, la cohorte estadounidense incluyó una alta proporción de pacientes afroamericanos, en los que las tasas de RVS12 fueron significativamente más bajas que en los pacientes caucásicos (89,8% vs. 92,8%; $p = 0,003$), en nuestra cohorte solo están representados pacientes caucásicos. Adicionalmente, en las diferencias encontradas puede pesar el hecho de que en España, los pacientes con VHC son manejados en centros de referencia por médicos experimentados en lugar de en centros no especializados, lo que puede conllevar una mayor adherencia al tratamiento y consecuentemente mayores tasas de respuesta (100).

En nuestra cohorte los pacientes genotipo 1 tratados con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir alcanzaron una RVS12 del 96,8%, similar a la del resto de estudios de práctica clínica publicados que oscila entre el 92% y el 100% (98) y a la de los ensayos clínicos pivotaes precomercialización (101).

La seguridad y tolerabilidad, con ambos regímenes fue buena. En general, los porcentajes de SAEs (5,5% y 5,4%) observados fueron similares a las reportados en los ensayos clínicos pivotaes (hasta 5,5% para OMV/PTV/r ± DSV y hasta 3,8% para LDV / SOF) y en los estudios de práctica clínica. La tasa de SAEs en los pacientes cirróticos fue ligeramente superior en ambos cohortes, 8,1% en OMV/PTV/r + DSV y un 8,3% para LDV/SOF, este hallazgo es coincidente con los datos publicados. Los SAEs relacionados con la enfermedad hepática fueron poco frecuentes (<1,5%) y las tasas de descompensación fueron bajas (<1%). En general, la descompensación durante el tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes con antecedentes de descompensación, estos datos son consistente con los datos publicados (102).

En la comparación de las características basales de los pacientes incluidos en cada uno de los dos regímenes de tratamiento evaluado, se observó que en el grupo LDV/SOF se había tratado un mayor número de pacientes “difíciles de tratar” (con infección por genotipo 1a y enfermedad hepática más avanzada). Esto indica diferencias en la tendencia de prescripción entre los dos regímenes de tratamiento. Ante estos resultados, podríamos concluir que la LDV / SOF parece ser percibida como una opción más apropiada en pacientes con enfermedad hepática más avanzada, ya que actualmente está indicada en pacientes con cirrosis descompensada, población en la que OMV/PTV/r+DSV está contraindicado.

En el estudio se han incluido 252 pacientes genotipo 4. Los pacientes con infección por el genotipo 4 del VHC están mal representados en los ensayos clínicos de AAD, este hecho condiciona la necesidad de datos adicionales, especialmente de práctica clínica, para aportar evidencia a las decisiones de tratamiento. Hasta la fecha, nuestro estudio es el que más pacientes incluye para el estudio de la efectividad y la seguridad de los antivirales de acción directa (OMV/PTV/ r + DSV y LDV / SOF) en este grupo de pacientes.

En nuestro estudio los dos regímenes terapéuticos analizados, OMV/PTV/ r + DSV y LDV / SOF alcanzaron tasas de RVS12 altas, 96,2% y 95,4% respectivamente (103). Estos resultados son similares a los observados en los ensayos clínicos publicados (104) (105) (106).

La seguridad y tolerabilidad de ambos regímenes en nuestra cohorte fue buena. Las tasas de SAEs notificadas en el presente estudio (5,7% en OMV/PTVr ± RBV y 4,6% en LDV / SOF) fueron sólo ligeramente superiores a los reportadas en los ensayos clínicos pivotaes en pacientes con genotipo 1 del VHC (hasta 5,5 % Para OMV/PTVr + dasabuvir y hasta 3,8% para LDV/SOF). En pacientes cirróticos el porcentaje de SAEs fue discretamente superior, un 6,9% de los pacientes, la mayoría de estos pacientes recibieron RBV asociada al tratamiento antiviral.

En la comparación de las características basales de los pacientes genotipo 4 incluidos en cada uno de los dos regímenes de tratamiento evaluado, se observaron diferencias estadísticamente significativas. En general, la cohorte LDV / SOF incluyó una proporción significativamente mayor de pacientes con enfermedad hepática más avanzada, lo que indica diferencias en las tendencias de prescripción para ambos regímenes. Las razones de esto no están claras. Es posible que, puesto que LDV / SOF está indicado para el tratamiento de la cirrosis descompensada, este régimen terapéutico sea percibido como una opción más adecuada para los pacientes con enfermedad hepática más avanzada. El hecho de que LDV/SOF se puede utilizar como un régimen libre de RBV, mientras que OMV/PTVr siempre se asocia con RBV en pacientes cirróticos, también puede contribuir a explicar estas diferencias.

En nuestro estudio los factores relacionados con la no respuesta virológica y la aparición de SAEs se relacionaron con el deterioro de la función hepática. Estos datos apoyan la necesidad de tratamiento en los estadios más temprano de la enfermedad.

En general, los hallazgos en relación con las características, la eficacia y la seguridad de los dos regímenes evaluados para el tratamiento de la infección por genotipo 1 y 4, son superponibles a los datos de los estudios publicados, lo que supone que las conclusiones de este trabajo sean extrapolables al resto de poblaciones.

Del total de pacientes incluidos, un 29,6% fueron tratados fuera de las recomendaciones establecidas en la ficha técnica. Esta cifra es similar a la publicada en otros estudios de pacientes adultos (74).

La magnitud de este porcentaje es difícil de establecer y en ningún caso debe interpretarse como un uso inadecuado el medicamento. Simplemente, este dato debe interpretarse como una información relacionada con el uso real del fármaco. El resto de consideraciones enfocadas a juzgar la validez de la prescripción deben analizarse de otro modo, ya que la prescripción es un acto médico personalizado que se basa en la evidencia científica, las preferencias del paciente y el criterio clínico para acordar en cada caso, el objetivo terapéutico individual y el medicamento más adecuado para alcanzarlo.

Es importante señalar, que la autorización de comercialización de un fármaco y por tanto, las recomendaciones de uso recogidas en su ficha técnica se establecen con criterios globales o poblacionales y responden a conceptos tales como la respuesta media o más probable en los pacientes de una población determinada. No debe olvidarse, sin embargo, que esta evidencia de tipo poblacional deberá siempre complementarse, en el acto de la prescripción, con los factores propios de ese paciente en concreto.

Así, la Guía para la buena prescripción de la OMS (107) propugna una prescripción razonada de medicamentos, en la que la prescripción médica no es un acto reflejo, o el resultado de aplicar un algoritmo o protocolo de forma automática. Se entiende que la prescripción médica debe ser el resultado de un proceso lógico deductivo, que se basa en información científica global y objetiva, y que determina en cada caso individual cuál es el objetivo terapéutico que se persigue, teniendo en cuenta que se deberá seleccionar los medicamentos más adecuados en función de las características clínicas individuales del paciente, e incorporando además al proceso de decisión los valores, percepciones y deseos del paciente, de modo que se decida conjuntamente sobre el mejor tratamiento para él. Además, el proceso de la prescripción médica incluye necesariamente proporcionar al paciente la información e instrucciones necesarias así como el seguimiento del tratamiento prescrito, de forma que el médico se responsabiliza tanto de revisar los resultados obtenidos como de realizar los cambios que vayan siendo necesarios en el plan terapéutico inicialmente acordado.

En consecuencia, la individualización del tratamiento debe tener en cuenta las características individuales y preferencias del paciente, la experiencia del propio médico y otros aspectos relevantes que se dirimen en la relación médico-paciente, y que van más allá de los marcadores o subgrupos definidos en los ensayos clínicos, en las fichas técnicas, o en las recomendaciones o Guías de tratamiento. Estas premisas en relación a la individualización de la prescripción se pueden ver condicionadas por factores externos, vinculados muy frecuentemente a aspectos de políticas sanitarias, que limitan la intervención terapéutica individualizada.

Las necesidades de los pacientes no encuentran siempre respuesta dentro de los límites de las fichas técnicas aprobadas, ya que éstas se basan en la información de los ensayos clínicos presentados a las autoridades reguladoras, que no siempre representan a la población diana real, además, y este es el caso, la evidencia científica generada no se incorpora en tiempo real a la FT, por lo que las recomendaciones que contiene pueden ser en cierta medida “obsoletas”.

Tras la comercialización de los nuevos fármacos antivirales se han generado muy rápidamente nuevas evidencia post-comercialización que sin duda ha contribuido a ampliar el conocimiento del manejo de los antivirales directos más allá del contenido de las FT, este hecho podría explicar en parte las discordancias encontradas en el estudio.

El análisis de las causas de la no concordancia de las prescripciones con la ficha técnica revela detalles que nos ayudan a contextualizar este resultado. Las causas más frecuentes de no concordancia fueron la asociación de ribavirina a pesar de que no se recomendaba (67,5% de las prescripciones no concordantes) y la prolongación de los tiempos de tratamiento (19%). En

el análisis por subgrupos considerando el grado de fibrosis o el genotipo responsable de la infección los resultados son similares, con excepción de los pacientes genotipo 4 en los cuales la causa más frecuente de no concordancia fue la prolongación del tiempo de tratamiento (62%). Estos resultados muestran que en el momento en el que se realizó el estudio los médicos tendían a utilizar estos fármacos antivirales de forma “más conservadora”, manteniendo la ribavirina como fármaco asociado y prolongando la duración del tratamiento de forma innecesaria. La reciente comercialización de los AAD, la poca experiencia de uso, el manejo de pacientes con una enfermedad más severa y el rutinario uso de ribavirina, comercializada hace más de 20 años, han podido contribuir a este resultado. El mismo análisis de los resultados actualizado, muy probablemente reflejaría un resultado discrepante con los datos obtenidos en nuestro estudio, explicado por la mayor experiencia en el uso de los fármacos antivirales de acción directa.

La adherencia a la Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C, fue del 48,1%, esta cifra muestra un porcentaje bajo de adherencia a las Guías nacionales. Estas cifras son similares a las publicadas a partir de una encuesta a médicos estadounidense (78) en la que se determinó que entorno al 50-60% de las prescripciones de antivirales de acción directa se llevarían a cabo fuera de las recomendaciones establecidas.

En general las causas de no adherencia fueron similares a las observadas en el análisis de concordancia con la FT. En este caso la prolongación del tiempo de tratamiento tuvo una mayor representatividad (33%). En el análisis por subgrupos de pacientes, destaca el porcentaje de no adherentes en el grupo de cirróticos, genotipo 1b, naive y los pacientes con carga viral basal <6 mill UI/ml. Estas diferencias pueden explicarse en base a que las recomendaciones de tratamiento de la Guía AEEH/SEIMC, están basadas en evidencias más actualizadas y menos conservadoras que las FT. Es destacable que en el subgrupo de pacientes que por sus características basales se beneficiaría de un tratamiento corto (8 semanas) el grado de adherencia sea aún menor (30%). Este resultado hace más notable la tendencia conservadora en el manejo de la infección por virus C y el hecho de que en el momento del análisis la evidencia científica era menos sólida.

La adherencia a las Guías de tratamiento de la Hepatitis C de la EASL, muestra resultados similares a las Guías nacionales, con un grado de adherencia del 49,1% del total de las prescripciones. Las causas más frecuentes de falta de adherencia fueron de nuevo, asociación de ribavirina a pesar de que no se recomendaba (68,7% de las prescripciones no concordantes) y la prolongación de los tiempos de tratamiento (15%), el peso de cada uno de los motivos de no adherencia a la Guía EASL es más similar a las causas de no concordancia con la FT que a los porcentajes que observamos en las Guías AEEH/SEIMC, ya que en este sentido las Guías

Europeas proponen tratamientos menos disruptivos, en relación fundamentalmente con la posibilidad de tratamientos cortos en determinados tipos de pacientes.

Independientemente de la actitud más o menos conservadora en el uso de los antivirales directos, es necesario correlacionar los datos de falta de adherencia a las Recomendaciones de manejo de la Hepatitis C con la implementación de las mismas. En este estudio podría ser un factor muy vinculado con los resultados obtenidos.

Este estudio incluyó los datos de los pacientes que iniciaron tratamiento entre abril y octubre de 2016. La primera publicación de la Guía AEEH/SEIMC data de abril del 2015, posteriormente ha ido actualizándose, en abril de 2016 se publicó la tercera actualización, documento en el que se ha basado el análisis de la adherencia, por ser considerado el vigente en el momento de la inclusión de pacientes en el estudio. El escaso tiempo de implementación puede haber condicionado la baja adherencia observada. No obstante, los datos obtenidos en el estudio a partir de los cuales se ha realizado el análisis no han permitido evaluar la tendencia temporal en relación al grado de concordancia o al grado de adherencia y si este se hubiese visto modificado a lo largo del estudio.

El desarrollo de GPC en el SNS nos enfrenta ante el reto, y el compromiso, de promover su utilización puesto que su mera publicación y difusión no implican necesariamente que sean llevadas a la práctica. Por ello, es necesario facilitar el camino para la traslación de las recomendaciones en ellas contenidas, a la materialización práctica. La implementación de una guía de práctica clínica supone la puesta en marcha de todo un proceso que facilite la transferencia de conocimiento a la práctica clínica. La implementación responde a un diseño y una ejecución de un proceso planificado para la introducción sistemática de sus recomendaciones. Los procesos de implementación no son estáticos ni rígidos. La importancia del contexto, de las características específicas de la población diana usuaria de la GPC, de las diferentes barreras y facilitadores que condicionan su utilización, y la consideración de los recursos disponibles a la hora de diseñar estrategias que faciliten su puesta en práctica hacen imprescindible entender los procesos de implementación como procesos dinámicos.

En este sentido, podemos considerar que durante nuestro estudio el proceso de implementación de la Guía no había concluido, pudiendo este hecho influir en los resultados obtenidos y condicionar una peor adherencia.

A pesar de todas estas consideraciones, en general el grado de adherencia a las Guías de Práctica Clínica es muy variable, en un estudio publicado recientemente que evaluaba el grado de adherencia a las recomendaciones de tratamiento de la neumonía adquirida, se estimó un grado

de adherencia inferior al 20% (108). Otros estudios en el ámbito de la cardiología objetivaron grados de adherencia entorno al 85% (109), la variabilidad en el grado de adherencia a las diferentes guías clínicas podría estar determinada por la patología objeto de cada una de las guías, evidenciándose en la literatura una mayor adherencia a las guías dentro del ámbito cardiovascular.

La falta de concordancia con la FT no tuvo ningún impacto sobre la efectividad de los fármacos. La tasa de RVS12 en el grupo de no concordantes fue del 96,5 vs el 96,1% de los pacientes que recibieron el tratamiento de siguiendo las recomendaciones de FT. Puesto que las causas más frecuentes de no concordancia están relacionadas con el establecimiento de regímenes terapéuticos basados en la suma de ribavirina o la prolongación del tiempo de tratamiento, parece evidente que estos hechos no vayan a modificar de forma negativa la tasa de RVS12. No obstante conviene destacar, como ya se había determinado en los estudios publicados, que el hecho de añadir ribavirina o aumentar el tiempo de tratamiento no mejora los resultados obtenidos, pero si podría suponer un aumento de acontecimientos adversos y sin duda un incremento del coste del tratamiento.

Como era esperable, en el grupo de pacientes que recibió el régimen terapéutico durante menos tiempo que el recomendado la tasa de RVS12 fue significativamente menor que en el resto (87,5 % vs 96,3%), no obstante el número de pacientes en este subgrupo es muy limitado, n=32.

Las recomendaciones posológicas se establecen en base a los resultados de los ensayos clínicos con ledipasvir/sofosbuvir, Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir, y Dasabuvir. Durante el desarrollo clínico de estos fármacos, diferentes tiempos de tratamiento fueron testados, determinándose en base a las características basales de los pacientes que duración de tratamiento tenía un balance beneficio/riesgo más favorable. No sorprende que duraciones más cortas a las recomendadas, principalmente en pacientes con enfermedad más avanzada, impacten negativamente en la respuesta final del tratamiento.

Resultados extrapolables encontramos cuando evaluamos el impacto de la no adherencia tanto a la Guía de la AEEH/SEIMC como a las recomendaciones europeas. Para la Guía nacional, la tasa de RVS12 en pacientes con tiempo de tratamiento inferiores al recomendado se situó en torno al 83%, vs el 96,2% del resto de pacientes, no obstante solo 23 pacientes tuvieron una prescripción inicial de tratamiento menos tiempo del recomendado. Para la Guía Europea, de los 27 pacientes en los que se planteó una prescripción de tratamiento con una duración menor a la recomendada, solo 3 tuvieron un fracaso virológico, RVS12 88,9%.

En el subanálisis llevado a cabo en el subgrupo de pacientes pretratados genotipo 1a y 4 no cirróticos, en los cuales las Guías Europeas recomiendan el uso de ribavirina, en contraposición

a la Guía AEEH/SEIMC, la asociación de ribavirina al tratamiento antiviral directo con OBT/PTV o LDV/SOF no supuso un incremento significativo de la RVS12. Es conocida que la prevalencia de la mutación Q80K es mucho menor en pacientes españoles que americanos. La mayor parte de los pacientes en los que se ha demostrado el beneficio de asociar ribavirina proceden de ensayos clínicos realizados en pacientes americanos, este hecho podría explicar nuestros resultados.

La incidencia de SAEs en pacientes no concordantes fue significativamente mayor 7,5% que en el grupo de pacientes que recibió el tratamiento de acuerdo a las recomendaciones de FT (4,6%). No se encontró una relación directa entre la incidencia de SAEs y las diferentes causas de no concordancia.

Para establecer que no existiese ninguna perturbación errónea en la relación entre la aparición de SAEs y la no concordancia se evaluaron diferentes características basales que podrían estar actuando como factores de confusión. Se exploraron las características basales con significación estadística en el análisis de factores relacionados con SAEs realizado en otra fase del estudio, estos se relacionaban fundamentalmente con el mayor grado de enfermedad hepática. Se observó que estos factores estaban más representados en el subgrupo de pacientes no concordantes, por lo que la asociación entre SAEs y no concordancia quedaría invalidada. Al tratarse de un estudio observacional, esta situación no pudo ser prevista de antemano. Estos resultados también están en línea con lo comentado con anterioridad, ya que en el manejo clínico de estos pacientes parece que se está actuando de forma más conservadora, probablemente porque estos pacientes son considerados “difíciles de tratar”.

En relación con la anemia, no sorprendió que se observara una incidencia mayor en el subgrupo de pacientes en los que había sido prescrita ribavirina, este hecho fue independiente de si la prescripción de ribavirina se hizo de forma concordante o no concordante con la ficha técnica o las recomendaciones de las GPC, no obstante la incidencia de anemia en nuestro estudio fue inferior a la esperada (2% de los pacientes tratados con ribavirina). La ribavirina (RBV) es un análogo de nucleósido, alrededor del 10% de los pacientes desarrolla anemia. Esta está probablemente relacionada con la acumulación de RBV en los eritrocitos después del transporte transmembranoso unidireccional activo. La RBV ejerce su toxicidad a través de una inhibición del metabolismo de la energía intracelular y daño de la membrana oxidativa, dando lugar a una hemólisis extravascular acelerada por el sistema reticulo-endotelial (110).

En relación con la evaluación del impacto de la no adherencia a las Guías Clínicas sobre la seguridad, los resultados son superponibles a los previamente expuestos, encontrándose también diferencias basales entre los pacientes adherentes y no adherentes que podrían

condicionar el hecho de que estos pacientes presenten una mayor incidencia de SAEs. Ante estas diferencias poblacionales, no podemos establecer una relación clara entre la incidencia de SAEs y la no adherencia a las recomendaciones de manejo de la hepatitis C.

En algunos estudios publicados, fuera del ámbito de la hepatología, si se ha observado una clara relación entre la falta de adherencia a las GPC y la aparición de eventos adversos e incluso mortalidad. Se trata de estudios de utilización de muy específicos en los que la adecuación en cuanto a la dosis y tiempo de tratamiento es muy relevante. En un estudio de uso de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular (AF) que se someten a intervención coronaria percutánea (PCI) la subutilización se asoció significativamente independientemente con un mayor riesgo de muerte (109). En otro estudio también en pacientes cardiopatas (111), que incluyó 39.291 pacientes con angina inestable, se observó que la mortalidad hospitalaria estaba inversamente relacionada con la adherencia a las GPC.

Aunque el tipo de fármaco y la patología de estos estudios no son superponibles a la patología ni al tipo de tratamiento evaluados en nuestro estudio, es un hecho evidente que en ocasiones la inadecuación de las pautas terapéuticas pueden incrementar los problemas de seguridad relacionados con los fármacos. Este es un hecho que debería tenerse en cuenta a la hora de la prescripción de un medicamento en unas condiciones u otras.

Las conclusiones a las que podemos llegar tras el análisis del impacto económico en nuestro estudio son limitadas, ya que el análisis del coste del tratamiento se ha realizado sobre una base teórica.

Tras la incorporación de los AAD a la prestación del SNS a partir del 1 de abril de 2015, se han establecido diferentes negociaciones basadas en un techo máximo de gasto, un gasto máximo por paciente y acuerdos precio-volumen, que hacen que el coste real del tratamiento quede supeditado a factores que solo desde las administraciones públicas se conocen.

Aunque ninguna de las recomendaciones actuales considera la eficiencia un ítems para la selección de los regímenes terapéuticos, las recomendaciones AASLD/IDSA para el diagnóstico, manejo y tratamiento de la hepatitis C, ya avanzan en su última actualización la posibilidad de que la elección del tratamiento pudiera orientarse, en un futuro próximo, por los datos de los estudios de coste-efectividad.

Independientemente de la consideración del coste –efectividad en la selección de los regímenes terapéuticos, varios estudios de evaluación económica en salud han demostrado que la intervención temprana con regímenes de AAD en pacientes es costo-efectiva. En el caso de pacientes cirróticos debe considerarse que la resolución de la infección no implica la curación

de la enfermedad hepática por lo que, aunque en menor medida, estos pacientes continúan en riesgo de descompensación o hepatocarcinoma y deben seguir controles periódicos con el hepatólogo, lo que implica un coste adicional a medio plazo (112).

El análisis de del impacto económico que supone el tratamiento no concordante con FT/no adherente a las GPC, se objetivó que actualmente la estrategia más eficiente es la establecida en la Guía AEEH/SEIMC, la adherencia a esta del 100% de los pacientes incluidos en el estudio supondría una reducción del coste sobre la práctica clínica del 13%, para la Guía EASL la reducción se estimó entorno al 12%, sin embargo el tratamiento concordante de todos los pacientes con FT supondría solo una reducción global del 6%.

Estos datos se correlacionan directamente con el hecho de que Guías AEEH/SEIMC proponen pautas de tratamiento más cortas en subgrupos específicos de pacientes, lo que permite reducir el coste por pacientes, la adecuación de la duración de los regímenes terapéuticos tal y como se establecen en las Recomendaciones actuales de manejo de la Hepatitis C, hubiese supuesto un ahorro global del alrededor de 10 millones de euros en el total de los 3.577 pacientes incluidos, sin que esto conllevara, como hemos comentado anteriormente una disminución de la respuesta esperada.

El médico debe prescribir a cada paciente individual el medicamento más adecuado para él, buscando además hacerlo al menor coste posible para el paciente y para la sociedad.

La prescripción médica razonada supone una utilización cabal de los recursos. La prescripción médica genera un coste que es asumido por el propio paciente o bien por las instituciones que lo toman a su cargo, en un presupuesto que es limitado y generado con las aportaciones de los contribuyentes. La misma OMS considera este aspecto y establece que “Un enfermo debe recibir el medicamento más indicado para su situación clínica, con la pauta terapéutica más adecuada, durante el tiempo necesario y de forma que suponga el menor costo posible para el paciente y la comunidad”.

En este sentido, la adecuación a las Guías de tratamiento parece ser la medida más eficiente. Este estudio determina que la estrategia que garantiza la efectividad, seguridad y mayor eficiencia en el manejo de los pacientes con hepatitis C es la establecida en la Guía AEEH/SEIMC. A pesar de la consideración evidente de la necesidad de individualizar el tratamiento, basada en la interacción médico – paciente, es responsabilidad de los médicos proporcionar un adecuado manejo con base en la mejor y más actualizada evidencia disponible. Por esta razón, actualmente las Guías AEEH/SEIMC se constituyen en una herramienta útil dirigida a disminuir la brecha hacia el conocimiento y nuevos tratamientos y a reducir el uso de intervenciones

innecesarias, inefectivas o dañinas, con el establecimiento del uso de ribavirina en situaciones muy determinadas y un ajuste adecuado de la duración de cada uno de los regímenes terapéuticos recomendados en las mismas.

La adherencia a las actuales recomendaciones de manejo de la hepatitis C, permite el manejo más actualizado ya que incorpora periódicamente toda la evidencia generada, que en el caso de los fármacos a estudio, ha sido de especial relevancia, dada la cantidad de evidencia generada tras su reciente comercialización, superando con creces la evidencia que se recoge en las fichas técnicas de estos medicamentos, basada casi exclusivamente en los datos generados a partir de los ensayos clínicos llevados a cabo durante el desarrollo clínico precomercialización.

La adherencia a las Guías permite reducir la heterogeneidad en la práctica clínica, maximizando el balance beneficio riesgo del uso de los antivirales directos en los pacientes con hepatitis C.

Por tanto, aunque no es obligatorio la adhesión a ninguna guía o recomendación los profesionales médicos deberían ser capaces de definir los estándares de atención que proporcionan, facilitados en las Guías y, si fuera necesario, justificar por qué motivo éstos no se ajustan a estas recomendaciones consensuadas en el ámbito nacional.

Aunque los resultados de nuestro estudio en relación a la adherencia a las Guías han podido verse influenciados por el corto espacio de tiempo entre la publicación de las guías y la recogida de datos, probablemente un esfuerzo adicional sería necesario para garantizar una correcta implementación de las Guías, esto supondría un aumento del conocimiento de las mismas que repercutiría en un incremento de la adherencia a las mismas. Este hecho debería ser explorado en futuros estudios, ahora que ha finalizado el periodo de implementación de las mismas y que ha transcurrido un tiempo prudencial donde puede haberse diluido la inercia terapéutica en relación al conservadurismo observado en el manejo de los pacientes en práctica clínica fundamentalmente evidenciado en este estudio por el alto porcentaje de prescripciones de ribavirina cuando esta no estaba recomendada dentro de los regímenes terapéuticos.

En conclusión, aunque este estudio no explora los diferentes factores que motivaron la no adherencia a las Guías de manejo clínico, en relación con el manejo individualizado del paciente, el grado de conocimiento de la Guía por parte de los profesionales médicos, la adecuación de la implementación y otros factores relacionados con la experiencia propia del médico, los resultados del mismo avalan que actualmente la adherencia a las Guías de manejo de los pacientes con hepatitis C es la mejor opción de manejo, obteniendo la máxima ventaja en relación al beneficio-riesgo de los medicamentos antivirales de acción directa y siendo a día de hoy la opción más eficiente.

Este estudio tiene las limitaciones habituales relacionadas con su metodología, se trata de un estudio observacional basado en la recogida de datos de práctica clínica, con una recopilación electrónica de datos.

Entre las limitaciones descritas en este tipo de estudios se encuentran: la posibilidad de sesgo debido a la falta de aleatorización, la necesidad de ser evaluados rigurosamente para identificar posibles sesgos y los factores de confusión, el ajuste de sus resultados por los factores de confusión antes de estimar el posible impacto de las intervenciones sobre los resultados en salud, la evaluación de la calidad de los datos entornos multicéntricos, evaluando si existen diferencias en la captura de datos, y el uso de diferente terminología para la codificación de las prácticas médicas

Durante el estudio, y en la medida de lo posible estos sesgos han tratado de ser controlados a través de la monitorización establecida en el registro Hepa-C., fuente origen de los datos para la realización de este estudio.

El hecho de no ser un estudio controlado, nos ha impedido llevar a cabo análisis comparativos entre los diferentes regímenes terapéuticos estudiados, y de hecho estos no se plantearon entre los objetivos del estudio.

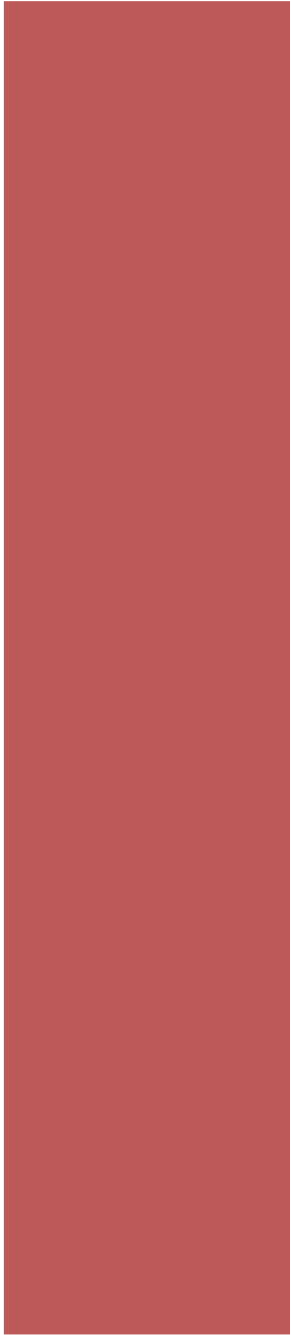
La falta de un protocolo de seguimiento estandarizado, el estudio recoge datos de práctica clínica, hace que los resultados en relación con la recurrencia e incidencia del hepatocarcinoma en nuestras cohortes deban ser interpretados con cautela. Adicionalmente este análisis se llevó a cabo post hoc, por lo que en algunos casos la información no se pudo completar.

En relación al cálculo del coste de los fármacos, y como se ha comentado con anterioridad, la imposibilidad del acceso al coste real de los fármacos a estudio solo nos ha permitido llevar a cabo un análisis estimado, que en cierta medida este sobreestimado.

Los datos obtenidos en el estudio a partir de los cuales se ha realizado el análisis no han permitido evaluar la tendencia temporal en relación al grado de concordancia o al grado de adherencia y si este se hubiese visto modificado a lo largo del estudio. No se ha podido confirmar la “inercia terapéutica” relacionada con el factor temporal.

El estudio no ha llevado a cabo un análisis específico de las causas que motivaron la prescripción concordante/no concordante por parte del médico responsable de la prescripción, ya que estas son muy diversas y están sujetas a una gran variabilidad individual que depende de la interacción médico-paciente. No fue objeto del estudio el análisis de la justificación del uso de los fármacos evaluados de acuerdo o no a la FT o a las GPC.

No obstante, el gran número de pacientes incluidos permite obtener información relevante en relación al uso actual de los antivirales directos en pacientes infectados por virus C genotipo 1 y 4, además nos permite conocer cuál es la efectividad y seguridad de los dos regímenes de tratamiento en la población real de pacientes.

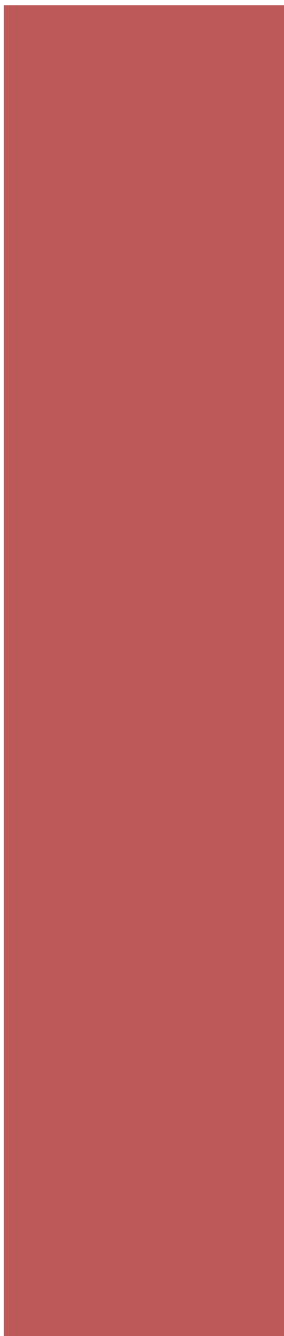


CONCLUSIONES



1. Los regímenes basados en ledipasvir/sofosbuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir alcanzan tasas altas de RVS12 en el grupo de pacientes infectados por el virus C genotipo 1. Estos resultados de eficacia son comparables con los resultados publicados. Los resultados tanto en cirróticos como en pacientes no cirróticos son superponibles. En práctica clínica los perfiles de seguridad de ambos regímenes fueron buenos y comparables a los observados en otros estudios.
2. Los regímenes basados en ledipasvir/sofosbuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir alcanzan tasas altas de RVS12 en el grupo de pacientes infectados por el virus C genotipo 4. Estos resultados de eficacia son comparables con los resultados de los ensayos clínicos. Los resultados tanto en cirróticos como en pacientes no cirróticos son superponibles. En práctica clínica los perfiles de seguridad de ambos regímenes fueron buenos y comparables a los observados para otros genotipos del VHC.
3. El grado de concordancia con la ficha técnica de las prescripciones de regímenes terapéuticos con antivirales de acción directa (ledipasvir/sofosbuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir) en pacientes infectados por el virus C genotipo 1 y 4 en práctica clínica es del 70,4%.
4. El grado de adherencia a las Guías Nacionales y Europeas de manejo de la Hepatitis C de las prescripciones de regímenes terapéuticos con antivirales de acción directa (ledipasvir/sofosbuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir) en pacientes infectados por el virus C genotipo 1 y 4 en práctica clínica con se sitúa en torno al 48%.
5. En general, las causas de no concordancia /no adherencia más frecuentes son la prescripción adicional de ribavirina cuando esta no estaba recomendada y la prolongación del tiempo de tratamiento.
6. La falta de concordancia/adherencia no tuvo un impacto en la efectividad global de los regímenes terapéuticos evaluados. Sin embargo, en los pacientes con duraciones de tratamiento más cortas a las recomendadas, la respuesta virológica disminuyó significativamente.
7. La incidencia de SAEs en pacientes no concordantes/no adherentes fue significativamente mayor. No se encontró un relación entre la incidencia de SAEs y las diferentes causas de no concordancia.

8. La estrategia que se muestra más eficiente es la establecida en la Guía AEEH/SEIMC, una adherencia a esta del 100% supondría una reducción del coste sobre la práctica clínica del 13%. Estos datos se correlacionan con el hecho de que Guías AEEH/SEIMC proponen pautas de tratamiento más cortas, lo que permite reducir de forma sustancial el coste por paciente.



BIBLIOGRAFIA



1. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection. Guidelines. 2014;(April):124.
2. World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection (update). WHO Libr Cat Data [Internet]. 2016;(April):138. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>
3. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2016;11(1):53. Available from: <http://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-016-0099-0>
4. Secretaria General de Sanidad y Consumo. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c en el sistema nacional de salud. *Minist Sanidad, Serv Soc e Igual*. 2015;1–102.
5. Bruguera M and Forn X. Hepatitis C en España. *Med Clin*. 2006;127(3):113–7.
6. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*. 2008;48(1):148–62.
7. Muñoz-Gámez JA, Salmerón J. Prevalence of hepatitis B and C in Spain: further data are needed . Vol. 105, *Revista Española de Enfermedades Digestivas* . scieloes ; 2013. p. 245–8.
8. Buti M, Homs M. Nuevos agentes para el tratamiento de la hepatitis C. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012;30(3):147–50. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X11003132>
9. Cómo implementar un Plan Integral para la Hepatitis C en España. Identificando las claves de éxito [Internet]. 2016. Available from: <http://www.pwc.es/es/publicaciones/sector-publico/informe-plan-integral-hepatitis-c.html>
10. Santantonio T, Wiegand J, Tilman Gerlach J. Acute hepatitis C: Current status and remaining challenges. *J Hepatol*. 2008;49(4):625–33.
11. Micallef, J. M., Kaldor, J. M., Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 13(1):34–41.
12. van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol* [Internet]. 2016;65(1 Suppl):S95–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27641991>
13. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014;59(1):109–20.
14. AEEH y SEIMC. Documento del III Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C. 2016;1–71. Available from: http://www.seimc.org/grupodeestudio.php?Grupo=GEHEP&mn_Grupoid=14&mn_MP=512&mn_MS=513
15. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han JH, Hanson HL, Ghayeb J, Murthy KK, Rice CM WC. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science* (80-). 2003;Oct 24;302(5645):659–62.
16. Cathy Conry, Mark Van Raden, Joan Gobble et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2005;334(26):1691–6.
17. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, Hayashi P, Kleiner DE, Tedeschi V, Krawczynski K, Conjeevaram HS, Sallie R DBA. 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.
18. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* [Internet]. 1997 Feb [cited 2017 Mar 10];112(2):463–72. Available from:

- <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508597000784>
19. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD W ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333–42.
 20. Niederau C, Mauss S, Boker K, Lutz T, Heyne R, Moog G, et al. Noncompliance with guidelines for the treatment of hepatitis C is frequent in daily practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(1):65–73.
 21. Nkontchou G, Ziol M, Aout M, Lhabadie M, Baazia Y, Mahmoudi A, et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat [Internet]*. 2011 Oct [cited 2017 Mar 10];18(10):e516–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2893.2011.01441.x>
 22. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of Alcohol on the Progression of Hepatitis C Virus Infection: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2005 Nov [cited 2017 Mar 10];3(11):1150–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356505004076>
 23. Punzalan CS, Bukong TN, Szabo G. Alcoholic Hepatitis and HCV Interactions in the Modulation of Liver Disease. *J Viral Hepat [Internet]*. 2015 Oct 6;22(10):769–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966284/>
 24. Mas VR, Fassnacht R, Archer KJ, Maluf D. Molecular Mechanisms Involved in the Interaction Effects of Alcohol and Hepatitis C Virus in Liver Cirrhosis. *Mol Med [Internet]*. 2010 Mar 26;16(7–8):287–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896468/>
 25. Hézode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavier J-P, Pawlotsky J-M, Zafrani ES, et al. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut [Internet]*. 2003 Jan 26;52(1):126–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773517/>
 26. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani E-S, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology [Internet]*. 2005 Jul [cited 2017 Mar 10];42(1):63–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.20733>
 27. Hézode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier-Alias M, et al. Daily Cannabis Use: A Novel Risk Factor of Steatosis Severity in Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology [Internet]*. 2008 Feb [cited 2017 Mar 10];134(2):432–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508507021166>
 28. Goossens N, Negro F. The Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Chronic Hepatitis C. *Clin Liver Dis [Internet]*. 2014 Feb [cited 2017 Mar 10];18(1):147–56. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326113000688>
 29. Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani E-S, Medkour F, Pawlotsky J-M, Mallat A, et al. Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. *J Hepatol [Internet]*. 2011 Jun [cited 2017 Mar 10];54(6):1123–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827810009347>
 30. Rüeger S, Bochud P-Y, Dufour J-F, Müllhaupt B, Semela D, Heim MH, et al. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut [Internet]*. 2015 Sep 8;64(10):1605 LP-1615. Available from: <http://gut.bmj.com/content/64/10/1605.abstract>
 31. Bissell DM. Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology [Internet]*. 1999;29(3):988–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10051508
 32. Nguyen GC, Segev DL, Thuluvath PJ. Racial disparities in the management of hospitalized patients with cirrhosis and complications of portal hypertension: A national study. *Hepatology*. 2007;45(5):1282–9.
 33. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Lobello S, Chiaramonte M, Stroffolini T, et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A

- multicenter Italian study. *J Hepatol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2017 Mar 10];39(6):1036–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827803004707>
34. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi M française, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*. 2001;33(6):1358–64.
 35. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease Progression in Chronic Hepatitis C: Modifiable and Nonmodifiable Factors. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 May [cited 2017 Mar 10];134(6):1699–714. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650850800348X>
 36. Pavón-Castillero E-J, Muñoz-de-Rueda P, López-Segura R, Gila A, Quiles R, Muñoz-Gámez J-A, et al. Importance of IL-10 and IL-6 during chronic hepatitis c genotype-1 treatment and their relation with IL28B. *Cytokine* [Internet]. 2013 Feb [cited 2017 Mar 10];61(2):595–601. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043466612007429>
 37. Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol* [Internet]. 2009;51(5):939–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2009.08.004>
 38. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318–27.
 39. Koutsoudakis G, Fornis X, Pérez-del-Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Apr;36(4):280–93. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570513000149>
 40. Steinmann E, Penin F, Kallis S, Patel AH, Bartenschlager R, Pietschmann T. Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions. *PLoS Pathog*. 2007;3(7):0962–71.
 41. Jirasko V, Montserret R, Lee JY, Gouttenoire J, Moradpour D, Penin F, et al. Structural and functional studies of nonstructural protein 2 of the hepatitis C virus reveal its key role as organizer of virion assembly. *PLoS Pathog*. 2010;6(12).
 42. Bartenschlager R, Lohmann V, Wilkinson T, Koch JO. Complex formation between the NS3 serine-type proteinase of the hepatitis C virus and NS4A and its importance for polyprotein maturation. *J Virol*. 1995;69(12):7519–28.
 43. Egger D, Wölk B, Gosert R, Bianchi L, Blum HE, Moradpour D, et al. Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *J Virol* [Internet]. 2002;76(12):5974–84. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=136238&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 44. Sáiz JC, López-Labrador FX, Ampurdanés S, Dopazo J, Fornis X, Sánchez-Tapias JM RJ. The prognostic relevance of the nonstructural 5A gene interferon sensitivity determining region is different in infections with genotype 1b and 3a isolates of hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 1998;(4):839–47.
 45. de la Revilla Negro J, Porras JLM, Cruz KT, Panero JLC. Hepatitis crónica por virus de la hepatitis C. Historia natural y tratamiento. *Med Form Médica Contin acreditado*. 2012;11(9):529–40.
 46. Walewski JL, Keller TR, Stump DD, Branch a D. Evidence for a new hepatitis C virus antigen encoded in an overlapping reading frame. *RNA*. 2001;7(5):710–21.
 47. Joachim Lupberger, Mirjam B. Zeisel, [...] and TFB. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nat Med*. 2011;17(5):589–595.
 48. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77–87.
 49. Martinez SM, Foucher J, Combis J-M, Métivier S, Brunetto M, Capron D, et al. Longitudinal Liver Stiffness Assessment in Patients with Chronic Hepatitis C Undergoing Antiviral Therapy. Fung J, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Oct 17;7(10):e47715. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3474716/>
50. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, Thabut D, Lebray P, Rudler M, et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Mar 10;59(4):675–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.015>
 51. Rincon D, Ripoll C, Iacono O Lo, 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* [Internet]. 2006 Oct;101(10):2269–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00743.x>
 52. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The Hemodynamic Response to Medical Treatment of Portal Hypertension as a Predictor of Clinical Effectiveness in the Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding in Cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2000 Nov [cited 2017 Mar 11];32(5):930–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2000.19322>
 53. AJ van der M, BJ V, JJ F, al et. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis c and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* [Internet]. 2012 Dec 26;308(24):2584–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.144878>
 54. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
 55. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Mar 10;65(4):719–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.008>
 56. Chueca N, Estévez MÁE, , Jorge Parra Ruiz JHQ, García y FGG. Actualización en la terapia de la hepatitis C. Nuevos fármacos, monitorización de la respuesta y resistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(Supl 1):40.47.
 57. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna K V, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* [Internet]. 2009 Sep 17;461(7262):399–401. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08309>
 58. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, et al. n IL28B Polymorphism Determines Treatment Response of Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Patients Who Do Not Achieve a Rapid Virologic Response. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Mar 11;139(3):821–827.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.079>
 59. Gonzalez SA, Keeffe EB. IL-28B As a Predictor of Sustained Virologic Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2011 Jun;7(6):366–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3151409/>
 60. Huang C-F, Yang J-F, Dai C-Y, Huang J-F, Hou N-J, Hsieh M-Y, et al. Efficacy and Safety of Pegylated Interferon Combined with Ribavirin for the Treatment of Older Patients with Chronic Hepatitis C. *J Infect Dis* [Internet]. 2010 Mar 1;201(5):751–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/650470>
 61. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Mar 11;55(1):69–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.10.032>
 62. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, Terrault NA, Wiley–Lucas TE, Afdhal N, et al. Peginterferon and Ribavirin Treatment in African American and Caucasian American Patients With Hepatitis C Genotype 1. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Mar 11;131(2):470–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.06.008>
 63. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallée M, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Mar 11;40(3):484–90. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2003.11.004>
64. Westin J, Lagging M, Dhillon AP, Norkrans G, Romero AI, Pawlotsky J-M, et al. Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. *J Viral Hepat* [Internet]. 2007 Jan [cited 2017 Mar 11];14(1):29–35. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2893.2006.00777.x>
 65. Romero-Gómez M, Del Mar Vitoria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Mar 11;128(3):636–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.049>
 66. Delgado-Borrego A, Jordan SH, Negre B, Healey D, Lin W, Kamegaya Y, et al. Reduction of Insulin Resistance With Effective Clearance of Hepatitis C Infection: Results From the HALT-C Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Mar 11;8(5):458–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.01.022>
 67. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Mar 11;44(1):97–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.003>
 68. Martin Lechmann TJL. Vaccine Development for Hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 2000;20(2):211–26.
 69. Guideline on the Clinical Evaluation of Direct Acting Antiviral Agents intended for Treatment of Chronic Hepatitis C. Eur Med Agency. 2009;(April).
 70. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Of del Estado (BOE) Minist Sanid Serv Soc e Igual* [Internet]. 2015;177(1):62935–3030. Available from: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf>
 71. Scientific guidelines with SmPC recommendations. EMA. 2013;(August):2–5.
 72. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Bol Of del Estado*. 2009;60904–13.
 73. Ley 41/2002 autonomía del paciente. *Boletín Of del Estado*. 2002;274:40126–32.
 74. Stafford RS. Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Apr 3;358(14):1427–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp0802107>
 75. Ruíz-Antorán B, Piñeiro R, Avendaño C, Román E, Cilleruelo ML, Gutiérrez-Junquera C, et al. Drug utilization and off-label drug use in Spanish pediatric gastroenterology outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2013;56(2):173–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328455>
 76. Fernández-Cooke E, Rojas P, Holguin A, Tomé MI, Jimenez de Ory S, Mellado MJ, Navarro ML, Rojo P RJ. Description and consequences of prescribing off-label antiretrovirals in the Madrid Cohort of HIV-infected children over a quarter of a century (1988-2012). *Antivir Ther*. 2016;21(1):65–70.
 77. Tambourine BM, Sadeghi A, Yang J, Stockl KM, Lew HC, Solow BK, et al. Patient Characteristics and Prescribing Patterns Associated with Sofosbuvir Treatment for Chronic HCV Infection in a Commercially Insured Population. *Am Heal Drug Benefits* [Internet]. 2016 Apr 22;9(2):74–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4856232/>
 78. Chen EY, Lee WM, Hynan LS, Singal AG. A survey of hepatitis C treatment clinical practice patterns using the newly approved protease inhibitors. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2013;47(9):800–6. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=2013607665%5Cnhttp://bf4dv7zn3u.search.serialssolutions.com.myaccess.library.utoronto.ca/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rft_id=info:sid/Ovid:emed
 79. Aronsohn A, Reau N, Jensen D. Preparing for the uncertain yet inevitable: Off-label combinations

- of antiviral agents in hepatitis C virus. *Hepatology*. 2014;59(5):1688–91.
80. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust* [Internet]. National Academies Press; 2011. 266 p. Available from: http://www.amazon.com/Clinical-Practice-Guidelines-Can-Trust/dp/0309164222/ref=sr_1_1?s=books&ie=UTF8&qid=1363610390&sr=1-1&keywords=Clinical+Practice+guidelines+we+can+trust
81. Vandenbroucke JP. Evidence-based medicine and “Médecine d’Observation.” *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1996 Dec [cited 2017 Mar 13];49(12):1335–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435696002958>
82. Shah HM, Chung KC. Archie Cochrane and his vision for evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2009 Sep;124(3):982–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2746659/>
83. Institute of Medicine (US) Committee on Clinical Practice Guidelines; Field MJ, Lohr KN, editors. *Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use*. Washington (DC): National Academies Press (US) [Internet]. 1992. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234503/>
84. Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico [Internet]. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-02. 2009. 1-114 p. Available from: http://portal.guiasalud.es/emanuales/implementacion/documentos/Manual_Implementacion.pdf
85. AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Aasld [Internet]. 2016;1–51. Available from: http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_July_2016_b.pdf
86. Kish MA. Guide to Development of Practice Guidelines. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Mar 15;32(6):851–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/319366>
87. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Mar 14];66(7):719–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312392>
88. RN S, Shekelle P, Overhage J, Slutsky J, Grimshaw J, AM D. Standardized reporting of clinical practice guidelines: A proposal from the conference on guideline standardization. *Ann Intern Med* [Internet]. 2003 Sep 16;139(6):493–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-6-200309160-00013>
89. Laporte JR. Extrapolación de los resultados de ensayos clínicos a la práctica habitual. Principios básicos de investigación clínica. 2001. 61-78 p.
90. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification [Internet]. Vol. 39, *American Journal of Kidney Diseases*. 2002. 1-266 p. Available from: www.kdoqi.org
91. SEN, Pagina web [Internet]. [cited 2016 Feb 2]. Available from: <http://www.senefro.org/modules.php?name=home&lang=ES>
92. AEMPS. Nota Informativa de la AEMPS. Antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C: evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis B y recurrencia de carcinoma hepatocelular. Agencia española de medicamentos. 2016;1–4.
93. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Exviera [Internet]. EMA. 2014. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
94. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica o resumen de las características del producto.

- Harvoni [Internet]. EMA. 2014. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
95. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Viekirax.
 96. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [Internet]. [cited 2017 Jan 10]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
 97. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: results from a Spanish real world cohort. *J Hepatol* [Internet]. 2017; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827817300636>
 98. Flisiak R, Pogorzelska J, Flisiak-Jackiewicz M. Hepatitis C: efficacy and safety in real life. *Liver Int* [Internet]. 2017;37(October 2016):26–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.13293>
 99. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4,365 treatment-naive, genotype 1 hepatitis C-infected patients. *Hepatology*. 2016;64(2):405–14.
 100. Kramer JR, Kanwal F, Richardson P, Mei M, El-Serag HB. Gaps in the achievement of effectiveness of HCV treatment in national VA practice. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2017 Mar 15];56(2):320–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827811005381>
 101. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Mar 15;64(2):301–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.005>
 102. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 Nov [cited 2017 Mar 16];44(9):946–56. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.13790>
 103. Crespo J, Calleja JL, Fernández I, Sacristan B, Ruiz-Antorán B, Ampuero J, et al. Real-world effectiveness and safety of oral combination antiviral therapy for hepatitis C virus genotype 4 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;(March). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28238958>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28238958>
 104. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Mar 16];385(9986):2502–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615601593>
 105. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 4: A Proof of Concept Phase 2a Cohort Study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 Sep 14;15(9):1049–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561573/>
 106. Waked I, Shiha G, Qaqish RB, Esmat G, Yosry A, Hassany M, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Mar 15;1(1):36–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30002-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30002-4)
 107. De-Vries T, Henning R, Hogerzeil H, Fresle D. Guide to Good Prescribing: a practical manual [Internet]. 2000. Available from:

- <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip23e/whozip23e.pdf>
108. Gattarello S, Ramírez S, Almarales JR, Borgatta B, Lagunes L, Encina B, et al. Causes of non-adherence to therapeutic guidelines in severe community-acquired pneumonia. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(1):44–50.
 109. Ancedy Y, Lecoq C, Saint Etienne C, Ivanes F, Angoulvant D, Babuty D, et al. Antithrombotic management in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stent implantation: What is the impact of guideline adherence? *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;203:987–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.090>
 110. Russmann S, Grattagliano I, Portincasa P, Palasciano VOP and G. Ribavirin-Induced Anemia: Mechanisms, Risk Factors and Related Targets for Future Research [Internet]. Vol. 13, *Current Medicinal Chemistry*. 2006. p. 3351–7. Available from: <http://www.eurekaselect.com/node/58087/article>
 111. Mehta RH, Chen AY, Alexander KP, Ohman EM, Roe MT, Peterson ED. Doing the right things and doing them the right way association between hospital guideline adherence, dosing safety, and outcomes among patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2015;131(11):980–7.
 112. Calleja JL, Pascasio JM, Ruiz-Antor??n B, Gea F, B??rcena R, Larrubia JR, et al. Safety and efficacy of triple therapy with peginterferon, ribavirin and boceprevir within an early access programme in Spanish patients with hepatitis C genotype 1 with severe fibrosis: SVRw12 analysis. *Liver Int*. 2015;35(1):90–100.



ANEXOS



ANEXO 1. Listado de Centros y Servicios participantes

1.	Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid Dr. José Luis Calleja Dra. Christie Perelló Dra. Marta Hernandez
2.	Department of Clinical Pharmacology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid Dra. Belén Ruiz-Antorán
3.	Department of Gastroenterology, Complejo Asistencial Universitario León, León Dr. Francisco Jorquera
4.	Department of Gastroenterology, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete Dr. Jose M ^a Moreno
5.	Department of Gastroenterology, Hospital Clínico de Valencia, Valencia Dr. Miguel A. Serra
6.	Department of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, , Zaragoza Dr. Miguel A. Simón
7.	Department of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario Santiago, Santiago de Compostela Dra. Esther Molina
8.	Department of Gastroenterology, Hospital Comarcal Laredo, Laredo Dr. Jose Ramón Salcines
9.	Department of Gastroenterology, Hospital de Montecelo, Pontevedra Dr. Juan Turnes
10.	Department of Gastroenterology, Hospital del Mar, Barcelona Dr. José A. Carrión
11.	Department of Gastroenterology, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real Dra. Alicia Hernández Albuja
12.	Department of Gastroenterology, Hospital Germans Trias I Pujol, Barcelona Dra. Rosa María Morillas
13.	Department of Gastroenterology, Hospital San Agustín, Aviles Dr. Juan de la VEga
14.	Department of Gastroenterology, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres Dr. Miguel Fernández Bermejo

15. Department of Gastroenterology, Hospital San Pedro, Logroño Dra. Begoña Sacristan
16. Department of Gastroenterology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona Dr. Xavier Torras
17. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid Dra. Inmaculada Fernández Dra. Raquel Muñoz
18. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo Dra. Carmen Álvarez Navascues
19. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid Dra. Pilar Sánchez Pobre
20. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de Burgos, Burgos Dr. Federico Sáez Royuela
21. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de Cruces, Bilbao Dr. José Ramón Fernández
22. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián Dr. Juan Arenas
23. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de Toledo, Toledo Dr. Juan José Sánchez Ruano
24. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de Valme, Sevilla Dr. Javier Ampuero
25. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario del Tajo, Madrid Dra. Oreste lo Lacono
26. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid Dr. Conrado Fernández
27. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario General de Valencia, Valencia Dr. Moises Diago
28. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid Dr. Diego Rincón Dr. Rafael Bañares
29. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Josep Trueta, Gerona Dra. Carmen Lopez

30. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario La Fe, Valencia Dr. Martin Prieto
31. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario La Paz., Madrid Dr. Javier García Samaniego
32. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander Dr. Javier Crespo Dr. Joaquin Cabezas Dra. Susana Llerena
33. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid Dr. Francisco Gea Dr. Agustín Albillos
34. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid Dra. Gloria Sanchez Antolin
35. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca Dra. Lucia Bonet
36. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Tarragona, Tarragona Dra. Silvia Montoliu
37. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Vall D´Hebrón, Barcelona Dra. Maria Butti Dr. Jordi Llaneras
38. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga, Spain Dr. Raul Andrade
39. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, , Sevilla Dr. Jose Manuel Pascasio
40. Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen Macarena, ,Sevilla Dra. María Cuaresma
41. Liver Unit, Hospital Clinic, Barcelona Dra. Sabela Lens Dra. Zoe Mariño Dr. Xavier Fons

ANEXO 2. Publicaciones y premios**Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: results from a Spanish real world cohort**

José Luis Calleja, Javier Crespo, Diego Rincón, Belén Ruiz-Antorán, Inmaculada Fernández, Christie Perelló, Francisco Gea, Sabela Lens, Javier García-Samaniego, Begoña Sacristán, María García-Eliz, Susana Llerena, Juan Manuel Pascasio, Juan Turnes, Xavier Torras, Rosa María Morillas, Jordi Llaneras, Miguel A. Serra, Moises Diago, Conrado Fernández Rodríguez, Javier Ampuero, Francisco Jorquera, Miguel A. Simón, Juan Arenas, Carmen Álvarez Navascues, Rafael Bañares, Raquel Muñoz, Agustín Albillos, Zoe Mariño, for the Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group.

PII: S0168-8278(17)30063-6

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.028>

Reference: JHEPAT 6410

To appear in *Journal of Hepatology*

Factor de Impacto: 10,590

Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort

Jose Luis Calleja^{1,*}, Javier Crespo^{2,†}, Diego Rincón³, Belén Ruiz-Antorán⁴, Inmaculada Fernandez⁵, Christie Perelló⁴, Francisco Geo⁶, Sabela Lens⁷, Javier García-Samaniego⁸, Begoña Sacristán⁹, María García-Eliz¹⁰, Susana Llerena¹¹, Juan Manuel Pascasio¹², Juan Turnes¹³, Xavier Torras¹⁴, Rosa María Morillas¹⁵, Jordi Llaneras¹⁶, Miguel A. Serra¹⁷, Moises Diago¹⁸, Conrado Fernández Rodríguez¹⁹, Javier Ampuero²⁰, Francisco Jorquera²¹, Miguel A. Simon²², Juan Arenas²³, Carmen Alvarez Navascues²⁴, Rafael Bañares³, Raquel Muñoz⁵, Agustín Albillos⁶, Zoe Mariño⁷, The Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid and CIBERehd, Madrid, Spain; ²Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, Santander and Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Spain; ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense and CIBERehd, Madrid, Spain; ⁴Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁶Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain; ⁷Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, Spain; ⁸Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid, Spain; ⁹Hospital San Pedro, Logroño, Spain; ¹⁰Hospital Universitario La Fe and CIBERehd, Valencia, Spain; ¹¹Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Cantabria, Spain; ¹²Hospital Universitario Virgen del Rocío and CIBERehd, Seville, Spain; ¹³Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra and IISGS, Spain; ¹⁴Hospital Santa Creu i Sant Pau and CIBERehd, Barcelona, Spain; ¹⁵Hospital Germans Trias i Pujol and CIBERehd, Badalona, Spain; ¹⁶Hospital Universitario Vall D'Hebrón, Barcelona, Spain; ¹⁷Hospital Clínic de Valencia, Valencia, Spain; ¹⁸Hospital Universitario General de Valencia, Valencia, Spain; ¹⁹Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain; ²⁰Hospital Universitario Virgen del Rocío, IBIS and CIBERehd, Spain; ²¹Complejo Asistencial Universitario León, León, IBIOMED and CIBERehd, Spain; ²²Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain; ²³Hospital Universitario Donostia, San Sebastian, Spain; ²⁴Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

Background & Aims: Clinical trials evaluating second-generation direct-acting antiviral agents (DAAs) have shown excellent rates of sustained virologic response (SVR) and good safety profiles in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection. We aimed to investigate the effectiveness and safety of two oral DAA combination regimens, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir (OMV/PTV/r + DSV) and ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF), in a real-world clinical practice.

Methods: Data from HCV genotype 1 patients treated with either OMV/PTV/r + DSV ± ribavirin (RBV) (n = 1567) or LDV/SOF ± RBV (n = 1758) in 35 centers across Spain between April 1, 2015 and

February 28, 2016 were recorded in a large national database. Demographic, clinical and virological data were analyzed. Details of serious adverse events (SAEs) were recorded.

Results: The two cohorts were not matched with respect to baseline characteristics and could not be compared directly. The SVR12 rate was 96.8% with OMV/PTV/r/DSV ± RBV and 95.8% with LDV/SOF ± RBV. No significant differences were observed in SVR according to HCV subgenotype ($p = 0.321$ [OMV/PTV/r + DSV ± RBV] and $p = 0.174$ [LDV/SOF]) or degree of fibrosis (<0.548 [OMV/PTV/r/DSV ± RBV] and $p = 0.085$ [LDV/SOF]). Only baseline albumin level was significantly associated with failure to achieve SVR ($p < 0.05$) on multivariate analysis. Rates of SAEs and SAE-associated treatment discontinuation were 5.4% and 1.7%, in the OMV/PTV/r + DSV subcohort and 5.5% and 1.5% in the LDV/SOF subcohort, respectively. Hepatocellular carcinoma (HCC) recurred in 30% of patients with a complete response to therapy for previous HCC. Incident HCC was reported in 0.93%.

Conclusions: In this large cohort of patients managed in the real-world setting in Spain, OMV/PTV/r + DSV and LDV/SOF achieved high rates of SVR12, comparable to those observed in randomized controlled trials, with similarly good safety profiles.

Keywords: Hepatitis C, Chronic; Genotype 1; Ombitasvir; Paritaprevir; Ritonavir; Dasabuvir; Ledipasvir; Sofosbuvir; Real-world; Antiviral agents; Sustained virologic response; Randomized controlled trials.

Received 14 July 2016; received in revised form 25 January 2017; accepted 29 January 2017

* Corresponding author. Address: Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, C/ Joaquín Rodrigo 2, 28013 Majadahonda, Madrid, Spain.

E-mail address: joseluis.calleja@uam.es (J.L. Calleja).

[†] These authors contributed equally as first co-authors.



ELSEVIER

Journal of Hepatology 2017 vol. xxx | xxx-xxx

Please cite this article in press as: Calleja JL et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. J Hepatol (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.028>

Research Article

Lay summary: In clinical trials, second-generation direct-acting antiviral agents (DAAs) have been shown to cure over 90% of patients chronically infected with the genotype 1 hepatitis C virus and have been better tolerated than previous treatment regimens. However, patients enrolled in clinical trials do not reflect the real patient population encountered in routine practice. The current study, which includes almost 4,000 patients, demonstrates comparable rates of cure with two increasingly used DAA combinations as those observed in the clinical trial environment, confirming that clinical trial findings with DAAs translate into the real-world setting, where patient populations are more diverse and complex.

© 2017 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

An estimated 130–170 million people globally are chronically infected with the hepatitis C virus (HCV), and are at significant risk of liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) [1]. Successful treatment leading to a sustained virologic response (SVR) effectively cures HCV infection, significantly reducing the risk of HCV-related complications, liver transplantation, and death [2,3]. Interferon (IFN)-based therapies were associated with treatment-limiting side effects and resulted in SVR rates of 40–50% in patients with HCV genotype 1 infection [4], the most prevalent genotype worldwide [5].

The advent of direct-acting antiviral agent (DAA) therapy has been widely acknowledged as a revolution in the field of HCV infection. In clinical trials, IFN-free regimens using second-generation DAA combinations yield SVR rates above 90% in genotype 1-infected patients. Ledipasvir and sofosbuvir (LDV/SOF) with or without ribavirin (RBV) resulted in SVR rates of 94–99% in treatment-naïve and treatment-experienced genotype 1-infected patients with and without cirrhosis [6–8], including those co-infected with HIV [9]. Similarly high SVR rates were obtained with the combination of ombitasvir plus paritaprevir and ritonavir (OMV/PTV/r) administered with dasabuvir (DSV) with or without RBV [10–16].

Based on data from these and other trials, both LDV/SOF and OMV/PTV/r + DSV regimens were approved by the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of HCV genotype 1 infection. Both regimens were included in the National Hepatitis C Plan developed by the Spanish Ministry of Health, launched on April 1 2015, which allowed for increased access to DAAs in prioritized patients, including those with significant liver fibrosis (F2–F4).

Clinical trials include highly selected patient populations. Treatment is closely controlled and patients are well-supported. However, this potentially limits the applicability of results to routine clinical practice, where populations are more complex, more heterogeneous and not so tightly controlled. Real-world data are needed to confirm clinical trial findings and to guide treatment decisions. The objective of this study was to investigate the demographics and clinical characteristics and evaluate the clinical effectiveness and safety of OMV/PTV/r + DSV and LDV/SOF in two independent HCV genotype 1 patient cohorts.

Patients and methods

This was a retrospective, non-interventional, national, multicenter study evaluating antiviral treatment of HCV-infected patients in routine clinical practice. Data were collected through a National Registry (HEPA-C) under the auspices of the Spanish Association for the Study of the Liver (AEHH) and the Networked Biomedical Research Centre for the Study of the Liver and Digestive Diseases in Spain (CIBERehd). Informed consent was obtained in writing from all patients in the registry. The study recorded data from all patients chronically infected with HCV genotypes 1a or 1b undergoing treatment with OMV/PTV/r + DSV ± RBV or LDV/SOF ± RBV in 35 Spanish centers between April 1 and February 28, 2016. No other inclusion or exclusion criteria were specified. Patient follow-up ranged from 24 to 36 weeks depending on treatment duration. The study was approved in advance by the Research Ethics Committee of Hospital Universitario Puerta de Hierro of Majadahonda (P118-16; Madrid, Spain).

Treatment

The decision to treat and the choice of treatment, including treatment duration and the use or not of concomitant RBV, was entirely at the discretion of the treating physician. In accordance with the individual Summaries of Product Characteristics (SmPCs) issued by the EMA during the course of the study for each anti-HCV drug, recommended treatment duration and use of RBV was determined by clinical characteristics in individual patients.

Measurements

Demographic, clinical, adverse event and virologic data were collected throughout treatment and the post-treatment follow-up period. HCV RNA levels were determined using either the COBAS® AmpliPrep®/COBAS TaqMan® (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA; lower limit of detection [LLOD] 15 IU/ml) or the m2000SP/m2000RT (Abbott Molecular, Des Moines, IL, USA; LLOD 12 IU/ml) real-time PCR-based assays. Measurements were taken at baseline, weeks 4, 12 and 24 of therapy, and 4 and 12 weeks after treatment completion. Cirrhosis (F4) was defined by transient elastography score >14 kPa, or liver biopsy or clinical evidence of liver decompensation.

Outcomes

Virologic response, defined as undetectable HCV RNA, was assessed at week 4 of treatment (rapid viral response [RVR]), at end of treatment (EOT) and at week 4 (SVR4) and week 12 (SVR12) post-treatment. Virologic failure was defined as detectable HCV RNA at any time during treatment or post-treatment follow-up. Change in renal function was assessed at week 12 post-treatment. Details of all recorded serious adverse events (SAEs) were collected from the time of first drug administration to week 12 after the planned EOT. SAEs were defined as any life-threatening event, an event that led to a hospital admission, prolonged an existing hospital stay or resulted in death, or those that were considered serious based on the judgment of the treating physician. Incident hepatic decompensation was defined as the presence of variceal hemorrhage, ascites, and/or portosystemic (hepatic) encephalopathy. Anemia was defined as a hemoglobin level <10 g/dl.

Statistical methods

Frequencies, numbers and percentages are used for descriptive analysis of categorical variables. Quantitative variables are presented as mean, range and standard deviation (SD). Results were analyzed using the intent-to-treat approach. Efficacy and safety analyses were performed using the χ^2 test, Student's *t* test or the Mann-Whitney *U* test for comparisons between independent groups. The Fisher's exact test was used when frequencies were less than 5%. Wilcoxon signed-rank test or χ^2 test were used for within group comparisons.

Logistic regression models were used to identify predictive factors for no response and adverse events. Multivariate stepwise logistic regression analysis was used to identify any independent baseline factors predictive of no response or development of adverse events. A range of continuous and categorical variables were tested in the model (Table S1). For each tested covariate, a univariate model was estimated. Covariates with *p* <0.05 in likelihood ratio testing in univariate analysis were included in a multivariate model, and selection of independent covariates was based on a backward elimination procedure, retaining covariates with *p* <0.05. Computation for the statistical tests was performed with IBM®

JOURNAL OF HEPATOLOGY

SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics software, version 21 (IBM® Corporation, Somers, NY, USA). Statistical analyses were performed at a significance level of 0.05.

For further details regarding the materials used, please refer to the [CTAT table](#).

Results

The decision to treat and the choice of treatment were entirely at the discretion of the physician. Randomization according to matched baseline characteristics was not possible meaning that effectiveness and safety of the two treatment regimens cannot be compared directly. Results for each treatment sub-cohort are therefore presented separately.

Subcohort of patients treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir ± ribavirin

Patient population

Data from 1,567 patients were included in the analysis. The majority had HCV genotype 1b infection (83.7%) and 45.7% were relapsers or non-responders to previous therapy ([Table 1](#)). Cirrhosis (F4) was present at baseline in 46.7%. The majority of patients with available data were Child-Pugh A (98.6%); mean model for end-stage liver disease (MELD) was 8 (6–34).

Clinical effectiveness

Week 12 follow-up data were available for 1,422 patients, among whom 1,376 (96.8%) achieved SVR12 ([Fig. 1A](#)). There was no significant difference in SVR12 according to HCV sub-genotype ($p = 0.321$) or fibrosis stage ($p = 0.548$) ([Fig. 1B, C; Fig. S1](#)). Rates of SVR12 were similar when data were analyzed by the presence or absence of cirrhosis (93.4–98.7%) and the co-administration or not of RBV (95.7–100%), irrespective of treatment duration ([Table S2](#)).

In patients without cirrhosis with available efficacy data ($n = 749$), the majority (98.4%) had received 12 weeks of treatment, with (30.3%) or without (68.1%) concomitant RBV. In cirrhotic patients with available data ($n = 671$), the majority (75.7%) had received treatment with OMV/PTV/r + DSV + RBV for 12 weeks. All treatment regimens resulted in high rates of SVR12 in both cirrhotic (92.9–100%) and non-cirrhotic (96.1–100%) patients ([Fig. 1D](#)). There was no significant difference in SVR12 between Child-Pugh A and B patients (96.6% vs. 94.1%; respectively; $p > 0.05$). Among 18 patients with Child-Pugh B cirrhosis, 16/17 (93.8%) who received OMV/PTV/r + DSV + RBV for 12 weeks achieved SVR12. The remaining patient received OMV/PTV/r + DSV + RBV for 24 weeks, and also achieved SVR12. In cirrhotic patients with genotype 1b infection ($n = 631$), 553 patients (87.0%) received 12 weeks of treatment with OMV/PTV/r + DSV + RBV and 98 patients OMV/PTV/r + DSV without RBV. There was no significant difference in SVR12 (97.0% vs. 93.0%; respectively; $p > 0.05$). Five patients who did not receive RBV failed to achieve SVR12; all five withdrew from treatment due to an adverse event. No virologic failure was observed in this specific subgroup.

Of those patients with available data, HCV RNA was undetectable at treatment week 4 in 93.1%, at EOT in 98.0%, and 98.0% achieved SVR4 ([Fig. 1A](#)). There was no significant difference in on-treatment or EOT response between non-cirrhotic and cirrhotic patients ($p > 0.05$). In cirrhotic patients, an RVR had an

impact on attainment of SVR. Among 546 patients with RVR, 502 (95.4%) achieved SVR12 compared with 32/36 patients (88.9%) without RVR. Among 87 patients without an RVR, neither treatment duration nor exposure to RBV was associated with a significant difference in SVR12 compared with those in whom a RVR was observed.

Forty-six patients (2.9%) failed to achieve SVR12. Of these, 24 (52.2%) withdrew from treatment due to an adverse event, 18 (39.1%) experienced virologic failure, and treatment was discontinued due to patient request in four patients (8.7%). Of those patients with virologic failure, 13/18 (72.3%) relapsed between post-treatment weeks 4 and 12 and 5/18 (27.7%) experienced on-treatment virologic breakthrough. None of the baseline variables analyzed were associated with the time of virologic failure.

On univariate analysis, treatment-naïve vs. treatment-experienced, lack of virologic response at week 4, baseline MELD score, baseline hemoglobin level, baseline bilirubin level, and baseline albumin (<3.5 g/dl and continuous) were significantly associated with treatment failure ($p < 0.05$) ([Table S3](#)). In multivariate analysis only baseline albumin was an independent predictor of treatment failure ($p = 0.04$).

Renal function

Both baseline and week 12 post-treatment glomerular filtration rate (eGFR) data were available for 659 patients, including 38 (5.8%) with abnormal baseline renal function (defined as eGFR <60 ml/min/1.73 m²). For patients with normal baseline renal function, mean (SD) change in eGFR was -1.6 (12.4) ml/min/1.73 m². Among patients with abnormal baseline renal function, 19 (50%) showed an improvement in eGFR at week 12 post-treatment (mean [SD] change +3.19 [13.1] ml/min/1.73 m²), including seven (18.4%) who showed >10 ml/min/1.73 m² improvement.

Safety and tolerability

A total of 33 patients (2.1%) discontinued treatment earlier than planned; 27 due to an adverse event (1.7%), five at patient request (0.3%), and one due to virologic breakthrough. Five out of the 33 patients with early treatment discontinuation achieved SVR12 (15.2%). Overall, 113 SAEs were reported in 84 patients (5.4%) ([Table 2](#)). The most commonly reported SAE was anemia (1.5%), which occurred only in patients receiving RBV. The majority of SAEs were reported at week 4 (43%) and week 12 (41%) of treatment. Incident hepatic decompensation occurred in eight patients (0.5%); all had cirrhosis at baseline, five with esophageal varices. Three of these patients were Child-Pugh B. Decompensation was associated with a significantly higher elastography value at baseline (46.16 vs. 15.56; $p < 0.001$), a higher MELD score (11 vs. 8; $p < 0.05$), a higher bilirubin level (1.6 vs. 0.89, $p < 0.001$) and a significantly lower baseline albumin level (3.3 vs. 4.2, $p < 0.001$). Eight deaths (0.5%) were reported during treatment or follow-up, three of which were directly related to liver failure ([Table 2](#)).

Age, sex, presence of cirrhosis (F4), baseline elastography values, Child-Pugh score, MELD score, a history of previous antiviral treatment, hemoglobin level, creatinine level, eGFR, bilirubin level, albumin level, platelet levels and international normalized ratio (INR) at baseline were all significantly related to the development of SAEs on univariate analysis (all $p < 0.05$) ([Table S4](#)). Of these, patient age ($p = 0.01$), elastography score ($p = 0.002$) and MELD score ($p = 0.001$) remained significant on multivariate analysis.

Research Article

Table 1. Baseline characteristics of patients treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir ± ribavirin.

Characteristics	N = 1,567
Sex, male, n (%)	842 (53.7)
Age, years, mean (range)	59.5 (21–87)
>65 years, n (%)	525 (33.5)
HCV genotype 1a/1b/1, n (%)	247/1,312/8 (15.8/83.7/0.5)
Baseline HCV RNA, log ₁₀ IU/ml, mean (SD)	6.1 (0.7)
Fibrosis stage, n (%)	
F0–1	185 (11.8)
F2	343 (21.9)
F3	303 (19.4)
F4	732 (46.7)
Missing	4 (0.2)
Transient elastography (FibroScan®), kPa, mean (SD), n = 1388	15.6 (11.2)
>20 kPa, n (%)	322 (23.2)
>25 kPa, n (%)	224 (16.1)
Esophageal varices, n (%)	187 (25.5)
Child-Pugh score, n (%)	n = 1283
A	1265 (98.6)
B	18 (1.4)
C	0
MELD score, mean (range), n = 1439	8 (6–34)
MELD >18, n (%)	32 (2.2)
eGFR (CKD-EPI equation), ml/min/1.73 m ² , mean (SD), n = 1484	86.4 (22.4)
KDIGO CKD stage, n (%) [‡]	
G1 (>90 ml/min/1.73 m ²)	447 (67.8)
G2 (60–89 ml/min/1.73 m ²)	174 (26.4)
G3a (45–59 ml/min/1.73 m ²)	19 (2.9)
G3b (30–44 ml/min/1.73 m ²)	4 (0.6)
G4 (15–29 ml/min/1.73 m ²)	1 (0.2)
G5 (<15 ml/min/1.73 m ²)	14 (2.1)
Creatinine, (mg/dl), mean (SD), n = 1484	0.96 (0.90)
Hemoglobin level, g/dl, mean (SD), n = 1238	14.6 (1.6)
ALT, IU/L, mean (SD), n = 1157	75 (53)
AST, IU/L, mean (SD), n = 1255	83 (61)
Bilirubin, mg/dl, mean (SD), n = 1526	0.89 (0.42)
>2 mg/dl, n (%)	26 (1.7)
Albumin, g/dl, mean (SD), n = 1504	4.2 (0.44)
<3.5 g/dl, n (%)	83 (5.5)
Platelets, /mm ³ , mean (range), n = 937	160,338 (17,000–704,000)
<70,000/mm ³ , n (%)	71 (7.6)
INR, mean (range), n = 1442	1.06 (0.8–3.7)
HCV antiviral treatment history, n (%)	
Naive	797 (50.9)
Non-responders	534 (34.1)
Relapsers	182 (11.6)
Unknown	54 (3.4)
Previous therapy with PPIs, n (%)	n = 249
Yes	49 (19.7)
No	200 (80.3)
Treatment prescribed	
OMV/PTV/r + DSV	683 (43.6)
OMV/PTV/r + DSV + RBV	884 (56.4)
Treatment duration	
12 weeks	1437 (91.7)
24 weeks	130 (8.3)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; DSV, dasabuvir; eGFR, estimated glomerular filtration rate; INR, international normalized ratio; KDIGO, kidney disease: improving global outcomes; MELD, model for end-stage liver disease; OMV, ombitasvir; PPIs, proton pump inhibitors; PTV/r, paritaprevir/ritonavir; RBV, ribavirin; SD, standard deviation.

[†] Not all patients had available data for all parameters.

[‡] Only in patients with cirrhosis (F4, n = 732).

[§] Only in patients with available data (n = 659).

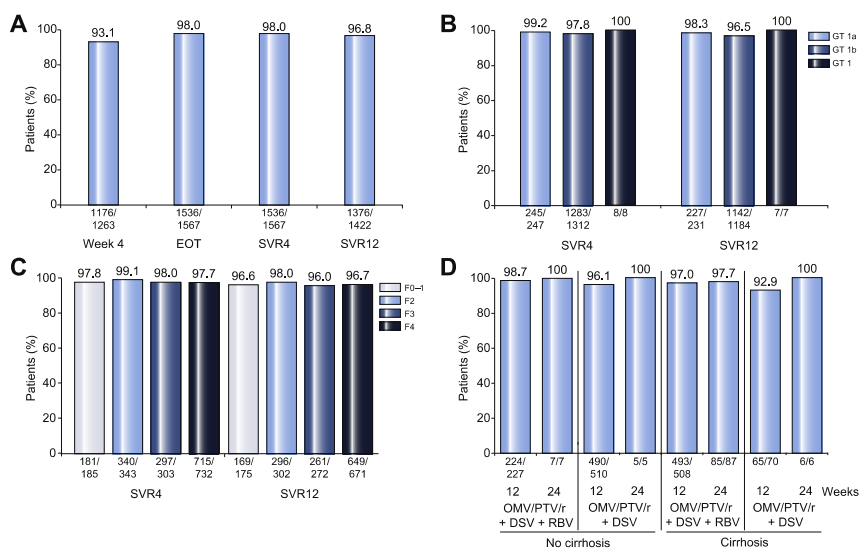


Fig. 1. Rates of virologic response to ombitasvir plus paritaprevir and ritonavir with dasabuvir ± ribavirin. Patients with undetectable viral load, during and post-treatment (A); At post-treatment week 4 and week 12 by sub-genotype (B); At post-treatment week 4 and week 12 by fibrosis stage (C); At post-treatment week 12 according to treatment regimen in patients with and without cirrhosis (D). No significant difference in SVR12 was observed according to HCV subgenotype, fibrosis stage, or treatment regimen in non-cirrhotic or cirrhotic patients (χ^2 test). DSV, dasabuvir; EOT, end of treatment; GT, genotype; OMV, ombitasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; RBV, ribavirin; SVR4/12, sustained virologic response at week 4/12 post-treatment.

Subcohort of patients treated with ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin

Patient population

Data from 1,758 patients were included in the analysis. Around one third of patients were infected with HCV genotype 1a (29.6%), 44.1% of patients had relapsed or were non-responders to previous therapy, and 12.5% of patients had previously received triple therapy (pegylated IFN [PegIFN] + RBV + protease inhibitor [PI]) (Table 3). More than half (57.4%) had cirrhosis (F4) and, of these, 34.2% had esophageal varices. Among 1,215 patients with available data, 1,097 patients (90.3%) were Child-Pugh A and 118 (9.7%) were Child-Pugh B or C. Mean MELD score was 8 (range 6–27).

Clinical effectiveness

Week 12 follow-up data were available for 1,745 patients (99.3%). Of these 1,672 (95.8%) achieved SVR12 (Fig. 2A). There was no significant difference in SVR12 according to HCV subgenotype ($p = 0.174$) or fibrosis stage ($p = 0.085$) (Fig. 2B, C; Fig. S2). Similar rates of SVR12 were obtained when data were analyzed by the presence of cirrhosis (93.7–98.1%) and co-administration of RBV (92.4–100%), irrespective of treatment duration (Table S5). In patients who had previously received triple therapy, SVR12 was 97.4%.

In non-cirrhotic patients with available data ($n = 720$), the majority received 12 weeks of treatment with LDV/SOF alone (65.6%) or with RBV (18.1%). All treatment regimens resulted in high rates of SVR12 (93.3–100%) (Fig. 2D). In cirrhotic patients with available data ($n = 951$), the majority (56.9%) received treatment with LDV/SOF + RBV for 12 weeks. High rates of SVR12 were observed for cirrhotic patients across all treatment regimens (91.7–96.3%), with the exception of patients treated for 8 weeks with LDV/SOF (78.6%; $p < 0.05$) (Fig. 2D). There was no significant difference in SVR12 between Child-Pugh A and B patients (96.0% vs. 92.4%; respectively; $p > 0.05$). Of the 118 patients with Child-Pugh B or C cirrhosis, 71 were treated with LDV/SOF + RBV for 12 weeks, 12 with LDV/SOF + RBV for 24 weeks, and 35 with LDV/SOF alone for 24 weeks, with no significant differences in SVR12 rates across the groups (94.4%, 83.3% and 91.4%, respectively; $p = 0.433$).

Overall, 305 patients (17.3%) were considered to be eligible for treatment with LDV/SOF for 8 weeks (treatment-naïve, no cirrhosis, baseline HCV RNA $< 6,000,000$ IU/ml). Of these, only 70 received this regimen; 222 were treated for 12 weeks, and 13 for 24 weeks, achieving SVR12 rates of 95.7%, 98.2% and 92.3%, respectively ($p =$ non-significant). Moreover, 25 additional patients were treated with LDV/SOF for 8 weeks, despite not fulfilling eligibility criteria (including 14 patients with cirrhosis,

Research Article

Table 2. Serious adverse events occurring during treatment or follow-up in ≥ 1 patient treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir \pm ribavirin.

Patients, n (%)	N = 1,567
(% patients with at least one event)/total patients	
Any serious adverse event	84 (5.4)
Adverse event leading to treatment discontinuation	27 (1.7)
Serious adverse events	
Anemia	24 (1.53)
Infection	8 (0.51)
Fatigue	3 (0.19)
Cardiovascular disease	6 (0.38)
Psychiatric disorders	3 (0.19)
Metabolic alteration	5 (0.32)
Neurologic disorders	0
Cutaneous disorders	11 (0.70)
Gastrointestinal disease	3 (0.19)
Renal failure	4 (0.26)
Neoplasia (not liver related)	3 (0.19)
Hepatic decompensation	8 (0.51)
Variceal bleeding	3 (0.19)
Hepatic encephalopathy	2 (0.13)
Ascites	3 (0.19)
Acute liver failure	1 (0.06)
Deaths	
Non-liver-related deaths	
Severe cranioencephalic trauma	1 (0.06)
Hip fracture complications	1 (0.06)
Lung cancer	1 (0.06)
Acute leukemia	1 (0.06)
Acute pulmonary edema	1 (0.06)
Deaths directly related to liver failure	
Ascites	1 (0.06)
Acute liver failure	1 (0.06)
Lactic acidosis	1 (0.06)

nine previous non-responders, and four with baseline HCV RNA $>6,000,000$ IU/ml). SVR12 data were available for 24 of these patients of whom four failed to achieve SVR12, three following early withdrawal due to an adverse event and one on request (overall SVR12 83.3% vs. eligible patients 95.7%; $p < 0.05$). No virologic breakthrough was observed.

In all patients with available virologic data, 81.9% had undetectable viral load at week 4, and 98.4% and 96.2% had a virologic response at EOT and at week 4 post-treatment, respectively (Fig. 2A). Response rates at week 4 of treatment were significantly lower in cirrhotic patients compared with those without cirrhosis (78.4% vs. 86.4%, respectively; $p < 0.001$, odds ratio [OR]: 1.74, 95% confidence interval [CI]: 1.335–2.277). However, there was no significant difference in EOT response, or in SVR4 or SVR12 ($p > 0.05$). In cirrhotic patients, RVR did not have a significant impact on SVR12. Among 739 patients with RVR, 710 (96.1%) achieved SVR12 compared with 192/204 patients (94.1%) without RVR. Among 300 patients without an RVR, neither treatment duration nor exposure to RBV was associated with a significant difference in SVR12 compared with those in whom a RVR was observed.

Seventy-three patients (4.2%) failed to achieve SVR12 (4.2%). Of these, 22 (30.1%) withdrew from treatment due to an adverse event, 36 (49.3%) experienced virologic failure, five (6.8%) requested early treatment discontinuation and 11 (15.1%) were

lost to follow-up. Of the 36 patients with virologic failure, 25 (69.4%) relapsed between EOT and post-treatment week 4, five (13.9%) between post-treatment weeks 4 and 12, and six (16.7%) experienced virologic breakthrough. None of the baseline variable analyzed were associated with the time of virologic failure. On univariate analysis, a high baseline elastography value (>25 kPa), presence of cirrhosis (F4), bilirubin level and low albumin level (<3.5 g/dl) were significantly associated with treatment failure (Table S6). However, only baseline albumin levels remained significant in multivariate analysis ($p < 0.001$).

Renal function

Both baseline and week 12 post-treatment eGFR data were available for 713 patients, including 36 (5.0%) with abnormal baseline renal function. For patients with normal baseline renal function, mean (SD) change in eGFR was -1.3 (11.3) ml/min/1.73 m². Of the 36 patients with abnormal baseline renal function, 22/36 (61.1%) showed an improvement in eGFR at week 12 post-treatment (mean [SD] change $+10.1$ [19.6] ml/min/1.73 m²), including 13 (36.1%) who showed >10 ml/min/1.73 m² improvement.

Safety and tolerability

A total of 37 patients (2.1%) discontinued treatment early, 26 due to an adverse event (1.5%), four due to on-treatment virologic breakthrough, and seven on patient request. Eight of the 37 with early discontinuation achieved SVR12 (21.6%). Overall, 115 SAEs were reported in 97 patients (5.5%) (Table 4). The most commonly reported SAE was anemia, which predominantly developed in patients receiving RBV (91% of cases). The majority of SAEs were reported at week 4 (47%) and week 12 (35%) of treatment. Incident hepatic decompensation occurred in 16 patients (0.9%); all patients had cirrhosis at baseline, ten with esophageal varices. Decompensation was associated with a significantly higher baseline elastography (37.2 vs. 16.8; $p < 0.001$), MELD score (11 vs. 8; $p < 0.001$) and bilirubin level (1.7 vs. 0.98, $p < 0.001$) and with a significantly lower albumin level at baseline (3.0 vs. 4.1, $p < 0.001$). Eight deaths (0.5%) during treatment or follow-up were recorded, three of which were directly related to liver failure (Table 4).

On univariate analysis, patient age, presence of cirrhosis (F4), elastography score, MELD score, treatment with RBV, longer treatment duration, baseline HCV RNA level, aspartate aminotransferase level, hemoglobin level, bilirubin level, albumin level, platelet levels and presence of esophageal varices in patients with cirrhosis were significantly related to SAEs (all $p < 0.05$) (Table S7). Of these, only MELD score ($p = 0.008$) and albumin level ($p < 0.001$) remained significant on multivariate analysis.

Additional analyses

There were significant differences in baseline characteristics between the two treatment subcohorts. The LDV/SOF subcohort included significantly more patients with genotype 1a infection (15.8% vs. 29.6%), severe liver disease (cirrhosis [F4], 46.7% vs. 57.4%; esophageal varices, 25.5% vs. 34.2% of F4 patients; Child-Pugh B, 1.1% vs. 6.7%, respectively), bilirubin levels >2 mg/dl (1.7% vs. 6.3%, respectively), and albumin levels <3.5 g/dl (5.3% vs. 12.5%, respectively) compared with the OMTV/PTV/r + DSV subcohort ($p < 0.001$ for all comparisons).

The objective of our study was not to compare the efficacy of the two treatment regimens. However, a retrospective

Table 3. Baseline characteristics of patients treated with ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin.

Patient characteristics	N = 1,758
Sex, male, n (%)	979 (55.7)
Age, years, mean (range)	59.5 (18–90)
>65 years, n (%)	556 (31.6)
HCV genotype 1a/1b/1, n (%)	521/1167/70 (29.6/66.4/4.0)
Baseline HCV RNA, log ₁₀ IU/ml, mean (SD), n = 1747	6.1 (0.7)
Fibrosis stage, n (%)	
F0–1	110 (6.3)
F2	299 (17.0)
F3	311 (17.7)
F4	1,009 (57.4)
Missing	29 (1.6)
Transient elastography (FibroScan [®]), kPa, mean (SD), n = 1265	16.9 (12.1)
>20 kPa, n (%)	348 (27.5)
>25 kPa, n (%)	235 (18.6)
Esophageal varices n (%) [†]	345 (34.2)
Child–Pugh Score, n (%) [‡] , n = 1215	
A	1097 (90.3)
B	118 (9.7)
C	0
MELD, mean (range), n = 1230	8 (6–27)
MELD >18, n (%)	21 (1.7)
eGFR, (CKD-EPI equation), ml/min/1.73 m ² , mean (SD), n = 1289	88.5 (19.9)
KDIGO CKD Stage, n (%)	
G1 (>90 ml/min/1.73 m ²)	458 (64.2)
G2 (60–89 ml/min/1.73 m ²)	219 (30.7)
G3a (45–59 ml/min/1.73 m ²)	23 (3.2)
G3b (30–44 ml/min/1.73 m ²)	12 (1.7)
G4 (15–29 ml/min/1.73 m ²)	1 (0.1)
G5 (<15 ml/min/1.73 m ²)	0
Creatinine, (mg/dl), mean (SD), n = 1290	0.84 (0.23)
Hemoglobin level, g/dl, mean (SD), n = 1661	14.4 (1.8)
ALT (IU/L), mean (SD), n = 1661	78 (58)
AST (IU/L), mean (SD), n = 1623	73 (53)
Bilirubin (mg/dl), mean (SD), n = 1742	0.99 (0.66)
>2 mg/dl, n (%)	110 (6.3)
Albumin (g/dl), mean (SD), n = 1721	4.0 (0.53)
<3.5 g/dl, n (%)	219 (12.7)
Platelets, /mm ³ , mean (range), n = 999	151,664 (10,100–740,000)
≤70,000/mm ³ , n (%)	124 (12.4)
INR, mean (range), n = 1233	1.12 (0.6–5.3)
HCV antiviral treatment history	
Naïve, n (%)	835 (47.5)
Non-responders, n (%)	522 (29.7)
Relapsers, n (%)	253 (14.4)
Missing	148 (8.4)
Previous triple therapy (PegIFN + RBV + PI), n (%)	219 (12.5)
Previous therapy with PPIs, n (%) [‡] , n = 819	
Yes	247 (30.1)
No	572 (69.9)
Treatment prescribed	
LDV/SOF	869 (49.4)
LDV/SOF + RBV	889 (50.6)
Treatment duration	
8 weeks	95 (5.4)
12 weeks	1329 (75.6)
24 weeks	334 (19.0)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; INR, international normalized ratio; KDIGO, kidney disease: improving global outcomes; LDV/SOF, ledipasvir/sofosbuvir; MELD, model for end-stage liver disease; PI, protease inhibitor; PPIs, proton pump inhibitors; SD, standard deviation.

[†] Not all patients had available data for all parameters.

[‡] Only in patients with cirrhosis (F4, n = 1,009).

[‡] Only in patients with available data (n = 713).

Research Article

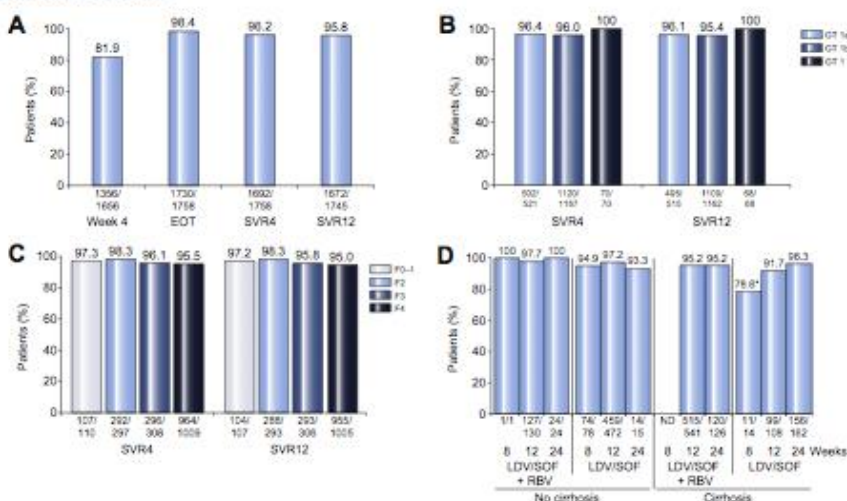


Fig. 2. Rates of virologic response to ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin. Patients with undetectable viral load, during and post-treatment (A); At post-treatment week 4 and week 12 by sub-genotype (B); At post-treatment weeks 4 and week 12 by fibrosis stage (C); At post-treatment weeks 12 according to treatment regimen in patients with and without cirrhosis (D). No significant difference in SVR12 was observed according to HCV sub-genotype, fibrosis stage or treatment regimen in non-cirrhotic patients (χ^2 test). SVR12 rates were significantly lower among cirrhotic patients receiving 8 weeks of therapy with LDV/SOF ($p < 0.05$; χ^2 test). EOT, end of treatment; GT, genotype; LDV/SOF, ledipasvir/sofosbuvir; ND, no data; RBV, ribavirin; SVR4/12, sustained virologic response at week 4/12 post-treatment.

sub-analysis was performed on a matched subgroup of patients who were non-cirrhotic, had a baseline albumin level >3.5 g/dl and who achieved an RVR (OMV/PTV/r + DSV, $n = 693$; LDV/SOF, $n = 814$). In this subgroup of patients there was no difference in rates of SVR12, which was achieved in 97.3% of patients treated with OMV/PTV/r + DSV and 97.9% of patients treated with LDV/SOF (OR 1.30; 95% CI, 0.638–2.661; $p = 0.466$). In addition, no significant difference was found between treatment groups with respect to time of virologic failure.

Recent studies have indicated that a major predictive factor of incident decompensation is a previous history of decompensation [17]. In our combined cohort, 14 out of 2,362 patients without prior decompensation at baseline experienced incident decompensation (0.6%) compared with 7/136 (5.1%) with a previous history of decompensation (OR, 9.1; 95% CI, 3.61–22.93; $p < 0.001$).

Although evaluation of HCC was not an objective of this study, recent conflicting reports around the potential association of HCC with DAA-based therapy [18–20] prompted us to evaluate HCC recurrence and incidence in our combined cohort based on a review of patient records. Seventy patients had a prior diagnosis of HCC and had experienced a complete response prior to initiation of DAA therapy. Among these 70 patients HCC recurred in 21 (30%) within 12 months of starting DAA therapy (Table S8). Two patients subsequently died. Incident HCC was confirmed in 30/3,233 patients without a prior diagnosis within 18 months of starting DAA therapy. HCC was more common in patients with cirrhosis ($p < 0.001$) but was not related to achievement of SVR ($p = 0.400$). At 14 months of follow-up post HCC diagnosis, four

incident patients had died as a result of tumor progression, three as a result of liver failure and one from other causes. These observations should be interpreted with caution due to the absence of a specific surveillance protocol being adopted to follow patients in our cohorts.

Discussion

Ours is one of the largest real-world studies in patients treated with the second-generation DAAs OMV/PTV/r + DSV or LDV/SOF. Such studies are critical, since effectiveness and safety are often lower than in clinical trials. In particular, safety concerns have been raised in cirrhotic patients [21,22]. Lower SVR rates have also been reported in early real-world studies of combination therapy including second-generation DAAs [23,24].

In the current study, both OMV/PTV/r + DSV and LDV/SOF resulted in high rates of SVR12, similar to those achieved in clinical trials, despite the inclusion of a high proportion of patients with cirrhosis and prior treatment failure. The SVR rates in our study were somewhat higher than those reported in a recent US study of 4,365 genotype 1 treatment-naïve veterans treated with LDV/SOF + RBV [25]. This is likely to be related to differences in baseline characteristics: the US cohort included a high proportion of African-American patients, in whom SVR rates were significantly lower than in Caucasian patients (89.8% vs. 92.8%; $p = 0.003$) [25]. The higher response in our study may also reflect differences in patient management. In Spain, HCV patients are

Table 4. Serious adverse events occurring during treatment or follow-up in ≥ 1 patient treated with ledipasvir/sofosbuvir \pm ribavirin.

Patients, n (%)	N = 1,758
Any serious adverse events	97 (5.5)
Adverse event leading to treatment discontinuation	26 (1.5)
Serious adverse events	
Anemia	23 (1.31)
Infection	15 (0.85)
Fatigue	9 (0.51)
Cardiovascular disease	6 (0.34)
Psychiatric disorders	7 (0.40)
Metabolic alteration	2 (0.11)
Neurologic disorders	3 (0.17)
Cutaneous disorders	1 (0.06)
Gastrointestinal disease	3 (0.17)
Renal failure	3 (0.17)
Neoplasia (not liver-related)	5 (0.28)
Hepatic decompensation	16 (0.91)
Variceal bleeding	7 (0.40)
Hepatic encephalopathy	5 (0.28)
Ascites	4 (0.23)
Acute liver failure	3 (0.17)
Hepatocellular carcinoma	7 (0.40)
Deaths	8 (0.5)
Non-liver-related deaths	
Non-specific	3 (0.17)
Cardiac arrhythmia	1 (0.06)
Infection	1 (0.06)
Deaths directly related to liver failure	
Variceal bleeding	1 (0.06)
Acute liver failure	1 (0.06)
Hepatocellular carcinoma	1 (0.06)

managed by experienced clinicians in referral centers rather than in community-based practice, which may result in greater treatment adherence and consequently higher response rates [25,26].

The week 4 response with LDV/SOF in our study was lower than reported in clinical trials [6–8]. However, only up to 20% of patients in these studies were cirrhotic compared with almost 60% in our LDV/SOF cohort. Although the presence of cirrhosis had no impact on SVR12 in clinical trials, on-treatment data are not available to evaluate the effect of cirrhosis on early responses. In our study, patients with cirrhosis treated with LDV/SOF showed significantly lower on-treatment week 4 responses, compared with patients without cirrhosis. This was not the case in patients treated with OMV/PTV/r + DSV, possibly due to a higher proportion of patients with less advanced disease. Lower rates of week 4 response to LDV/SOF have been reported in other studies in advanced liver disease (83% in Child-Pugh B patients) [27]. Lack of response at week 4 was found to be related to significantly lower rates of SVR in the real-world study by Backus *et al.* [25]. However, lack of response at week 4 was not predictive of failure to achieve SVR in our cohort. In addition, despite a lower initial on-treatment response, the EOT and SVR12 rates in our patients treated with LDV/SOF were similar to those reported in pivotal clinical trials, and not significantly lower in cirrhotic patients. The exception to this was SVR12 following 8 weeks of LDV/SOF in 14 cirrhotic patients, a regimen which is not recommended in the product label. However, it is important to mention that failure to achieve SVR12 in these patients was mostly associated with treatment withdrawal and not with virologic failure.

Treatment for 8 vs. 12 weeks was associated with a significantly lower rate of SVR in the recent study by Backus and colleagues, including those who were eligible for this regimen according to treatment recommendations. However, although significant, the numerical difference in SVR rates was small (93.2% vs. 96.6%, respectively; $p = 0.001$). In the current study, patients who were eligible and treated with LDV/SOF for 8 weeks achieved an SVR12 rate of 95.7%, although they accounted for only 23% of those eligible for this regimen. Similarly, a substantial proportion of patients in the US Veteran study who would have been eligible for this regimen received 12 weeks instead [25], suggesting some reluctance to use the shorter regimen. However, data from our study should encourage confidence in this regimen in appropriate patients.

In patients with cirrhosis and a genotype 1b infection, treatment with OMV/PTV/r + DSV + RBV is recommended for 12 weeks [28], and was the most common regimen in our study. However, 98 patients with cirrhosis and a genotype 1b infection were treated with OMV/PTV/r + DSV without RBV for 12 weeks; of these, 93% achieved SVR12, a rate not significantly different to those receiving RBV (97%). These findings support data from the recently published TURQUOISE-III study (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02219503) which showed an SVR in 100% with OMV/PTV/r + DSV without RBV for 12 weeks in 60 similar patients [16]. Taken together, these data confirm the effectiveness of OMV/PTV/r + DSV without RBV in cirrhotic patients with genotype 1b infection.

Overall in our cohort cirrhotic and non-cirrhotic patients achieved similarly high rates of SVR12 as did Child-Pugh A and B patients. Neither Child-Pugh B nor the presence of portal hypertension (esophageal varices) was associated with failure to achieve SVR. These results are particularly encouraging given the favorable safety profile in cirrhotic patients discussed below.

Rates of virologic failure were low, and similar to those reported in clinical trials. Resistance testing is not routinely performed in Spain and therefore data on the presence of resistance mutations at relapse to any of the DAAs used are not available. Relapse seemed to occur later in the OMV/PTV/r + DSV sub-cohort. Time of relapse is not available in phase 3 trials of OMV/PTV/r + DSV. However, in the phase 2b AVIATOR study (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01464827) with OMV/PTV/r + DSV all relapses occurred before post-treatment week 4 [29]. The reason for, and relevance of, the later relapses with OMV/PTV/r + DSV seen in our cohort are unclear and long-term follow-up would be required to evaluate this. With LDV/SOF, the majority of patients who relapsed in the phase 3 ION-2 study did so between EOT and week 4 post-treatment [7], as in our cohort. In a recent analysis of 159 patients treated in National Institutes of Health studies followed for a period ranging from 1 to 116 weeks after achieving SVR12 with LDV/SOF, all patients maintained a virologic response with no evidence of late relapse [30].

It is important to reiterate that this study does not allow direct comparisons to be made between the two treatment regimens. Overall, the LDV/SOF sub-cohort included a significantly higher proportion of patients with traditionally harder to treat characteristics, such as genotype 1a infection and more advanced liver disease. This indicates differences in prescribing tendency for the two regimens. LDV/SOF may be perceived to be a more appropriate choice in patients with more advanced liver disease, as it is indicated in patients with decompensated cirrhosis, a

Research Article

population in which OMV/PTV/r + DSV is contraindicated. Seventy-two percent of patients received treatment in line with guidance from the European Association for the Study of the Liver, with most deviations from this being related to the administration of RBV. Non-adherence to this guidance was not associated with any significant difference in SVR [4].

Safety and tolerability, including renal safety, with both regimens was good. However, despite the real-world nature of our cohort, few patients with markedly impaired renal function were included, thus precluding firm conclusions. Overall, reported rates of SAEs (5.5%) were only slightly higher or similar to those reported in the pivotal clinical trials (up to 5.5% for OMV/PTV/r + DSV and up to 3.8% for LDV/SOF) [6–15] although the rate of SAEs in cirrhotic patients was slightly higher in both subcohorts (OMV/PTV/r + DSV 8.1%; LDV/SOF 8.3%) than in clinical trials (5.5% with OMV/PTV/r + DSV; [12] 3.0% for LDV/SOF [31]). Liver-related SAEs were rare (<1.5%) and decompensation rates were low (<1%). Decompensation and liver failure have been reported in cirrhotic patients treated with OMV/PTV/r + DSV, which led to its contraindication in Child-Pugh B as well as Child-Pugh C patients in Spain [32] and recommendations for additional monitoring [33]. In the current study, only eight out of 732 patients with cirrhosis (0.5%) who were treated with OMV/PTV/r + DSV experienced decompensation. Although not significantly different, this rate was lower than observed with LDV/SOF (0.9%). Overall, the probability of incident decompensation was significantly higher in patients with a history of decompensation than in those without, which is consistent with recently published data [17]. Factors associated with poorer safety on univariate analysis were similar with both treatments and, as expected, were generally related to more advanced liver disease and dysfunction. As the primary baseline predictors of SVR12 by univariate analysis were also related to liver function, these data support treating patients earlier during disease. *Post hoc* analyses of recurrence and incidence of HCC in our combined cohort agreed with previous studies [18–20], but must be interpreted with caution given the lack of a routine surveillance monitoring protocol.

This study has the usual limitations related to its observational, real-world design and to electronic data collection, including potential physician prescribing bias, incomplete patient records, local practice discrepancies, and data entry errors. Nevertheless, the large number of patients included gives an important insight into the effectiveness and safety of two increasingly used treatment regimens in the diverse patient population managed in routine practice.

In summary, both OMV/PTV/r + DSV and LDV/SOF yielded similar or higher rates of SVR12 in the real-world setting compared with randomized clinical trials, with similarly good safety profiles. It is the authors' collective opinion that these results provide definitive evidence of the effectiveness of these regimens in the management of patients with chronic HCV genotype 1 infection in routine practice.

Financial support

HEPA-C is a national database owned by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Networked Biomedical Research Centre for the Study of the Liver and Digestive Diseases in Spain (CIBERehd). It receives financial support from Gilead,

AbbVie, MSD and BMS. This study received support from the Spanish Health Ministry (Plan Estratégico Nacional contra la hepatitis C).

Conflict of interest

The following authors declare personal fees and/or grant support: Moises Diago (AbbVie, BMS, Gilead, MSD and Roche); Jose Luis Calleja, Javier Crespo, Inmaculada Fernández, Rosa Maria Morillas, Juan Manuel Pascasio and Juan Turnes (AbbVie, BMS, Gilead, Janssen and MSD); Agustin Albillos (AbbVie, Gilead, Janssen and MSD); Juan Arenas and Francisco Gea (AbbVie, BMS, Gilead and MSD); Zoe Mariño, Javier García-Samaniego and Miguel A Serra (AbbVie, BMS, Gilead and Janssen); Francisco Jorquera and Xavier Torras (AbbVie, Gilead and MSD); Rafael Bañares and Carmen Alvarez Navascues (AbbVie, BMS and Gilead); Sabela Lens (AbbVie, Gilead and Janssen); Conrado Fernández Rodríguez (AbbVie and Gilead); Miguel A Simon (Gilead, Janssen and MSD); Javier Ampuero, María García-Eliz, Jordi Llaneras, Susana Llerena, Raquel Muñoz, Christie Perelló, Diego Rincón, Belén Ruiz-Antorán, Begoña Sacristán have no conflict of interest to disclose.

Please refer to the accompanying ICMJE disclosure forms for further details.

Authors' contributions

JLC, JC, BRA and CP contributed to the study concept and design. All authors contributed to the acquisition of data. JLC, JC and BRA contributed to the analysis and interpretation of data. JLC, JC and BRA drafted the manuscript. All authors contributed to the critical revision of the manuscript for important intellectual content. JLC, JC and BRA contributed to the statistical analysis. JLC and JC contributed to administrative, technical, or material support, and study supervision. All authors approved the final manuscript prior to submission.

Acknowledgments

Medical writing assistance was provided by Connect2 CME Ltd, Tunbridge Wells, Kent, UK, supported by a grant from the Spanish Association for the Study of Liver.

Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group

Juan Jose Sánchez-Ruano (Hospital Universitario de Toledo, Toledo); Juan de la Vega (Hospital Universitario de Avilés, Asturias); Raul Andrade (Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga y CIBERehd Madrid.); Lucia Bonet (Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca); Esther Molina (Hospital Clínico Universitario Santiago, Santiago de Compostela); Federico Sáez Royuela (Hospital Universitario de Burgos, Burgos); José Ramón Fernández (Hospital Universitario de Cruces, Bilbao); Gloria Sánchez Antolín (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid); Jose Ramon Salcines (Hospital Comarcal Laredo, Laredo); Jose Maria Moreno (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete); Miguel Fernández Bermejo (Hospital San

JOURNAL OF HEPATOLOGY

Pedro de Alcántara, Caceres); Alicia Hernández-Albujar (Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real); Jose A Carrion (Hospital del Mar, Barcelona); Oreste Lo Iacono (Hospital Universitario del Tajo, Madrid); Silvia Montoliu (Hospital Universitario Tarragona, Tarragona); Pilar Sánchez Pobre (Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid); Maria Cuaresma (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla); Carmen López (Hospital Universitario Josep Trueta, Gerona).

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.028>.

References

Author names in bold designate shared co-first authorship

- World Health Organization. Hepatitis C Fact sheet N°164. Updated July 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Accessed April 2016.
- Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:509–516.
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
- European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199–236.
- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015;61:77–87.
- Aldhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.
- Aldhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–1888.
- Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705–713.
- Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604–1614.
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594–1603.
- Poordad F, Hézode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–1982.
- Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA* 2015;313:1223–1231.
- Andreone P, Colombo MG, Enejsa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147:359–365.
- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983–1992.
- Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* 2016;64:301–307.
- Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Szczewska M, Jaroszewicz J, Zarebska-Michaluk D, Nazzari K, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:946–956.
- Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarraiegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719–726.
- Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727–733.
- Romano A, Capra F, Piovesan S, Chemello L, Cavalletto L, Anastassopoulos G, et al. Incidence and pattern of “de novo” hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with oral DAAs. *Hepatology* 2016;64:10A.
- 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;62:286–293.
- 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;147:132–142.
- Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Effectiveness of sofosbuvir-based regimens in genotype 1 and 2 hepatitis C virus infection in 4026 U.S. Veterans. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:559–573.
- Steinebrunner N, Sprinzl MF, Zimmermann T, Wörms MA, Zimmerer T, Galle PR, et al. Early virological response may predict treatment response in sofosbuvir-based combination therapy of chronic hepatitis c in a multi-center “real-life” cohort. *BMC Gastroenterol* 2015;15:97.
- Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4365 treatment-naïve genotype 1 hepatitis C infected patients. *Hepatology* 2016;64:405–414.
- Kramer JR, Kanwal F, Richardson P, Mei M, El-Serag HB. Gaps in the achievement of effectiveness of HCV treatment in national VA practice. *J Hepatol* 2012;56:320–325.
- Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
- Viekirax Summary of Product Information. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf. Accessed April 2016.
- Poordad F, Agarwal K, Younes Z, Cohen D, Xie W, Podsadecki T. Low relapse rate leads to high concordance of sustained virologic response (SVR) at 12 weeks with SVR at 24 weeks after treatment with ABT-450/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir plus ribavirin in subjects with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in the AVIATOR study. *Clin Infect Dis* 2015;60:608–610.
- Thomas AM, Kattakuzhy S, Jones S, Kohli A, Wilson E, Price A, et al. SVR durability: HCV patients treated with IFN-free DAA regimens. In: Poster presented at the 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, February 23–24, 2015. Abstract 653.
- Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015;62:79–86.
- AEMPS. Riesgo de descompensación e insuficiencia hepática tras la administración de Viekirax®. Published December 23 2015. Available at: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/usoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_13-insuficiencia-hepatica-viekirax.pdf. Accessed May 2016.
- Food and drug administration. Hepatitis C Treatments Viekira Pak and Technivie: Drug Safety Communication - Risk of Serious Liver Injury. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm468757.htm>. Accessed May 2016.

Real-world effectiveness and safety of oral combination antiviral therapy for hepatitis C virusgenotype 4 infection.

Crespo J, Calleja JL, Fernández I, Sacristan B, Ruiz-Antorán B, Ampuero J, Hernández-Conde M, García-Samaniego J, Gea F, Buti M, Cabezas J, Lens S, Morillas RM, Salcines JR, Pascasio JM, Turnes J, Sáez-Royuela F, Arenas J, Rincón D, Prieto M, Jorquera F, Sanchez Ruano JJ, Navascués CA, Molina E, Moya AG, Moreno-Planas JM; Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group.

PII: S1542-3565(17)30200-8.

DOI: 10.1016/j.cgh.2017.02.020. [Epub ahead of print]

To appear in [Clin Gastroenterol Hepatol](#). 2017 Feb 23.

Factor de Impacto: 7,580

BRIEF COMMUNICATION

Real-World Effectiveness and Safety of Oral Combination Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection

Javier Crespo,^{*,a} Jose Luis Calleja,^{†,a} Inmaculada Fernández,[§] Begoña Sacristan,^{||} Belén Ruiz-Antorán,[¶] Javier Ampuero,[#] Marta Hernández-Conde,[‡] Javier García-Samaniego,^{**} Francisco Gea,^{††} Maria Buti,^{§§} Joaquin Cabezas,[‡] Sabela Lens,^{||||} Rosa María Morillas,^{¶¶} Jose Ramon Salcines,^{##} Juan Manuel Pascasio,^{***} Juan Turnes,^{†††} Federico Sáez-Royuela,^{§§§} Juan Arenas,^{|||||} Diego Rincón,^{¶¶¶} Martín Prieto,^{###} Francisco Jorquera,^{****} Juan Jose Sanchez Ruano,^{††††} Carmen A. Navascués,^{§§§§} Esther Molina,^{||||||} Adolfo Gallego Moya,^{¶¶¶¶} and José María Moreno-Planas^{#####} for the Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group^c

^{*}Gastroenterology and Hepatology Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, IDIVAL, Universidad de Cantabria, Santander; [†]Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autonoma de Madrid and CIBERehd, Madrid; [‡]Department of Gastroenterology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; [§]Department of Gastroenterology, Hospital San Pedro, Logroño; [¶]Department of Clinical Pharmacology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; ^{||}Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, IBIS and CIBERehd, Sevilla; ^{**}Liver Unit, Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid; ^{††}Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Ramon y Cajal and CIBERehd, Madrid; ^{§§}Liver Unit, Hospital Universitario Vall D'Hebrón and CIBERehd, Barcelona; ^{||||}Liver Unit, Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona; ^{¶¶}Hospital Germans Trias i Pujol and CIBERehd, Badalona; ^{##}Department of Gastroenterology, Hospital Comarcal Laredo, Laredo; ^{***}Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ^{†††}Department of Gastroenterology, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra and IISGS, Pontevedra; ^{§§§}Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de Burgos, Burgos; ^{|||||}Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Donostia, San Sebastian; ^{¶¶¶}Department of Gastroenterology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón and CIBERehd, Madrid; ^{###}Servicio de Medicina Digestiva, Unidad de Hepatología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe and CIBERehd, Valencia; ^{****}Department of Gastroenterology, Complejo Asistencial Universitario León, León; ^{††††}Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de Toledo, Toledo; ^{§§§§}Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ^{#####}Department of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario Santiago, Santiago de Compostela; ^{#####}Department of Gastroenterology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; and ^{#####}Department of Gastroenterology, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, Spain

Patients with hepatitis C virus (HCV) genotype 4 infection are poorly represented in clinical trials of second-generation direct-acting antiviral agents (DAAs). More data are needed to help guide treatment decisions. We investigated the effectiveness and safety of DAAs in patients with genotype 4 infection in routine practice. In this cohort study, HCV genotype 4-infected patients treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OMV/PTVr) + ribavirin (RBV) (n=122) or ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) ± RBV (n=130) included in a national database were identified and prospectively followed up. Demographic, clinical and virologic data and serious adverse events (SAEs) were analyzed. Differences between treatment groups mean that data cannot be compared directly. Overall sustained virologic response at Week 12 post treatment (SVR12) was 96.2% with OMV/PTVr+RBV and 95.4% with LDV/SOF±RBV. In cirrhotic patients, SVR12 was 91.2% with OMV/PTVr+RBV and 93.2% with LDV/SOF±RBV. There was no significant difference in SVR12 according to degree of fibrosis in either treatment group (p=0.243 and p=0.244, respectively). On multivariate analysis, baseline albumin <3.5 g/dL (OMV/PTVr) and bilirubin >2 mg/dL (both cohorts) were significantly associated with failure to achieve SVR (p<0.05). Rates of SAEs and SAE-associated discontinuation were 5.7% and 2.5%, respectively, in the OMV/PTVr subcohort and 4.6%

and 0.8%, respectively, in the LDV/SOF subcohort. DAA-based regimens returned high rates of SVR12, comparable to limited data from clinical trials, in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 4 patients managed in a realworld setting. Safety profiles of both regimens were good and comparable to those reported for other HCV genotypes.

Keywords: Routine Clinical Practice; Direct-Acting Antiviral Agents; Cirrhosis; Genotype 4.

Worldwide, an estimated 15 million people are infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 4 (GT 4).¹ Because there is only moderate response to

^aAuthors share co-first authorship. ^cSee Appendix for list of members.

Abbreviations used in this paper: DAA, direct-acting antiviral agent; EOT, end of treatment; GT, genotype; HCV, hepatitis C virus; LDV, ledipasvir; OMV, ombitasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; RBV, ribavirin; SAE, serious adverse event; SOF, sofosbuvir; SVR4/12, sustained virologic response at week 4/12 after treatment.

© 2017 by the AGA Institute
1542-3565/\$36.00

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.020>

interferon-based therapy in these patients, this infection has been considered more difficult to treat. Although scarcer than for GT 1 patients, data from clinical trials on the efficacy of direct-acting antiviral agents (DAAs) in GT 4 patients suggest that interferon-free regimens with DAAs have the potential to achieve high rates of sustained virologic response (SVR) in GT 4 patients. SVR rates of 100% were achieved in the phase 2b PEARL-1 study in 135 treatment-naïve and treatment-experienced non-cirrhotic GT 4 patients treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OMV/PTVr) ± ribavirin (RBV).² SVR was similarly achieved in all 20 patients, including 7 with cirrhosis, included in a phase 2 study and treated with ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF).³

Evaluation of drugs in the real-world setting is critical, particularly in patients such as those with HCV GT 4 infection where clinical trial data are more limited. Therefore, we evaluated the clinical effectiveness and safety of 2 interferon-free DAA regimens, OMV/PTVr and LDV/SOF, in a cohort of HCV GT 4 patients treated in routine practice across Spain.

Methods

Data were collected through a National Registry (HEPA-C) under the auspices of the Spanish Association for the Study of the Liver and the Networked Biomedical Research Centre for the Study of the Liver and Digestive Diseases in Spain. All data recorded between April 1, 2015 and February 28, 2016 in treatment-naïve or treatment-experienced patients chronically infected with HCV GT 4 and treated with OMV/PTVr + RBV or LDV/SOF ± RBV in 35 Spanish centers were analyzed retrospectively. The study was approved in advance by the Research Ethics Committee of Hospital Universitario Puerta de Hierro of Majadahonda (Madrid, Spain).

Treatment was entirely at the discretion of the physician. Recommended treatment regimens were OMV 25 mg/PTV 150 mg/ritonavir 100 mg as 2 tablets once daily plus RBV or a single tablet fixed-dose regimen containing LDV 90 mg/SOF 400 mg given once daily ± RBV. Both regimens were administered for 12–24 weeks as determined by individual patient clinical characteristics.

Demographic, clinical, virologic, and safety data were collected. Virologic response, defined as undetectable HCV RNA determined by using either the COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA; lower limit of detection, 15 IU/mL) or the m2000SP/m2000RT (Abbott Molecular, Des Moines, IL; lower limit of detection, 12 IU/mL) real-time polymerase chain reaction–based assays, was assessed at week 4 of treatment, at end of treatment (EOT), and at week 4 (SVR4) and week 12 (SVR12) after treatment. Virologic failure was defined as detectable HCV RNA at any time during treatment (with the exception of week 4 of treatment) or post-treatment follow-up. Change in

renal function was assessed at week 12 after treatment. Details of all recorded serious adverse events (SAEs) were collected from the time of first drug administration to week 12 after the planned EOT.

Results

Results for each treatment group are presented separately and are not directly comparable.

Data from 122 patients treated with OMV/PTVr were included in the analysis (Table 1). Overall, 96.2% of those with available data achieved SVR12 (modified intent-to-treat). SVR12 was numerically lower in patients with cirrhosis, but overall there was no statistical difference in SVR12 according to degree of fibrosis ($P = .243$). The majority of patients without cirrhosis (88.5%) received the recommended 12 weeks of treatment with OMV/PTVr + RBV, and 98.4% achieved SVR12. In patients with cirrhosis, SVR12 rates were 93.3% after 12 weeks of treatment and 89.5% after 24 weeks of treatment. Among those with data, 92.2% had

Table 1. Demographics and Virologic Response (Not Directly Comparable)

	OMV/PTVr + RBV (n = 122)	LDV/SOF ± RBV (n = 130)
Demographics, n (%)		
Sex, male	91 (74.6)	109 (83.8)
Age, y, mean (range)	52.7 (35–77)	53.4 (21–79)
Cirrhosis	43 (35.2)	73 (56.2)
CTP A	38 (88.4)	61 (83.6)
CTP B or C	5 (11.6)	12 (16.4)
MELD score, mean (SD) ^a	9 (3.1)	9 (2.9)
>18, n (%)	3 (6.9)	3 (4.1)
Treatment history		
Naïve	44 (36.1)	70 (53.8)
Non-responders	48 (39.3)	44 (33.8)
Relapsers	27 (22.1)	16 (12.3)
Treatment duration (wk)		
8	—	1 (0.8)
12	91 (74.6)	99 (76.2)
24	31 (25.4)	30 (23.1)
Virologic response, n/N (%)		
Week 4 on-treatment	107 ^b /116 (92.2)	96 ^c /122 (78.2)
EOT	120/122 (98.4)	129/130 (99.2)
SVR4	120/122 (98.4)	125/130 (96.2)
SVR12		
Overall	100/104 (96.2)	124/130 (95.4)
Non-cirrhotic	69/70 (98.6)	54/55 (98.2)
Cirrhotic	31/34 (91.2)	68/73 (93.2)

NOTE. None of the patients included were human immunodeficiency virus co-infected.

CTP, Child-Turcotte-Pugh; MELD, Model for End-Stage Liver Disease.

^aOnly in patients with cirrhosis.

^bUndetectable viral load (n = 85); detectable but unquantifiable viral load (n = 22).

^cUndetectable viral load (n = 67); detectable but unquantifiable viral load (n = 29).

an on-treatment week 4 response, 98.4% had an EOT response, and 98.4% achieved SVR4. There was no significant difference between non-cirrhotic and cirrhotic patients in on-treatment response at week 4 ($P = .291$). Four patients experienced treatment failure; 2 patients withdrew early because of an adverse event, 1 patient experienced virologic failure (relapse), and 1 patient discontinued treatment voluntarily. Baseline factors significantly associated with failure to achieve SVR12 on multivariate analysis were platelets $\leq 70,000/\text{mm}^3$, bilirubin $> 2 \text{ mg/dL}$, and albumin $< 3.5 \text{ g/dL}$ (both $P < .05$).

Four patients (3.3%) discontinued treatment early, 3 because of an adverse event and 1 at patient request. SAEs were reported for 7 patients (5.7%). There were no deaths during treatment or follow-up. Baseline albumin $< 3.5 \text{ g/dL}$ and platelets $\leq 70,000/\text{mm}^3$ (both $P < .05$) were significantly associated with development of SAEs on multivariate analysis.

Data from 130 patients treated with LDV/SOF were included in the analysis (Table 1). Overall, 95.4% of those with available data achieved SVR12 (modified intent-to-treat). SVR12 was numerically lower in patients with cirrhosis, but overall there was no statistical difference in SVR12 according to degree of fibrosis ($P = .244$). The majority of patients without cirrhosis (68.3%) received LDV/SOF without RBV for 12 weeks, which achieved SVR12 of 100%. In patients with cirrhosis, the majority (83.9%) were treated with either LDV/SOF + RBV for 12 weeks (53.2%; SVR12, 87.9%) or with LDV/SOF for 24 weeks (30.6%; SVR12, 100%); 11.3% of patients were treated with LDV/SOF for 12 weeks and 4.8% LDV/SOF + RBV for 24 weeks. There was no significant difference in SVR12 between treatment arms for patients with cirrhosis. Among those with data, 78.2% had an on-treatment response at week 4, 99.2% had an EOT response, and 96.2% achieved SVR4. There was no significant difference between non-cirrhotic and cirrhotic patients in on-treatment response at week 4 ($P = .265$). Six patients experienced treatment failure, 4 patients relapsed (3 between EOT and post-treatment week 4 and 1 between weeks 4 and 12 after treatment), 1 patient withdrew early because of an adverse event, and 1 patient discontinued treatment voluntarily. Only baseline bilirubin $> 2 \text{ mg/dL}$ was significantly associated with failure to achieve SVR on multivariate analysis ($P < .05$).

SAEs were reported for 6 patients (4.6%) and led to treatment discontinuation in 1 patient. No patient died during treatment or follow-up. No baseline characteristics were significantly associated with SAEs.

There were significant differences in baseline characteristics between the 2 treatment cohorts. More patients in the LDV/SOF group had cirrhosis ($P < .001$), mean elastography scores were higher (20.3 vs 13.2; $P < .001$), mean bilirubin levels were higher (1.01 vs 0.78 mg/dL; $P = .01$), and mean albumin levels were lower (4.1 vs 4.3 g/dL; $P = .004$). The LDV/SOF group included a significantly higher proportion of

treatment-naive patients compared with the OMV/PTVr group ($P = .006$).

Patients With Cirrhosis

A total of 116 patients with cirrhosis were included in the analysis (OMV/PTVr, $n = 43$; LDV/SOF, $n = 73$). SVR12 was achieved by 99 of 107 patients (92.5%) with available data (OMV/PTVr, 91.2%; LDV/SOF, 93.2%). A response at week 4 of treatment was achieved by 81.3% of cirrhotic patients overall (OMV/PTVr, 90.5%; LDV/SOF, 75.4%). EOT response (OMV/PTVr, 95.3%; LDV/SOF, 98.6%) and SVR4 (OMV/PTVr, 95.3%; LDV/SOF, 94.5%) were similar. Among cirrhotic patients only baseline albumin was significantly associated with failure to achieve SVR on multivariate analysis ($P < .05$).

Overall, 8 patients experienced treatment failure (virologic failure, $n = 4$; withdrawal due to an adverse event, $n = 3$; voluntary discontinuation, $n = 1$). Eight patients (6.9%) developed SAEs. All these patients were Child-Pugh A at baseline, four (50%) with esophageal varices. Seven of the 8 patients who developed SAEs were also treated with RBV. SAEs were related to hepatic disease in 6 patients; 2 patients developed hepatocellular carcinoma (LDV/SOF group), 2 experienced hepatic decompensation (hepatic encephalopathy [OMV/PTVr group]; ascites [LDV/SOF group]), 1 patient had an infection (sepsis as a result of spontaneous bacterial peritonitis [LDV/SOF group]), and 1 patient developed hyperbilirubinemia (OMV/PTVr group). The majority of SAEs (5 of 8) arose at week 4 or week 12 of treatment. Platelet levels $\leq 70,000/\text{mm}^3$ were the only baseline factor associated with development of SAEs in multivariate analysis ($P < .05$).

Discussion

Our study is the largest to date to investigate the real-world effectiveness and safety of DAA therapy in HCV GT 4 patients. In our cohort of patients who were managed in routine clinical practice, both OMV/PTVr and LDV/SOF resulted in rapid virologic responses and high rates of SVR12 (overall, $> 95\%$). Virologic response at week 4 had no impact on SVR12.

Rates of SVR12 in non-cirrhotic patients in our cohort were 99% with OMV/PTVr and 98% with LDV/SOF. These results compare favorably with the limited data available from controlled clinical trials evaluating these regimens, which have demonstrated SVR12 rates of 100% with OMV/PTVr in treatment-experienced and treatment-naive non-cirrhotic patients² and 100% with LDV/SOF in a small study in non-cirrhotic and cirrhotic patients.³

In our cohort, SVR12 data were available for 107 of a total of 116 cirrhotic patients, with overall SVR12 rate of 92.5% (91.2% with OMV/PTVr and 93.2% with LDV/SOF). At the time of writing, there are few published data

for DAAs in GT 4 patients with cirrhosis. The ongoing AGATE studies are investigating OMV/PTVr in GT 4 patients including those with compensated cirrhosis. Preliminary data have shown SVR12 rates of 97% in cirrhotic patients treated with this regimen for 12 weeks ($n = 31$).

Our study provides insight into clinician prescribing practice for GT 4 patients. Regimens prescribed varied, particularly for patients with cirrhosis. Although the majority of cirrhotic patients treated with OMV/PTVr + RBV received the recommended treatment of 24 weeks, 44% received treatment for only 12 weeks; however, there was no significant difference between SVR12 rates for 12 and 24 weeks. At the time patients included in the study were treated, the recommended treatment with LDV/SOF for GT 4 patients with cirrhosis was 24 weeks without RBV. Although around one-third of patients received this regimen, more than half were treated with LDV/SOF + RBV for 12 weeks; this is now also a recommended regimen. The LDV/SOF cohort included significantly more patients with more advanced liver disease. It is possible that because LDV/SOF is indicated for the treatment of decompensated cirrhosis whereas OMV/PTVr is not, it is perceived as a more appropriate choice for patients with more advanced disease. The fact that LDV/SOF can be used in an RBV-free regimen may also contribute.

Safety and tolerability of both regimens were good in our real-world cohort. Overall, reported rates of SAEs in the current study (5.7% with OMV/PTVr ± RBV and 4.6% with LDV/SOF) were only slightly higher or similar to those reported in the pivotal clinical trials in HCV GT 1 patients (up to 5.5% for OMV/PTVr + dasabuvir and up to 3.8% for LDV/SOF).⁴⁻⁷ SAEs were reported in 6.9% of cirrhotic patients in our cohort and were largely experienced by patients receiving RBV. There have been post-marketing reports of decompensation in cirrhotic patients, generally with advanced disease, during early treatment with OMV/PTVr. Although causality has not been shown, treatment of Child-Pugh B patients with OMV/PTVr is no longer recommended in Europe and contraindicated in the United States, and additional monitoring is recommended for cirrhotic patients. In our cohort, decompensation occurred in 2 cirrhotic patients (1.7%) (one in each subcohort), both during post-treatment follow-up and both of whom were Child-Pugh A at baseline. Overall, the favorable safety findings in the current study are important because of the small number of studies in GT 4 patients, particularly those with cirrhosis. Because safety is generally expected to be poorer in real-world cohorts, which is related to factors such as a higher incidence of previously treated and severely affected patients and the presence of comorbidities and polypharmacy, these observations are encouraging.

This study has the usual limitations related to its non-interventional/observational, real-world design, including the potential for bias because of prescribing

and patient selection by physicians. Nevertheless, because of the current paucity of data with DAAs in HCV GT 4 patients, the relatively large number of patients included in the current study gives an important insight into the effectiveness and safety of 2 increasingly used oral combination antiviral therapies. The future is encouraging, with new DAA combinations becoming available. Recently the single tablet fixed-dose regimen of SOF/velpatasvir was approved for all genotypes on the basis of the results of the ASTRAL-1 trial in which SOF/velpatasvir demonstrated rates of SVR of 100% in 116 GT 4 patients.⁸

In summary, OMV/PTVr-based and LDV/SOF-based regimens yielded high rates of SVR12, comparable with the limited results from clinical trials, in both cirrhotic and non-cirrhotic HCV GT 4 patients managed in a real-world setting. The safety profiles of both regimens were good and comparable with those reported for other HCV genotypes.

References

- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015;61:77-87.
- Hézode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-4): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015;385:2502-2509.
- Kohli A, Kapoor R, Sims Z, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:1049-1054.
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-1493.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370:1889-1898.
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-1603.
- Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-1982.
- Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599-2607.

Reprint requests

Address requests for reprints to: Javier Crespo, MD, PhD, Gastroenterology and Hepatology Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avenida de Valdecilla s/n, Santander 39008, Cantabria, Spain. e-mail: javiercrespo1991@gmail.com; fax: 0034-942-202544.

Conflicts of interest

These authors report the following: J. Crespo reports grant support and/or consultancy and lecture fees from AbbVie, Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, Janssen, and MSD. J. L. Calleja reports consultancy and/or speaker fees from Gilead, MSD, Janssen, BMS, and AbbVie. M. Buti reports grant support and/or consultancy fees from Gilead Sciences and Janssen. J. Arenas reports consultancy fees from AbbVie, Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, and MSD. F. Sáez-Royuela reports grant support and/or consultancy fees from Gilead Sciences and AbbVie. I. Fernández reports consultancy fees from AbbVie, Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, Janssen, and

ARTICLE IN PRESS

■ 2017

Antivirals in HCV GT 4: Effectiveness and Safety 5

Merck, J. Garcia-Samaniego reports consultancy fees from Gilead, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, and Janssen. F. Gea reports speaker fees from Gilead, AbbVie, MSD, and Bristol-Myers Squibb. F. Jorquera reports consultancy fees and non-financial support from AbbVie, Gilead Sciences, and MSD. S. Lens reports consultancy fees from Gilead, AbbVie, and Janssen. J. M. Pascasio reports consultancy fees from Gilead, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Janssen, and MSD. R. M. Morillas reports consultancy fees from Gilead, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Janssen, and Merck. C. A. Navascués reports consultancy fees from Gilead, AbbVie, and Bristol-Myers Squibb. M. Prieto reports grant support and/or consultancy fees from Gilead, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Janssen, and MSD. J. J. Sanchez Ruano reports speaker fees and/or travel expenses

from Gilead, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Janssen, and MSD. J. Turnes reports consultancy and/or speaker fees from Gilead, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Janssen, and MSD. The remaining authors disclose no conflicts.

Funding

HEPA-C is a national database owned by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEL) and the Networked Biomedical Research Centre for the Study of the Liver and Digestive Diseases in Spain (CIBERehd). It receives financial support from Gilead, AbbVie, MSD, and BMS. This study received support from the Spanish Health Ministry (Plan Estratégico Nacional contra la hepatitis C).

Appendix. Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group

Silvia Montoliu (Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Tarragona, Tarragona); Miguel Angel Serra (Department of Gastroenterology, Hospital Clinico de Valencia, Valencia); Raul Andrade (Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga); Conrado Fernandez (Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid); Miguel Fernández Bermejo (Department of

Gastroenterology, Hospital San Pedro de Alcantara, Caceres); Miguel Angel Simon (Department of Gastroenterology, Hospital Clinico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza); Lucia Bonet (Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca); Juan de la Vega (Department of Gastroenterology, Hospital San Agustin, Aviles); Moises Diago (Department of Gastroenterology, Hospital Universitario General de Valencia, Valencia); José Ramón Fernández (Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de Cruces, Bilbao); Gloria Sanchez Antolin (Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid).

Adherence to SmpC recommendations in real-world practice in the treatment of monoinfected patients with chronic genotype 1 or 4 HCV infection with Direct-Acting Antivirals

Belén Ruiz-Antorán, Diego Rincón, Christie Perelló, Inmaculada Fernandez, Francisco Gea, Zoe Mariño, Javier García-Samaniego, Vanessa Hontangas, Joaquin Cabezas, Begoña Sacristan, Juan Manuel Pascasio, Rosa María Morillas, Juan Turnes, Jordi Llaneras, Miguel A. Serra, Xavier Torras, Moises Diago, Francisco Jorquera, Conrado Fernández, Miguel A. Simón, Miguel Fernández Bermejo, Juan José Sánchez Ruano, Juan Arenas, Raul J. Andrade, Javier Ampuero, Lucía Bonet, Javier Crespo, José Luis Calleja Panero and Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group.

Reference: *Journal of Hepatology, Supplement n°1, vol 66, 2017: 534-535.*

Factor de Impacto: 10,590

Effectiveness of ribavirin use associated with Direct-Acting Antivirals in the treatment of non-cirrhotic patients with genotype 1a or 4 HCV infection in Real-World Practice

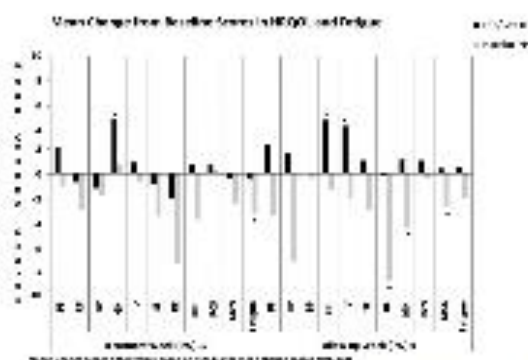
Belén Ruiz-Antorán, Diego Rincón, Marta Hernández Conde, Inmaculada Fernández, Javier García-Samaniego, Francisco Gea, Joaquín Cabezas, Begoña Sacristán, Francisco Jorquera, Juan Turnes, Martín Prieto, Jordi Llaneras, Juan Manuel Pascasio, Federico Sáez Royuela, Sabela Lens, Miguel A Serra, Rosa María Morillas, Xavier Torras, Raúl J. Andrade, Miguel Fernández Bermejo, Javier Ampuero, Esther Molina, Lucía Bonet, Moises Diago, José Ramón Salcines, José María Moreno, Javier Crespo, José Luis Calleja Panero and Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group

Reference: *Journal of Hepatology, Supplement n°1, vol 66, 2017: 535.*

Factor de Impacto: 10,590

POSTER PRESENTATIONS

significantly declined in **RIE** (-8.8 [-14.8,-2.9]), **MIH** (-4.3 [-8.4,-0.2]) and **MCS** (-2.7 [-4.9,-0.4]). EBR/GZR ITG had significantly better mean change scores than the placebo DTG at PW4 (Treatment differences for: **PF** (5.8 [0.3,11.3]), **RP** (8.7 [0.3,17.1]), **GH** (6.3 [0.4,11.8]), **RE** (8.7 [1.1,16.3]), **MIH** (5.4 [0.1,10.7]), **MCS** (3.3 [0.5,5.8])). **Fatigue** declined significantly in the EBR/GZR ITG at PW4 (-1.5 [-2.8,-0.1]) and the placebo DTG at TW12 (-3.3 [-8.1,-0.4]). Fatigue did not differ between treatment groups during the study period.



Conclusions: EBR/GZR treatment had a more favorable impact on the HRQoL profile as compared with placebo-treated patients with chronic HCV infection and IBLD.

FRI-252

Strong decrease of patients with advanced liver disease and more adherence problems to HCV therapy as DAA regimen enter third year of existence in Germany

J. Petersen¹, K. Würsthen¹, K. Olah¹, T. Lorenzen¹, A. Plettenberg¹, S. Unger¹, C. Czaja Harder¹, A. Burchard¹, K. Matschenz¹, A. Stoehr¹, P. Buggeisch¹, IFF - Institute for Hepatitis klinik St Georg university of Hamburg, Hamburg, Germany
E-mail: petersen@iff.medizine.de

Background and Aims: DAA therapies have yielded SVR12 rates of more than 90% in randomized trials and real-world cohorts. Understanding factors associated with treatment failures in real-world clinical practice remains challenging due to the small number of patients who do not achieve SVR. We have recently reported very small failure rates, equally distributed to viral and non-viral factors (Petersen et al, AASLD 2016). Here we report about changes in baseline demographics of patients over time in a large number of patients from a single treatment experienced high volume treatment center of ID physicians and hepatologists selecting patients jointly for HCV treatment. We assessed the characteristics of patients over time who failed available DAA therapies since the licensing of these all oral drugs in Germany in mid 2014.

Methods: Data were collected retrospectively from patients from a single treatment center using a centralized electronic data base. All HCV patients that started DAA treatment since June 2014 and finished treatment (n12) until November 01, 2016 were included in the analysis (n = 1215).

Results: Overall, SVR rate from this very heterogeneous patient population was 92%. Of the patients that did not achieve SVR, 4% discontinued treatment, lacked adherence, or were lost to follow-up (n=47). 4% were virologic failures, mostly relapsers (n=45), viral breakthrough (n=2). Over time, there was a clear trend towards patients with less advanced liver disease that qualified for simplified regimen such as eight-week treatments, adding to an overall trend for less virological failures. Contrary, patients with more complicated PWLD or

DM history entered DAA treatment as well, leading to a higher number of cases of lower adherence and more non-virological failures over time. **Conclusions:** Overall failure rate in real world HCV patients of different genotypes and various states of liver disease from a high volume treatment remained very low with 8%, with 4% diagnosed as showing virological cause, mostly relapse, and 4% treatment discontinuation, lack of adherence or lost to follow up. SVR rates were high across treatment regimen. Over time, there was a clear trend to patients with less advanced liver disease qualifying for simplified treatments and more non-virological failures due to lower adherence. With this change in patients profiles, patient selection and education seems to be of more importance to reduce non-virological failures compared to the development of further optimized treatment regimen.

FRI-253

Adherence to SmPC recommendations in real-world practice in the treatment of mono-infected patients with chronic genotype 1 or 4 HCV infection with direct-acting antivirals

B. Ruiz-Arriola¹, D. Rincón^{1,2}, C. Pecesillo^{3,4}, I. Fernandez⁵, F. Gea^{3,6}, Z. Morillo^{1,7}, J. Garcia-Samaniego^{8,9}, V. Herrangas¹⁰, J. Cabrerizo^{11,12}, B. Sacristan¹³, J.M. Pascasio¹⁴, R.M. Morillas¹⁵, J. Turmes¹⁶, J. Llaneras¹⁷, M.A. Soria¹⁸, X. Torres¹⁷, M. Diago¹⁹, E. Jorquera^{3,19}, C. Fernández²⁰, M.A. Simón²¹, M.F. Bermejo²², J.J.S. Ruano²³, J. Arenas²⁴, R.J. Andrade^{25,26}, J. Ampuero^{27,28}, L. Boner²⁷, J. Crespo^{1,29,30}, J.L.C. Planes^{31,32} and Spanish Group for the Study of the Use of

Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group. ¹Clinical Pharmacology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda; ²Gastroenterology, Hospital Universitario Gregorio Marañón; ³CIBEReha; ⁴Gastroenterology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda; ⁵Gastroenterology, Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁶Gastroenterology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ⁷Liver Unit, IIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona; ⁸Gastroenterology, Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁹Gastroenterology, Hospital Universitario La Fe, Valencia; ¹⁰Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander; ¹¹Gastroenterology, Hospital San Pedro, Logroño; ¹²Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ¹³Gastroenterology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ¹⁴Gastroenterology, Hospital de Mostrofo, Pontevedra; ¹⁵Gastroenterology, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; ¹⁶Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; ¹⁷Gastroenterology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ¹⁸Gastroenterology, Hospital General Universitario Valencia, Valencia; ¹⁹Gastroenterology, Complejo Asistencial Universitario León, IBROMED, León; ²⁰Gastroenterology, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid; ²¹Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; ²²Gastroenterology, Hospital San Pedro de Alcantara, Glicores; ²³Gastroenterology, Hospital Universitario de Toledo, Toledo; ²⁴Gastroenterology, Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián; ²⁵Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; ²⁶Gastroenterology, Hospital Universitario de Valme, Sevilla; ²⁷Gastroenterology, Hospital Universitario San Eusebio, Palma de Mallorca; ²⁸Universidad de Cantabria, Santander; ²⁹Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain
E-mail: jose Luis.colleja@uam.es

Background and Aims: The Summary of Product Characteristics (SmPC) is an official document approved by Regulatory Agencies which includes the conditions of use of medicinal products. In the treatment of hepatitis C, deviation from the SmPC recommendations due to the unnecessary use of ribavirin (RBV) may result in an increased rate of adverse events. In addition, prolonging treatment duration may imply an added cost, while shortening it could pose a loss of effectiveness.

To assess the degree of adherence in clinical practice to the conditions of use established in the SmPC for direct acting antivirals (DAA/PTV,

POSTER PRESENTATIONS

OBV/PTV/rtv/DSV; LDV/SOF), as well as its impact on treatment effectiveness.

Methods: Retrospective, multicentric national study that included patients treated according to clinical practice in Spain. Data were collected from the HEPAC National Registry (AEH-CIBERhd). The study evaluated data from patients with genotype 1 or 4 treated in 41 Spanish centers, from 1 April to 30 October 2016. The primary endpoint for effectiveness was sustained viral response at week 12 (SVR12).

Results: A total of 3,412 patients were included in the study: 56.4% males, mean age of 58 years, most of the genotype 1b (88.0%) (genotype 1a:22%; genotype 4:7%). Patient distribution according to the degree of fibrosis: F4 (52%), F3 (18%), F2 (19%) and F0-1 (9%). 27.2% of patients received LDV/SOF, 27.4% LDV/SOF + RBV, 24.8% OBV/PTV/rtv/DSV + RBV, 17.5% OBV/PTV/rtv/DSV and 2.6% OBV/PTV + RBV. 54.8% received RBV. Regarding treatment duration, 82.9% of patients received 12 weeks of treatment, 14.3% 24 weeks and 2.8% 8 weeks. 72.4% were treated according to the SmPC. The most frequent reason for lack of adherence to the SmPC was the addition of RBV (84% of prescriptions were non-concordant), followed by not adding RBV when it was recommended (6.9%), prolonged treatment duration (4.5%) and shortened treatment duration (2.5%). SVR12 in patients treated according to SmPC was 96.3%, while in patients with non-concordant prescriptions was 96.7% ($p = 0.44$). In patients with shortened treatment duration, SVR12 was significantly lower than in the rest of patients (82.6% vs. 97%, $p < 0.05$).

Conclusions: 72.4% of patients received treatment according to the SmPC. The majority of deviations were due to RBV use. There were no statistically significant differences in SVR between patients treated according to the SmPC and those receiving non-concordant prescriptions. However, there was an impact in SVR for patients who were treated for less time than recommended.

FRI-254

Effectiveness of ribavirin use associated with direct-acting antivirals in the treatment of non-cirrhotic patients with genotype 1a or 4 HCV infection in real-world practice

B. Ruiz-Antuña¹, D. Rincón^{2,3}, M.H. Conde^{4,5}, I. Fernández⁶, J. García-Sarmiento^{7,8}, F. Gava⁹, J. Cabezas^{10,11}, B. Sacristán¹², F. Jorquera^{13,14}, J. Turres¹⁵, M. Prieto^{16,17}, J. Llaneras^{18,19}, J.M. Pascasio²⁰, E.S. Bojuela²¹, S. Lelis²², M.A. Serna²³, R.M. Morillas²⁴, X. Torres²⁵, R.J. Andrade^{26,27}, M.F. Bernabeu²⁸, J. Ampuero^{29,30}, E. Molina³¹, L. Boer³², M. Diago³³, J.R. Salcines³⁴, J.M. Moreno³⁵, J. Crespo^{36,37}, J.L.C. Paero^{38,39} and Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group. ¹Clinical Pharmacology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda; ²Gastroenterology, Hospital Universitario Gregorio Marañón; ³CIBERhd; ⁴Gastroenterology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda; ⁵Gastroenterology, Hospital Universitario 12 de Octubre;

⁶Gastroenterology, Hospital Universitario La Paz; ⁷Gastroenterology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ⁸Gastroenterology and Hepatology Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander; ⁹Gastroenterology, Hospital San Pedro, Logroño; ¹⁰Gastroenterology, Complejo Asistencial Universitario León, IMOMED, León; ¹¹Gastroenterology, Hospital de Monteceli, Asturias; ¹²Gastroenterology, Hospital Universitario La Fe, Valencia; ¹³Gastroenterology, Hospital Universitario Vall D'Hebron, Barcelona; ¹⁴Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ¹⁵Gastroenterology, Hospital Universitario de Toledo, Toledo; ¹⁶User Unit, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona; ¹⁷Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; ¹⁸Gastroenterology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; ¹⁹Gastroenterology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ²⁰Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; ²¹Gastroenterology, Hospital San Pedro de Alcantara, Cáceres; ²²Gastroenterology, Hospital Universitario de Vitoria, Sevilla; ²³Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario Santiago, Santiago de Compostela; ²⁴Gastroenterology, Hospital Universitario San Eusebio, Palma de Mallorca; ²⁵Gastroenterology, Hospital General Universitario Valencia, Valencia; ²⁶Gastroenterology, Hospital Comarcal Lasda, Santander; ²⁷Gastroenterology, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete; ²⁸Universidad de Cantabria, Santander; ²⁹Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain E-mail: jose.rincón@puerta.com

Background and Aims: Recently, EASL Clinical guidelines have recommended the addition of Ribavirin (RBV) to treatment with sofosbuvir/ledipasvir or Ombitasvir/Paritaprevir/Riv + Dasabuvir in non-cirrhotic, pre-treated patients with genotype 1a or 4 HCV. The aim of this study is to assess the adequacy of this recommendation in the context of Spanish clinical practice.

Methods: Retrospective, multicentric study that included patients treated according to clinical practice in Spain. Data were collected from the HEPAC National Registry (AEH-CIBERhd). The study evaluated data from non-cirrhotic, treatment-naïve or treatment-experienced patients with chronic genotype 1a or 4 HCV infection, who were treated with OBV/PTV, OBV/PTV/rtv/DSV or LDV/SOF in 41 Spanish centers, between April-October 2016. The primary endpoint was sustained viral response at 12 weeks (SVR12).

Results: A total of 511 patients were included. In the genotype 1a cohort ($n = 377$), 240 patients (64%) received LDV/SOF, 116 (48.0%) of whom were treatment naïve and 124 (51.6%) were treatment-experienced. In the LDV/SOF group, 15 (13%) and 35 (28%) of the treatment-naïve and pretreated patients, respectively, received RBV. SVR12 was 98.3% and 97.6%, for treatment naïve and pretreated patients, respectively. There were no statistically significant differences in SVR12 for non-cirrhotic pretreated patients with genotype 1a with/without RBV treatment (Table 1).

Table (abstract FRI-254).

GENOTYPE 1a (n = 377)			SVR 12	OR: 95% CI; p
LDV/SOF (n = 240)	NAIVE (n = 116)	LDV/SOF (n = 101)	98.3 (99/101)	1.03 (0.99-1.04); 0.272
		LDV/SOF + RBV (n = 15)	100% (15/15)	
	PRE-TREATED (n = 124)	LDV/SOF (n = 89)	97.0% (86/89)	1.02 (0.99-1.07); 0.562
		LDV/SOF + RBV (n = 35)	100% (35/35)	
OBV/PTV/rtv/DSV (n = 177)	NAIVE (n = 64) / PRE-TREATED (n = 75)	WITH RBV (n = 124)	98.4% (122/124)	0.98 (0.96-1.01); 0.645
		WITHOUT RBV (n = 12)	100% (12/12)	
GENOTYPE 4 (n = 134)			SVR 12	OR: 95% CI; p
LDV/SOF (n = 58)	NAIVE (n = 31)	LDV/SOF (n = 25)	100% (25/25)	1 (0.99-1.01); p = ns
		LDV/SOF + RBV (n = 6)	100% (6/6)	
	PRE-TREATED (n = 28)	LDV/SOF (n = 21)	100% (19/21)	1.05 (0.95-1.15); 0.557
		LDV/SOF + RBV (n = 7)	100% (7/7)	
OBV/PTV (n = 75)	NAIVE (n = 30) / PRE-TREATED (n = 45)	WITH RBV (n = 66)	98.5% (65/66)	1.01 (0.98-1.04); 0.730
		WITHOUT RBV (n = 9)	100% (9/9)	

Esta tesis ha recibido el PREMIO A LA SEGUNDA COMUNICACIÓN ORAL HÍGADO al trabajo titulado: CONCORDANCIA DEL TRATAMIENTO EN VIDA REAL CON LAS RECOMENDACIONES DE FICHA TECNICA Y GUIAS EN PACIENTES MONOINFECTADOS CON HEPATITIS CRÓNICA POR VHC GENOTIPO 1 Y 4 TRATADOS CON ANTIVIRALES DIRECTOS presentado en el LXXVI Congreso Anual de la SEPD, que se celebra en el marco de la Semana de las Enfermedades Digestivas (SED 2017). El premio será entregado oficialmente en el seno del Congreso que se celebrará entre el 9 y el 11 de Junio de 2017.

ANEXO 3. Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica



D^a. CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ, PRESIDENTA DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID

C E R T I F I C A

Que dicho Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

“ANALISIS DE LOS DATOS DEL USO EN PRÁCTICA CLÍNICA DE VIEKIRAX® (OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR)/EXVIERA® (DASABUVIR) y LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR (HARVONI®) EN PACIENTES CON HEPATITIS C.”

a solicitud del Dr. Calleja del Servicio de Gastroenterología y la Dra. Belén Ruiz Antorán del Servicio de Farmacología del Hospital Universitario Puerta de Hierro, considerando que su planteamiento global es aceptable desde el punto de vista metodológico y ético. Acta nº 02.16.

En Majadahonda, a 8 de febrero de 2016





Fdo.: Dra. Avendaño Solá

Presidenta del CEIC

ZONA NOROESTE
C/ Joaquín Rodrigo, 2
28222 Majadahonda / Madrid



ANEXO 4. Resolución del procedimiento de clasificación de Estudio Clínico Epidemiológico.**Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.**

 <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD</p>	 <p>agencia española de medicamentos y productos sanitarios</p>	<p>DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO</p>
<p>ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO</p>		
<p>DESTINATARIO: D^a BELEN RUIZ ANTORAN</p>		
<p>Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha 30 de marzo de 2017, por D^a BELEN RUIZ ANTORAN, para la clasificación del estudio titulado “ANÁLISIS DE LOS DATOS DEL USO EN PRÁCTICA CLÍNICA DE VIEKIRAX® OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR)/EXVIERA® (DASABUVIR) y LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR (HARVONI®) EN PACIENTES CON HEPATITIS”, con código BRA-DAS-2017-01 y cuyo promotor es D^a BELEN RUIZ ANTORAN, se emite resolución.</p>		
<p>El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ RESUELVE clasificar el estudio citado anteriormente como “Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo” (abreviado como EPA-OD).</p>		
<p>Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma. • Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España. 		
<p>CORREO ELECTRÓNICO farmacoepi@aemps.es</p>	<p>C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8 28022 MADRID</p>	



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a **31 de marzo de 2017**

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID